

חלב ורפואה

מאמרים ומחקרים בנושא חלב ומוצריו

גליון 1 מרץ 2017 | אדר - ניסן תשע"ז



חלבוני חלב
כאמצעי להובלת
תרופות אנטי
סרטניות

חלבון החלב
ובריאות מטבולית



דבר המערכת

אנחנו שמחים להגיש לכם את הגיליון הראשון של "חלב ורפואה", מגזין מקצועי הסוקר את המחקרים והמאמרים האחרונים בתחום החלב.

החלב, נוזל תזונתי בעל ערך לכל היונקים, מהווה נושא רפואי ממדרגה ראשונה. עשרות מאמרים בעיתונים שונים מתייחסים להיבטיו המיטיבים במצבי בריאות וחולי. במקביל מתפרסמות ידיעות המצביעות גם על נזקיו.

מטרת העיתון להביא מאמרים ממומחים ומובילי דיעה בשם אומרם אך גם לסכם את החידושים המתפרסמים חדשות לבקרים.

בגליון זה, ניסינו להציג לכם מקצת ממגוון הנושאים הקשורים בחלב, החל מתרומת החלב לחילוף החומרים (מטבוליזם), דרך סקירת בועיות השומן שבחלב, ועד חשיבות מיצלות החלב להובלת תרופות בתוך הגוף.

כארגון המקדם שיח מדעי מעודכן, אנו רואים חשיבות גדולה בבניית מגזין מקצועי מסוג זה. זאת במיוחד בימים בהם כל פיסת מידע אינטרנטית מקבלת מיד מעמד של מחקר אקדמי המהווה כלי ניגוח לקידום אג'נדה זו או אחרת.

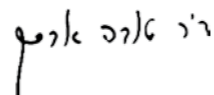
אנחנו מאחלים לכם קריאה פורייה, ביקורתית ומעניינת, וקוראים לכם להגיב ולשתף אותנו במחשבותיכם בכתובת - tova@milkg.org.il

קריאה מהנה!



פרופ' יהודה שינפלד

עורך ראשי, יו"ר המועצה המדעית של מועצת החלב



ד"ר טובה אברך

מנהלת תחום בריאות, מועצת החלב

תוכן העניינים



4
מיוחד - חלב במקורות
מר איציק בנג'ו



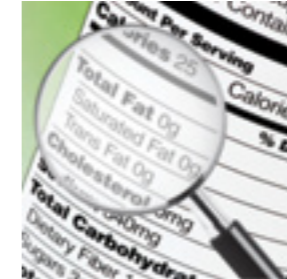
6
חלב ומוצריו - מתוך
ההנחיות התזונתיות
למחלות קרדיו וסקולריות
עמותת עתיד



8
חלב - 'חלבון מטבולי'!
צריכת חלבוני חלב
ושיפור מדדים מטבוליים
גב' לימור בן חיים



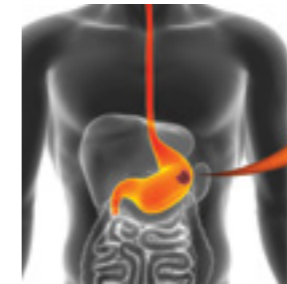
16
בועית שומן החלב -
השלם עולה על סך חלקיו
ד"ר נורית ארגוב-ארגמן



19
שומן רווי:
מה השתבש בדרך?
פרופ' ברוס גרמין



22
הקשר בין צריכת חלב
וסרטן הערמונית:
האם מדובר בגורם סיכון
או גורם מגן?
ד"ר עבדאללה ותד
ופרופ' יהודה שינפלד



25
חלבוני חלב כאמצעי
להובלת תרופות אנטי
סרטניות
פרופ' יואב ליבני



28
רווחת בקר לחלב
ברפת הישראלית
ד"ר שרה ווייל-פינשטיין



על חלב ומוצרי חלב במקרא

איציק בנג'ו - משקי בית שאן | bengio@shan.co.il

חלב וחלב

קודם שאתחיל בסקירה, חשוב שנבדיל בין חלב וחלב (ניקוד שונה):
חלב - (שימו לב לניקוד בקמץ), נזל הנוצר בבלוטות החלב של נקבות היונקים. בתנ"ך מוזכר בעיקר אצל מיני היונקים פרות, כבשים איילים ועזים. וכמוכן, גם אצל בנות חווה המניקות (שרה, דבורה, יוכבד, חנה). בנושא בנות חווה זה מזכיר לי שפעם הבן שלי שאל אותי "למה אומרים שחלב-אם זה הכי טוב לתינוק? מה כל כך טוב בחלב-אם?" אז אמרתי לו שאני לא יודע ולדעתי הכי טוב בחלב-אם זו האריזה... ברור שאחרי תובנה כזו חטפתי על הראש מבעלת האריזה...

חלב - (שימו לב לניקוד בצירה ובסגול), שומן בגופם של בעלי חיים, מצוי בעיקר ליד הקרביים ומשמש בתעשיית המרגרינה, ייצור סבון, נרות וחומרי סיכה. על פי ההלכה החלב אסור באכילה. "דבַר אֶל בְּנֵי יִשְׂרָאֵל לֵאמֹר כֹּל חֵלֶב שׁוֹר וְכֶשֶׂב וְעֵז לֹא תֹאכְלוּ." (ויקרא, ז, 23).

ככל הידוע לי, הפעם הראשונה שחלב ומוצריו מופיעים בתנ"ך הוא בסיפור אברהם ושלושת המלאכים. השלישייה מגיעה לבשר לאברהם שעומד להיוולד לו בן, והוא מארח אותם כמו חברונאי

טוב. תכונותיו הלוגיסטיות מתגלות במיטבן - הוא ממחר אל שרה ומבקש שתארגן לחם סולת ועוגות, רץ אל הנער ופוקד עליו להדליק את המנגל ולהריץ סטייקים ושיפודי עגל, ואחרון, שולף מהמזווה חלב וחמאה ופותח להם שולחן כיד המלך. "וַיִּקַּח חֲמָאָה וְחֵלֶב וַיִּבֶן הַבֶּקֶר אֲשֶׁר עָשָׂה וַיִּתֵּן לַפְּנִיָּהֶם וְהָיָה עִמָּד עֲלֵיהֶם תַּחַת הָעֵץ וַיֹּאכְלוּ" (בראשית, י"ח, 8). ומה אנחנו למדים מהפסוק הזה? ראשית, שאברהם לא עיראקי אלא פולני, "עומד עליהם.. יעני, עומד ומחכה שהמלאכים יגמרו את כל מה שבצלחת. שנית, שאברהם אגן טעם, הוא מציע לאורחים סטייק סינטה עם חמאה (שמו שמיים, בשר וחלב). להגנתו ניתן לומר שאת חוקי הכשרות המציאו רק אחרי זה.

יעל וסיסרא

לאחר מכן, החלב והחמאה שוב מככבים, הפעם בסופרמרקט של יעל ובסיפור ריצוץ ראשו של שר צבאו של יבין מלך חצור, סיסרא. "מִיָּמִים שָׁאֵל חֵלֶב וְנִתְּנָה בְּסִפְלֵי אֲדִירִים הַקְּרִיבָה חֲמָאָה" (שופטים, ה, 25). מסתבר שיעל עשתה עבודת פיתוי רצינית כדי לחסל את סיסרא. זה התחיל בהזמנת סיסרא לאוהלה. "סֹפְרָה אֲדֹנָי סֹפְרָה אֱלִי אֶל-תִּירָא" (שופטים, ד, 18), הוא מבקש מיעל כוס מים. "וַיֹּאמֶר אֱלִיָּהָ הֲשִׁקִּינִי נָא קַעֵט מַיִם כִּי צָמָאתִי" (שופטים, ד, 19). יעל עוברת לשלב הבא, ומגישה לו את נאד החלב. האמונה כי חלב מרדים, נכונה. יש לה ביסוס מחקרי והסבר ביולוגי, כיוון

שחלב עשיר בחומצת האמינו טריפטופן המשפיעה על ייצור חומרים מווסתי שינה - מלטונין וסרטונין. לחלב יש השפעה גם על איכות השינה, ובמקרה שלנו היה חשוב שסיסרא ישן טוב את שנתו האחרונה.

גם גבינה מוזכרת במקרא

הזמן עובר ובני ישראל מתחילים ללמוד להשתמש בחלב גם למוצרים נוספים, ואנחנו פוגשים לראשונה את הגבינה. דוד (לעתיד מלך ישראל) התבקש בידי אביו להביא לחם לאחיו שעומדים לקראת קרב עם הפלישתים, וכן עשרה משולשי גבינה כתשורה למג"ד שיבטיח את ביטחונם. "וַיָּאֵת עֲשֶׂרֶת חֲרָצֵי הַחֵלֶב הָאֵלֶּה תָּבִיא לְשֵׁר הָאֶלֶף וְאֵת אַחִידָה תִּפְקֹד לְשָׁלוֹם וְאֵת עֶרְבֹתָם תִּקַּח" (שמואל א', יז, 18). השם גבינה לא מופיע בצורה מפורשת אלא רק בכינוי "חריצי חלב". רש"י מפרש חריצי חלב: "גובנין דחלבא", חלב שעבר גיבון. חריץ פירושו מעין שן חדה שנוצרה בעקבות חריצה במתכת, ומכאן שמדובר במשולש גבינה בגרסה המקראית.

בספר איוב אנו מוצאים ביטוי למתכון הראשון באופן הכנת הגבינה. "הֲלֹא כְחֵלֶב פְּתִיכְנִי וְכַגְבָּנָה תִּקְפִּיאֲנִי" (איוב, י, 10). נראה שהקפוא את החלב לצורך הכנת הגבינה, ואחר כך ייבשו אותו בכדים בצורת גושים מאורכים.

ארץ זבת חלב ודבש

אוטוטו שנה חדשה בפתח, שנת תשע"ז וגם בשנה זו נצטרך להמשיך במאבקנו למען החלב הישראלי. נצטרך להמשיך את המאבק כדי שהביטוי הנפוץ והפופולרי "ארץ זבת חלב ודבש" לא יהיה נחלת העבר. במפגש הראשון של אלוהים עם משה רבנו קיבלו משה ואחריו עם ישראל כולו את ההבטחה כי ארצנו תהיה זבת חלב ודבש. אגב, הביטוי הזה מופיע בתנ"ך לפחות עשרים פעם. הלכתי לבדוק את מקורות הביטוי ומצאתי דברים מעניינים. ההתחלה הייתה בספר שמות: משה בורח מצרים, מגיע למדיין, מתחבב על חובב (למי ששכח זה אחד משמותיו של יתרו) וזה מצ'פר אותו בציפורה. משה מקבל את הג'וב של רועה צאן יתרו ובאחד הימים נגלה אליו הסנה הבורע ואתו דבר השם: "וַיֹּאמֶר

אלוהים רָאֵה רָאִיתִי אֶת עַנְי עַמִּי אֲשֶׁר בְּמִצְרַיִם וְאֵת צַעֲקָתָם שָׁמַעְתִּי מִפְּנֵי נַגְשָׁיו כִּי יַדְעִתִּי אֶת מַכְאֲבָיו. וְאָרַד לְהַצִּילוֹ מִיַּד מִצְרַיִם וְלְהַעֲלֹתוֹ מִן הָאֶרֶץ הַהִוא אֶל אֶרֶץ טוֹבָה וְרַחֲבָה אֶל אֶרֶץ זָבַת חֵלֶב וְדָבָשׁ אֶל מְקוֹם הַכְּנַעֲנִי וְהַחֲתִי וְהָאֱמֹרִי וְהַפְּרִזִּי וְהַחִזִּי וְהַיְבוּסִי" (שמות, ג, 7-8).

לאורך מסע הנדודים במדבר משה הבטיח פעמים רבות לעם כי לבסוף הם יגיעו לארץ ישראל ואף כינה אותה "ארץ זבת חלב ודבש". אבל קורח ועדתו חשבו אחרת: "הַמַּעַט כִּי הָעֲלִיתֵנּוּ מֵאֶרֶץ זָבַת חֵלֶב וְדָבָשׁ לְהִמְלִיתֵנּוּ בְּמִדְבָּר...". (במדבר, טז, 13). ניתן להבין שלטענתם מצרים היא ארץ זבת חלב ודבש. קורח התפרסם באיש עשיר, ואפילו המציאו עליו פתגם "עשיר כקורח...". על פי חז"ל עושרו של קורח הגיע אליו לאחר שמצא את המטמון שיוסף החביא, המטמון הוא כל הכסף של מצרים. "וַיִּלְקֹט יוֹסֵף אֶת כָּל הַכֶּסֶף הַנִּמְצָא בְּאֶרֶץ מִצְרַיִם" (בראשית, מז, 14). מכאן, אם מצרים הביאה לקורח את עושרו הרי היא ארץ זבת חלב ודבש ולא ארץ ישראל.

הנביא ישעיהו מזכיר את ארץ ישראל כארץ זבת חלב ודבש, אבל בכיוון השלילי. הוא ניבא שצבאות אשור יכבשו את הארץ ויגרמו לחורבנה. כתוצאה מהחורבן ייהרסו השטחים המעובדים והארץ תעלה צמחיית בר שתשמש מרעה טוב לבקר. מאותן סיבות יתרבו פרחי הבר ולדבורים יהיה שפע צוף. ומכאן, שפע מרעה יביא לשפע חלב ושפע צוף יביא לשפע דבש. ועל זה ניבא ישעיהו: "וְהָיָה כִּרְבֵּי עֲשׂוֹת חֵלֶב יֹאכַל חֲמָאָה כִּי חֲמָאָה וְדָבָשׁ יֹאכַל כָּל הַנּוֹתֵר בְּקֶרֶב הָאֶרֶץ" (ישעיהו, ז, 22)

אסיים בכך שאברך כי נבואתו של עמוס, על השפע החקלאי בארץ, תתגשם בשנה הבאה עלינו לטובה, ככתוב: "הֲנֵינָה יָמִים בָּאִים, נְאֻם אֱלֹהִים, וְנִגַּשׁ חוֹרֵשׁ בְּקֶצֶר, וְדִרְךָ עֲנָבִים בְּמִלְשָׁף הַדָּרַע, וְהִטִּיפוּ הַהָרִים עֲסִיס, וְכָל הַגְּבָעוֹת תִּתְמוֹנְנֶנָּה" (עמוס, ט, 13). רוצה לומר ששפע התוצרת יהיה כה גדול שעונה חקלאית אחת תחפוף לעונה חקלאית אחרת. החקלאי שיבוא לחרוש ולהכין את הקרקע לעונה החדשה יפגוש את הקוצר שעדיין לא סיים לאסוף את שפע היבול של העונה שעברה. דורך הענבים (מיבול השנה שעברה) עוד יעבוד בגת, וכבר יפגוש את זורע החיטה של השנה הבאה. עצי גפן ועצי זית יהיו עמוסי פרי (שגדלים על ההרים) וייצרו את התחושה שההרים נוטפים זולגים יין ושמן. **אמן ואמן.**

הקרן הלאומית לאוסטאופורוזיס נייר עמדה חדש - השפעת אורח חיים על שיא מסת העצם. סקירת ספרות והמלצות ליישום.

לאורח חיים השפעה של בין 40%-20 על שיא מסת העצם שאדם ישיג, ותלווה אותו בבגרותו. ולכן אופטימיזציה של גורמים הידועים כמשפיעים על שיא מסת עצם, הינה אסטרטגיה חשובה בהפחתת הסיכון לאוסטאופורוזיס או למסת עצם נמוכה בהמשך החיים. הקרן הלאומית לאוסטאופורוזיס פרסמה בשנת 2016 נייר עמדה, המבוסס על סקירת ספרות שיטתית עדכנית. נייר עמדה זה כולל גם הנחיות שמטרתן לסייע בהשגת שיא מסת עצם מקסימאלי. בנייר העמדה, המלצות לאורח חיים המקדמות השגת בריאות עצם מקסימאלית לאורך מעגל החיים ודרכים להטמעת האסטרטגיות המוצעות.

הכותבים מסכמים כי ההוכחות החזקות ביותר (דרגת הוכחה A) להשפעה חיובית על השגת שיא מסת עצם מירבית של צריכת סידן ופעילות גופנית, בייחוד בילדות המאוחרת וטרם תחילת ההתבגרות

המינית.
 הוכחות טובות קיימות גם עבור צריכה של ויטמין D ומוצרי חלב (דרגת הוכחה B), מוצרי חלב הם המשפיעים ביותר מבין המזונות על צפיפות העצם. אחריהם בדרגת הוכחה C נמצאים החלבון, סיבים, ירקות ופירות ובסוף הרשימה מיקרו נוטריאנטים אחרים שהם לא סידן וויטמין D.
 C. M. Weaver, C. M. Gordon, K. F. Janz, H. J. Kalkwarf, J. M. Lappe, R. Lewis, M. O'Karma, T. C. Wallace, B. S. Zemel.
 The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. Osteoporos Int 2016; 27: 1281–1386.



המלצות הועדה

לאור הקורלציה במחקרי תצפית בין שתיית חלב ואכילת מוצרי, לסיכון מופחת לתחלואה ולתמותה קרדיואסקולרית, מומלץ לשקול לצרוך מוצרי חלב כחלק מתזונה מאוזנת למניעת מחלות קרדיואסקולריות.
 חוזק המלצה - IIa, רמת הוכחה - B

הכמות שנמצאה קשורה לתחלואה ותמותה קרדיואסקולרית מופחתות הינה לפחות 2 מנות חלב ומוצרי ליום אולם בהיעדר מחקרי התערבות לא ניתן להמליץ על כמויות מדויקות.
 חוזק המלצה - IIa, רמת הוכחה - B

מקורות

1. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425–1432.
2. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr* 2013; 52:1–24.
3. Rice BH. Dairy and Cardiovascular Disease: A Review of Recent Observational Research. *Curr Nutr Rep* 2014; 3:130-138.
4. Elwood PC, Pickering, JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: An overview of the evidence. *Lipids* 2010; 45:925–939.
5. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, Engberink MF, Willett WC, Geleijnse JM. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:158–171.
6. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J Hum Hypertens* 2012;26: 3-13.
7. Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev* 2010;15:199-222.
8. Cicero AF, Aubin F, Azais-Braesco V, Borghi C. Do the lactotripeptides isoleucine-prolineproline and valine-proline-proline reduce systolic blood pressure in European subjects? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 2013; 26:442-449.
9. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:535–46
10. de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, Nettleton JA. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:397–404.
11. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, Hotamisliligil GS. Trans-*-*palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: A cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153:790–9.

חשיבות "עצמות חלב" ל"עצמות בינה": חלב פרה ובריאות העצם - לקחים מהלוקים באלרגיה לחלב

לנחיצות כמויות משמעותיות של חלב בתזונה המערבית ויעילותו במניעת התחלואה באוסטיאופורוזיס. החיסרון העיקרי של מחקרים אלו הוא בכך שהם מושתתים על שיחזור מידע אודות צריכת חלב מזיכרונות העבר של הנכללים במחקר. חולי אלרגיה לחלב מתווכת IgE מהווים אוכלוסייה ייחודית, וצריכת החלב האפסית שלהם במהלך חייהם אינה מוטלת בספק. במחקר שנבדק בו לראשונה צפיפות העצם של בוגרים צעירים אלרגיים לחלב בגמר גיליתם, נמצא כי בלוקים באלרגיה לחלב, צריכת סידן וצפיפות עצם ירודות מאוד וניתן לאפייןם כקבוצת סיכון לתחלואה באוסטיאופורוזיס בגיל מוקדם. בנוסף, נמצאה במחקר זה צפיפות עצם תקינה בנבדקים אלרגיים לחלב שהחלו לצרוך חלב בעקבות טיפול אבטול ריגוש (De sensitization) מוצלח. תוצאות אלו התקבלו לאחר צריכת כמויות חלב משתנות במהלך תקופה של 12-36 חודשים בלבד מגמר הטיפול, ולמרות שלא תמיד הייתה עמידה ביעדי צריכת הסידן היומיים המוסכמים. נראה, כי מוצרי חלב חיוניים להשגת צפיפות עצם מיטבית, אך אופן והיקף הצריכה הרצויים עדיין מחייבים הגדרה יצחק כץ, ליאת נחשון. הרפואה • כרך 155 • חוב' 3 • מרץ 2016

מקומו של החלב בתזונה המערבית מהווה נושא לדיונים וחילוקי דעות סוערים. בין יתרונותיו העיקריים: היותו מקור תזונה עיקרי לסידן. הסידן הוא מינרל העצם העיקרי, מקורו היחיד הוא חיצוני-תזונתי ואספקתו הכרחית לשמירת בריאות העצם. בגילאי הגדילה נדרשת אספקת סידן מוגברת לקיום תהליך העלייה במסת העצם המתרחש בגיל זה. השגת מסת עצם מרבית טובה בגמר תקופת הגדילה, עשויה להגן מהשפעת תהליכי דלדול עצם המתרחשים בהמשך החיים ועלולים לגרום לאוסטיאופורוזיס, דלדול ושבריריות העצמות עד כדי יצירת שברי עצם עצמוניים (ספונטניים). בעשורים האחרונים, נצפתה במדינות המערב תחלואה גוברת באוסטיאופורוזיס – מחלה הגורמת לשיעורי נכות ותמותה גבוהים בגילאי המעבר והזקנה. במחקרים רבים נדונה סוגיית כמות הסידן הדרושה בגילאים השונים להשגת בריאות העצם ושמירה עליה. על פי תוצאותיהם, פורסמו הנחיות על ידי ארגונים לאומיים ובינלאומיים לכמויות הסידן המומלצות לצריכה בכל שלב בחיים. לצורכי תזונה מערבית, קשה להגיע לכמויות הסידן המומלצות ללא שילוב מוצרי חלב. מעבר לכך, זמינות הסידן לספיגה ממוצרי החלב, גבוהה. במספר מאמרים שפורסמו לאחרונה, מעלים חוקרים ספק באשר

חלב ומוצרי - מתוך ההנחיות התזונתיות למניעת מחלות קרדיואסקולריות

מסמך עמדה משותף מטעם: האיגוד הקרדילוגי בישראל ועמותת עתיד - עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל. (אפריל 2015) עידכון מאפריל 2011

בהשוואה לאלה שצרכו את הכמות הנמוכה ביותר, הסיכון היחסי לסך התמותה (RR 0.87 (95%CI 0.77,0.98) (6 מחקרים). הסיכון היחסי למל"כ הוא (RR 0.92 (95%CI 0.80,0.99) (9 מחקרים), והסיכון לשבץ (RR 0.79 (95%CI 0.68,0.91) (13 מחקרים) ⁴. במטה אנליזה נוספת, של 17 מחקרי עוקבה, נצפה קשר הפוך מתון בין צריכת חלב והסיכון למחלות קרדיואסקולריות (4 מחקרים, 62,779 משתתפים). הסיכון היחסי היה 0.94 עבור כל 200 מ"ל נוספים ביום (95%CI 0.99,0.89). צריכת מוצרי חלב לא נמצאה קשורה לסיכון למל"כ, שבץ או סך תמותה גם לאחר הפרדה בין מוצרים עתירי שומן ודלי שומן ⁵.

מחקרי התערבות

לא מצאנו מחקרי התערבות מבוקרים שבדקו השפעת מוצרי חלב על תחלואה ותמותה קרדיואסקולריים. **מנגנונים אפשריים**
 למוצרי חלב השפעה על איזון לחץ דם כחלק מדפוס אכילת דאש (ראה פרק בנושא) ⁶. השפעה זו מיוחסת בעיקר לתכולה של חלבון, סידן, זרחן, מגנזיום, ויטמין D, ויטמין K וחומצות שומן ספציפיות ^{6,7}. בנוסף, יש ראיות להשפעה של טריפפטידים המצויים במוצרי תסיסה ויגורט על לחץ דם ⁸. ראיות עדכניות אינן תומכות בקשר בין סך הצריכה של חומצות שומן רוויות ומחלות קרדיואדקולריות ומעלות את הצורך להפריד בין סוגים שונים של חומצות השומן הללו ומקורותיהן השונים במזון ⁹. נראה, כי לא

מוצרי חלב עשירים במינרלים (סידן, אשלגן ומגנזיום), חלבון (קזאין ומי גבינה) וויטמינים (ריבופלאבין ו-B12), חלקם לפחות הוכחו כמועילים או קשורים למניעת מחלות קרדיואסקולריות. מאידך, הימצאות חומצות שומן רוויות במוצרי חלב מהווה סיבה למחלוקת בהיותן בעלות פוטנציאל להשפעות קרדיואסקולריות שליליות ^{1,2}.

מחקרי תצפית

ישנן ראיות סותרות לגבי הקשר בין צריכת מוצרי חלב ומחלות קרדיואסקולריות. בסקירה של 18 מחקרי תצפית, שפורסמו בין השנים 2009-2013, נמצא, כי סך הצריכה של חלב ומוצרי לא היתה קשורה לסיכון למחלות קרדיואסקולריות או לתמותה קרדיואלית. אולם, כאשר מבודדים סוגים שונים של מוצרי חלב נמצא שצריכת חלב ומוצרי חלב מותססים (בהם גבינה ויוגורט) קשורה באופן הפוך למחלות קרדיואסקולריות. בנוסף צוין בסקירה זו, כי מחקרים בהם נערכה אבחנה בין מוצרי החלב על פי תכולת השומן הניבו ממצאים סותרים. ייתכן שההבדלים בתוצאות נובעים מהקריטריונים השונים לחלוקת קטגוריות מוצרי החלב, הרכב מוצרי החלב והאופן בו הם נצרכים (לבד או כחלק ממזון מורכב כגון פיצה) ³. בסדרת מטה אנליזות של מחקרי עוקבה, בהשתתפות מעל מיליון גברים ונשים ממגוון מוצאים אתניים, נמצא כי בקרב הנבדקים שצרכו את הכמות הגבוהה ביותר של חלב ומוצרי



הקדמה

'בריאות מטבולית' לא תקינה מתאפיינת במגוון הפרעות מטבוליות, כגון: עודף משקל/השמנה, תנגודת אינסולין והיפראאינסולינמיה, הפרעה בחילוף החומרים של גלוקוז (IGT, IFG), רמות טריגליצרידים גבוהות ועלייה ברמות לחץ דם. הפרעות הפיזיולוגיות והאנתרופומטריות (הרכב הגוף) המתלוות הן החל מעודף אנרגיה של רקמת שומן ויסצרלי וחדירה של שומן לאיברים כמו כבד ושריר, ועד התפתחות סרקופניה ואבדן מסת שריר תפקודית.

כאשר קיים צבר הפרעות אלה יחד, מתייחסים לפגיעה מטבולית זו כתסמונת מטבולית הידועה כמצב מקדים להתפתחות סוכרת, וכסיכון לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית. משטרי תזונה, מזונות, רכיבי תזונה ורכיבי ביואקטיביים, שבכוחם להשפיע על הפרעות אלו, הם אסטרטגיות נדרשות שמטרתן להקטין את עול התחלואה הקשור בפגיעה בבריאות המטבולית של האוכלוסייה הכללית.

מחקרים קליניים מכוונים את ההתעניינות בחלבוני החלב כבעלי השפעה פעילה על מדדים מטבוליים ומכאן על 'הבריאות המטבולית' של האוכלוסייה. במחקרים אלו, שבהם השתתפו נבדקים מכמה קבוצות, נבדקו חלבוני חלב (חלבוני מי גבינה, חלבוני קזאין, חלבוני מבודדים והידרוליזאט) במשטרי טיפול (מינון, משך הטיפול), ולכן קשה להסיק מהם מסקנות והמלצות טיפוליות.⁽⁴⁻⁶⁾ עם זאת, הם פותחים חלון חדש למחקר נוסף: התייחסות והתעניינות בחלב כחלבון מטבולי.

בסקירה זו נתמקד ברכיבים החלבוניים המצויים בחלב ובהשפעות אפשריות אלו:

חלבוני החלב

הצריכה העיקרית של חלבוני חלב בתפריט האדם המערבי מקורה בחלב פרה. לחלבוני החלב יש תפקיד תזונתי, כמו גם תפקיד במערכת החיסון. חלב פרה מכיל: 80% ממשקלו היבש חלבוני קזאין ו-20% ממשקלו היבש חלבוני מי הגבינה. חלבוני הקזאין בחלב פרה, שהם חלבוני תשמורת בעיקרם, כוללים: אלפא-51, 52, ביתא וקפא קזאין. חלבוני מי הגבינה שהינם חלבונים מסיסים בעלי מבנה כדורי המשתתפים במערכת החיסון, כוללים: ביתאגלובולין, אלפא לקטואלבומוין, לקטופרין, סרום אלבומוין, אימונוגלובולינים, גליקומקרופפטידים, אנזימים וגורמי גדילה.

פרופיל חומצות האמינו המצוי הן בחלבוני מי הגבינה והן בחלבוני הקזאין הוא בעל איכות, עיכוליות וזמינות ביולוגית גבוהים. חלבוני מי הגבינה מכילים כמות רבה יותר של חומצות אמינו מסועפות (לויצין, איזולויצין, וולין). בהשוואה לחלבוני הקזאין. חומצות אמינו מסועפות אלו, ולויצין במיוחד, הודגמו במחקרים כבעלי פוטנציאל גירוי ייצור חלבון דרך מערכת ה-m-TOR.⁷

חלבוני הקזאין מכילים כמות גבוהה יחסית של היסטדין, מתיונין, פניל אלנין, וולין וכן של חומצות אמינו שאינן חיוניות, כמו ארגינין, גלוטמין ופרולין.

למגוון רכיבים חלבוניים אלו פוטנציאל השפעה על מסלולים

מטבוליים שאחראים על משק הגלוקוזה, על חילוף החומרים של שומן ושריר, ומכאן על גורמי הסיכון למחלות מטבוליות.⁽⁶⁾ (טבלה 1)

חלבוני חלב - השפעה על חילוף החומרים של פחמימות ואיזון משק הגלוקוזה

מחקרים מצביעים על תפקידם של חלבוני החלב, וחלבוני מי גבינה בפרט, באיזון רמות הגלוקוזה.

כמה מנגנונים יכולים להיות מעורבים בתהליך; העיקריים שבהם עוסקים בהשפעה על הפרשת אינסולין באמצעות גירוי הפרשת הורמונים אינקרטנים במעי המעלים את שחרור רמות האינסולין לאחר ארוחה ומשפרים את רגישות האינסולין, כמו גם את התגובה לשינוי בריכוז ובהרכב חומצות האמינו בפלסמה לאחר צריכה של חלבוני הקזאין ושל חלבוני מי הגבינה. תגובה זו היא גירוי לייצור אינסולין שהוא כידוע הורמון רגיש לשינויים בהרכב ובריכוז חומצות האמינו בפלסמה.^(14,15)

אינסולין - השפעה אינסולינורפית

כידוע, לאינסולין טווח רחב של השפעות ישירות ובלתי ישירות על חילוף החומרים של כל רכיבי התזונה: פחמימות, שומן וחלבון. מכאן שגירוי להפרשת אינסולין, על ידי חלבוני החלב, יכול להיות בעל השפעה מטבולית ברקמות הרגישות לאינסולין, ובייחוד לאנבוליזם של שרירי השלד. יתרה מכך, היפראאינסולינמיה ותנגודת לאינסולין מעכבים את פעילות ההורמון sensitive lipase (HSL), מדכאים שחרור חומצות שומן מרקמת השומן ומעודדים את פעילות האנזים ליפופרוטאין ליפאזה וייצור חומצות שומן - כולן השפעות התורמות להשמנה וסוכרת.^(16,17)

במחקרים נצפתה השפעה אינסולינורפית לאחר צריכה של חלבוני חלב. עלייה כזו בשחרור וברגישות אינסולין יכולה אם כן להשפיע על גורמי סיכון אלו להשמנה ולסוכרת.

נמצא כי לכמה הרכבים של חלבוני החלב השפעות שונות זו מזו על האינסולין:

- **חלבוני מי גבינה** - בעלי השפעה רבה יותר על הפרשת אינסולין. נמצא כי חלבוני מי גבינה גורמים לעלייה מהירה יותר של הפרשת אינסולין בהשוואה למיצולות חלבוני הקזאין. כלומר, בהשוואה לחלבוני הקזאין, חלבוני מי גבינה הם בעל השפעה אינסולינורפית רבה יותר, כנראה כתוצאה מפרופיל חומצות האמינו בחלבוני מי הגבינה ומספיקה מהירה יותר של חומצות אמינו מסועפות לנסיוב.⁽¹⁸⁾
- בחולי סוכרת מסוג 2, לתוספת חלבון מי גבינה לפני ארוחה השפעה אינסולינורפית, עלייה בריכוזי פפטידים במעי (GIP) והפחתה בגליקמיה, בהשוואה לארוחה זהה שאינה מכילה חלבוני חלב.⁽¹⁹⁾
- **חומצות אמינו ספציפיות** - לויצין, איזולויצין, וולין, ליזין וטריאונין - המצויות בריכוזים גבוהים גם בחלבוני מי הגבינה, היו בעלות השפעה אינסולינורפית וגליקמית זהה לזו של חלבוני מי גבינה כאשר הוספו למשקה.
- אולם, במחקר שבו נצרכו חומצות אמינו אלו, יחד עם 9 גרם חלבוני מי גבינה, לא נמצאה ירידה נוספת בריכוזי גלוקוזה לאחר ארוחה, דבר המצביע על סף מרבי של יכולת גירוי הפרשת אינסולין על ידי חומצות אמינו חופשיות.⁽¹⁵⁾
- **הידרוליזה של חלבון** - תהליכי פירוק חלבון אלו, המעלים זמינות

חלב - 'חלבון מטבולי'! צריכת חלבוני חלב ושיפור מדדים מטבוליים

לימור בן חיים | דיאטנית קלינית - RD,
שירותי בריאות כללית, מרכז רפואי ת"א,
יועצת תזונה לתעשיית המזון

משותף משנת 2015 בנושא: המלצות תזונתיות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות: "לשקול לצרוך מוצרי חלב כחלק מתזונה מאוזנת למניעת מחלות קרדיוואסקולריות".

מחקרים קליניים מכוונים את ההתעניינות בחלבוני החלב כבעלי השפעה פעילה על כמה מדדים מטבוליים, ומכאן כבעלי השפעה על 'הבריאות המטבולית' של האוכלוסייה.

נתונים אפידמיולוגיים מצביעים על כך שצריכה של חלב ומוצרי קשורה בירידה בשכיחות של הפרעות מטבוליות.

חלב הינו מקור לרכיבים בעלי השפעה אפשרית על הפחתת גורמי סיכון מטבוליים: מינרלים כמו סידן, אשלגן ומגנזיום, ויטמינים כמו ריבופלווין ו-B12, וכן חלבונים ופפטידים.⁽³⁾

לאור ההתאמה שנמצאה במחקרי תצפית, בין שתיית חלב ואכילת מוצרי ובין סיכון מופחת לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולריות, כבר המליצו 'האיגוד הקרדיוולוגי' ו'עמותת עתיד', במסמך עמדה

ושחרור חומצות אמינו, גורמים להאצה בספיגה של חומצות האמינו, ולכן גם הפרשה רבה יותר של אינסולין, בהשוואה לצריכה של חלבון שלם. יחד עם זאת, השוואה בין צריכת חלבון שלם לצריכת הידרוליזאט הדגימה תוצאות שונות זו מזו במחקרים שונים זה מזה.

גלוקוזה - השפעה על ריכוז אחרי ארוחה

איזון ריכוזי הגלוקוזה לאחר ארוחה הוא יעד הכרחי להקטנת החשיפה לריכוזי סוכר גבוהים, הן באוכלוסיות בריאות והן באוכלוסיות עם סוכרת מסוג 2.

ריכוזים גבוהים של גלוקוזה בפלסמה עשויים להגביר תהליכי גליקציה של חלבונים, יצירת רדיקלים חופשיים וירידה ברמות חנקן חמצני (NO), ולהוביל לנזקים מאקרוסקולארי ומיקרוסקולארי. לעלייה בשחרור אינסולין, לאחר צריכה של חלבוני חלב, השפעה על עלייה בקליטת גלוקוזה על ידי הרקמות, ובכך על הפחתה בריכוז הגלוקוזה לאחר ארוחה.⁽²⁰⁻²⁵⁾

השפעה זו נבדקה בקרב כמה אוכלוסיות: נבדקים בריאים, חולי סוכרת מסוג 2, חולי סוכרת עם עודף משקל והשמנה (טבלה 2). במרבית המחקרים נמצא שצריכה של חלבוני חלב עם הארוחה הביאה לירידה משמעותית בתגובה הגליקמית (ירידה משמעותית ב-AUC). השפעה זו נצפתה הן בנבדקים בריאים והן בחולי סוכרת מסוג 2 (כתלות במשך הסוכרת). למינון החלבון, כמו גם להרכבו (מי גבינה/הידרוליזט), יש השפעה אך יש לבחון אותה במחקרים נוספים.

נראה כי בקרב חולי סוכרת מסוג 2, ההשפעה האקוטית של צריכת חלבון מי גבינה על רמות הסוכר לאחר ארוחה דומה לזו שנצפית בטיפול בסולפונילאוריאה או בטיפולים בתרופות סקרטוגוגות אחרות הניתנות במצבים של היפרגליקמיה בסוכרת מסוג 2.

במחקר בעכברים נבדק מנגנון אפשרי. נמצא כי תיסוף בחלבון מי גבינה עשוי לגרום לדיכוי רמות גלוקוזה, באמצעות עיכוב של האנזים דיפפטידיל פפטידזה-4 (DPP-IV) האחראי על עיכוב פעילות ההורמונים האינקרטינים, כגון GLP-1 ו-GIP הקשורים לאיזון רמות הגלוקוזה.

בעכברים גורם עיכול חלבון מי הגבינה ליצירה של דו פפטידים ותלת פפטידים המתחרים ב-DPP-IV^(30,31). עם זאת, בנבדקים עם סוכרת מסוג 2 לא נמצאה עלייה ברמות GLP-1, למרות הירידה ברמות הסוכר בדם לאחר צריכת כמויות של חלבוני מי-גבינה. זאת יש להניח, מכיוון שבנבדקים עם סוכרת מסוג 2 ההפרשה לאחר ארוחה של GLP-1 פוחתת.⁽¹⁶⁾

גלוקוזה - השפעה על רמות בצום

קיימים כמה מחקרי התערבות מבוקרים ארוכי טווח של תיסוף בחלבוני קזאין או חלבוני מי גבינה שבהם בדקו את ההשפעה על איזון הגלוקוזה בצום.

במחקר יחיד שנמשך 12 שבועות, ניתנה לנבדקים - עם עודף משקל והשמנה - תוספת של 54 גרם ליום חלבון מי גבינה מבודד או נתן-קזאינט, ללא כל התערבות באורחות חיים, ונצפתה ירידה ברמות אינסולין בצום ובתנגודת לאינסולין, אך לא ברמות הגלוקוזה בצום.⁽³²⁾

לסיכום: לצריכה של חלבוני החלב, ובעיקר חלבוני מי הגבינה, נמצאה השפעה אינסולינוטרופית הן בקרב נבדקים בריאים והן

בקרב נבדקים עם סוכרת מסוג 2.

להשפעה זו השלכה קלינית על תנגודת לאינסולין ועל רמות אינסולין וסוכר לאחר ארוחה.

כרגע יש קושי לקבוע מהו הטיפול היעיל, סוג/מבנה החלבון המתאים, מתן חד/כרוני, תזמון ביחס לארוחה, ובעיקר מהו המינון היעיל ביחס לאיפיון הנבדקים (בחלק מהמחקרים המינון הניתן אינו מינון תזונתי ונדרש כתיסוף). המחקר נדרש לענות על שאלות אלו כדי שנוכל לאמץ הנחיות טיפוליות ברורות.

תוצאות המחקרים האפידמיולוגיים מוכיחות ששילוב של מזונות עשירים בחלבוני חלב בתפריט היומיומי גורם להפחתה בגורמי סיכון מטבוליים, ומחזקות תוצאות ראשוניות אלו לגבי ההמלצות לאוכלוסייה.

חלבוני חלב - השפעה על שומני הדם, דיסליפידמיה

דיסליפידמיה, אחד מגורמי הסיכון המטבוליים העיקריים, היא תסמונת מטבולית מאופיינת ברמות גבוהות של טריגליצרידים יחד עם רמות נמוכות של HDL-C. גם בהיעדר דיסליפידמיה בתסמונת מטבולית ליפמיה לאחר ארוחה יכולה לפגוע בתפקוד האנדותרל.⁽³³⁾ למוצרי חלב השפעה אפשרית על עיכוב ליפמיה שלאחר ארוחה, באמצעות השראה של השפעה אינסולינוטרופית, שכן אינסולין משפיע על עיכוב פעילות הורמון - הרגיש לליפאז, וכן על שחרור חומצות שומן חופשיות לדם. במחקרים שבהם בדקו השפעת צריכת מוצרי חלב על רמות ליפמיה לאחר ארוחה, ועל דיסליפידמיה, הוצגו תוצאות מעורבות.^(16,34-40)

בשני מחקרים, עם נבדקים צעירים בריאים נורמוליפמיים, דווח כי צריכה של 50 גרם נתן קזאינט - לאחר בולוס של 70 גרם שומן, בהשוואה לבולוס של אוליגוסכרידים - דיכאו את התגובה הליפמית לאחר ארוחה והפחיתו את רמות הכלומיקרונים וחומצות השומן החופשיות.^(35,36) במחקר אחר, גם הוא בקרב נבדקים צעירים נורמוליפמיים, בצריכה של מנה קטנה יותר של נתן-קזאינט (23 גרם), עם בולוס של 40 גרם שומן, לא נצפתה השפעה משמעותית על התגובה הליפמית לאחר הבולוס.

במחקר עם נבדקות שמנות אחרי המנפאזה, במתן של 45 גרם חלבון מי גבינה מבודד או נתן-קזאינט עם ארוחת הבוקר, נמצאה ירידה ברמות ה-TG-ה-TG-כילומיקרונים והיחס TG:ApoB48 (היחס בין טריגליצרידים לחלקיק AP).

לא נצפה שינוי ברמות כולסטרול HDL-C, LDL-C, וחומצות שומן חופשיות.⁽³⁷⁾

בקרב נבדקים עם סוכרת מסוג 2 נמצאו תוצאות מעורבות, ייתכן כתלות בסוג החלבון שניתן בטיפול.

בטיפול בחלבוני מי-גבינה נצפתה הפחתה: בריכוז הטריגליצרידים, חומצות שומן חופשיות וקצב עליית כילומיקרונים.⁽¹⁶⁾

לעומת זאת, במתן קזאין לאחר ארוחה עשריה בשומן לא נמצאה השפעה על רמות הטריגליצרידים.⁽³⁸⁾

לסיכום: צריכה של חלבוני חלב עשויה להיות בעלת השפעה על מדדי ליפמיה.

התוצאות אינן אחידות, חלקן מצביעות על השפעה חדה של צריכת חלבוני חלב, בעיקר חלבוני מי גבינה, על רמות ליפמיה לאחר הארוחה.

מכיוון שההשפעה לאחר ארוחה היא החזקה ביותר, לא מפתיע שמקטעים הקשורים בכולסטרול לא השתנו לאחר הצריכה. המנגנון שבו משפיעה צריכת חלבוני חלב על ליפמיה לאחר ארוחה אינו ברור עדיין.

חלבוני חלב - בטיחות צריכה

חלבוני חלב המצויים באופן טבעי בחלב ומוצרי, הניתנים להיצרך גם כרכיב מבודד או כהידרוליזאט, מצויים בשימוש בשוק במשקות, אבקות ו חטיפים.

המקור העיקרי שלהם הוא כאמור חלב, המכיל כ-3.5% חלבון שמתוכם 20% חלבוני מי גבינה (כ-1.5 גרם ב-1 כוס חלב/ 200 מ"ל).

על פי מחקרים שנבדקו לעיל, ובסקירה נוספת, (41) מינוני חלבוני מי גבינה שניתנו כטיפול היו בין 5-54 גרם ליום ונמשכו עד 12 שבועות. במחקרים אלו לא נצפו כל תופעות לוואי כתוצאה מצריכה של כמויות אלו.

לסיכום: מחקרים אפידמיולוגיים הראו כי צריכה של מוצרי חלב קשורה בירידה בשכיחותן של הפרעות מטבוליות.

היום מתרכז המחקר בחלבוני החלב בכלל, ובחלבוני מי הגבינה בפרט, כרכיבים ביואקטיביים בעלי השפעות באיברים ייעודיים, כמו מערכת העיכול והשריר, ובמסלולים מטבוליים שונים.

נבדקת השפעתם האינסולינוטרופית, החיסונית, האנבולית, נוגדת הדלקת וויסות שובע ורעב. לכולן השפעה בעלות השלכה על הפחתת גורמי סיכון מטבוליים. השפעה זו יכולה להיות מיוחסת למנגנונים הקשורים לחילוף החומרים של פחמימות, שומן וחלבון, כמו גם להשפעה על איברים שונים, כגון מערכת העיכול, לבלב, שריר, מוח וכלי דם. (תמונה 1)

מחקרים אחרים, הן בבעלי חיים והן בבני אדם, מצביעים גם הם על מנגנונים משוערים. יחד עם זאת לא כולם ברורים עדיין.

ממצאים אפידמיולוגיים, הנתמכים גם במחקרים קליניים, הדגימו כי צריכה של חלבוני חלב, בעיקר חלבוני מי גבינה, מפחיתה באופן ישיר גורמי סיכון ספציפיים כמו: היפרגליקמיה וליפמיה, בעיקר לאחר ארוחות. כרגע אין עדיין הוכחה שחלבוני חלב מפחיתים באופן ישיר את התחלואה והתמותה ממחלות מטבוליות, כמו סוכרת, ונדרש מחקר קליני התערבותי בשאלה זו.

שאלה נוספת נוגעת כמובן לסוג החלבון, הרכבו והמינון היעילים לטיפול באוכלוסייה בריאה, באוכלוסייה עם סוכרת ו/או עם השמנה. מסתמן כי הטיפול היעיל הקליני ידרוש אסטרטגיה של תוספת יומית בתוך תפריט אישי של הנבדק, בהתאם לאורחות חייו ולגורמי הסיכון שלו.

יחד עם זאת, יש לזכור כי חלב הוא מזון מלא המכיל חלבונים, שומנים, לקטוזה, אוליגוסכרידים, סידן וויטמין D, שלהם יחד השפעות סינרגטיות אפשריות על גורמי סיכון רבים. כרגע מתמקדות ההמלצות בצריכה של חלב ומוצרי לאוכלוסייה כולה, ועדיין לא לגבי רכיביו הבודדים.

לאור הממצאים האפידמיולוגיים, ובתמיכה של הנתונים הקיימים

מקורות

- Crichton GE, Bryan J, Buckley J, Murphy KJ: Dairy consumption and metabolic syndrome: a systematic review of findings and methodological issues. *Obes Rev* 2011;12(5):e190-201.
- המלצות תזונתיות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות מסמך עמדה משותף מטעם: האיגוד הקרדיולוגי בישראל ועמותת עתיד - עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל. אפריל 2015 (עדכון מאפריל 2012) <http://www.atid-eatright.org.il/FilesUpload/DocumentPDF/0/3/1518.pdf>
- Rice BH, Cifelli CJ, Pikosky MA, Miller GD: Dairy components and risk factors for cardiometabolic syndrome: recent evidence and opportunities for future research. *Adv Nutr* 2011; 2:396-407.
- Sousa GTD, Lira FS, Rosa JC, De Oliveira EP, Oyama LM, Santos RV, et al: Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids Health Dis* 2012;11:67.
- Jakubowicz D, Froy O: Biochemical and metabolic mechanisms by which dietary whey protein may combat obesity and Type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2013; 24:1-5.
- Graf S, Egert S, Heer M: Effects of whey protein supplements on metabolism: evidence from human intervention studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14:569-580.
- Hulmi JJ, Lockwood CM, Stout JR: Effect of protein/essential amino acids and resistance training on skeletal muscle hypertrophy: A case for whey protein. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7:51
- Sousa GTD, Lira FS, Rosa JC, De Oliveira EP, Oyama LM, Santos RV, et al: Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids Health Dis* 2012; 11:67.
- Muro Urista C, Alvarez Fernandez R, Riera Rodriguez F, Arana Cuenca A, Tellez Jurado A: Review: Production and functionality of active peptides from milk. *Food Sci Technol Int* 2011;17:293-317.
- Graf S, Egert S, Heer M: Effects of whey protein supplements on metabolism: evidence from human intervention studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14:569-580.
- Gilbert JA, Bendsen NT, Tremblay A, Astrup A: Effect of proteins from different sources on body composition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21(Suppl 2):B16-31.
- Dougkas A, Reynolds CK, Givens ID, Elwood PC, Minihane AM: Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms. *Nutr Res Rev* 2011;24(1):72-95.
- Madureira AR, Tavares T, Gomes AM, Pintado ME,

טבלה 1: חלבוני חלב - רכיבים ופעילות

פעילות	אחוז ממי הגבינה	סוג החלבון	חלבוני מי גבינה
עשיר בחומצות אמינו מסועפות (25%) הפרעה בספיגת שומן במעי	45-57	ביתא - לקטוגלובולין	
החלבון העשיר ביותר בטריפטופן (6% במזון	15-25	אלפא- לקטואלבומין	
4 משפחות של אימונוגלובולינים: IgG, IgA, IgM, IgE נוגד חמצון, מעלה פעילות חיסונית	10-15	אימונוגלובולין	
מעכב יצור ציטוקינים פרו-דלקתיים	1%	לקטופרין	
	1%>	לקטופפטידאזה	
נוצרים מפירוק ועיכול הקזאין עשיר בחומצות אמינו חיוניות	10-15	גליקומכרופפטידים	
פרופיל חומצות אמינו בעל ערך ביולוגי גבוה התקשרות לשומן		אלבומין	
	80% מסך החלבון בחלב	חלבוני קזאין	
רכיב עיקרי בקזאין נוגד חימצון		α -s1	
פעילות אנטיחידקית		α -s2	
אקטוב מקרופאגים ופגוציטים		β -Casein	
עיכוב צימות טסיות		κ -Casein's	

מקור: [13] Madureira et al., [12] Dougkas et al., [11] Gilbert et al., [10] Graf et al., [9] Muro Urista et al., [8] Sousa GTD et al.

חלב ומוצרי חלב - טוב או רע לבריאות האדם? הערכה של הראיות המדעיות. מאמר סקירה

השד. לא נמצא קשר לסיכון לחלות בסרטן בלב, סרטן שחלות, או סרטן הריאות. הראיות לסיכון לסרטן הערמונית לא היו עקביות. לבסוף, צריכת מוצרי חלב לא נמצאה קשורה לתמותה מכל הסיבות. משקאות על בסיס צמחי מועשרים בסידן נכללו כחלופת למוצרי חלב בהמלצות התזונה בכמה מדינות בעולם. עם זאת, מבחינה תזונתית, חלב פרה ומשקאות על בסיס צמחי הם מזונות שונים לגמרי, מסקנה מבוססת מדע על הערך הבריאותי של משקאות על בסיס צמחי דורשת מחקרים נוספים בבני אדם. מסקנת החוקרים - מכלול הראיות המדעיות העדכניות תומכות בצריכת חלב ומוצריו כדרך לצריכת רכיבי מזון חיוניים שעשויה להגן מפני המחלות הכרוניות הנפוצות ביותר.

קיימת ספקנות כלשהי בדבר היתרונות הבריאותיים בצריכת חלב ומוצריו בקרב הציבור הרחב שמתבטאת בהגדלת הצריכה של משקאות על בסיס צמחי, כמו סויה, אורז, שקדים ושיבולת שועל. סקירה זו נועדה להעריך את הראיות המדעיות בעיקר מטא-אנליזות של מחקרים תצפיתיים וניסויים מבוקרים אקראיים, העוסקים בקשר בין צריכת מוצרי חלב לבין הסיכון להשמנה, סוכרת מסוג 2, מחלות לב וכלי דם, אוסטיאופורוזיס, סרטן ותמותה. מחקרים עדכניים הראו כי צריכת חלב ומוצריו נמצאה קשורה לסיכון מופחת להשמנה בילדות. במבוגרים, צריכת חלב ומוצריו נמצאה כתורמת לשיפור הרכב גוף ומשפרת הרויה במהלך דיאטה מוגבלת אנרגיה. בנוסף, צריכת מוצרי חלב נמצאה קשורה לסיכון ניטרלי או מופחת לסוכרת מסוג 2, סיכון מופחת למחלות לב וכלי דם, במיוחד שבץ. הראיות מצביעות על השפעה חיובית של צריכת חלב ומוצרי חלב על צפיפות מינרלים בעצמות, עם זאת לא נמצא קשר עם סיכון לשברים בעצמות. בין סוגי הסרטן, צריכת חלב ומוצריו קשורה בקשר הפוך עם הסיכון לסרטן מעי גס, סרטן שלפוחית השתן, סרטן קיבה, סרטן

Tanja Kongerslev Thorning, Anne Raben, Tine Tholstrup. MILK AND DAIRY PRODUCTS: GOOD OR BAD FOR HUMAN HEALTH? AN ASSESSMENT OF THE TOTALITY OF SCIENTIFIC EVIDENCE. Food & Nutrition Research 2016; 60. www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/32527

Malcata FX: Invited review: physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins. J Dairy Sci 2010;93:437-455.

14. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Björck IME: Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. Am J Clin Nutr 2004;80(5):1246-1253.

15. Nilsson M, Holst JJ, Björck IM: Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks. Am J Clin Nutr 2007;85(4):996-1004.

16. Mortensen LS, Hartvigsen ML, Brader LJ, Astrup A, Schrezenmeir J, Holst JJ, Thomsen C, Hermansen K: Differential effects of protein quality on postprandial lipemia in response to a fat-rich meal in type 2 diabetes: comparison of whey, casein, gluten, and cod protein. Am J Clin Nutr 2009; 90:41-48

17. Muro Urista C, Alvarez Fernandez R, Riera Rodriguez F, Arana Cuenca A, Tellez Jurado A: Review: Production and functionality of active peptides from milk. Food Sci Technol Int 2011; 17:293-317.

18. Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrère B: Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94(26):14930-14935.

19. Frid AH, Nilsson M, Holst JJ, Björck IME: Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. Am J Clin Nutr 2005;82(1):69-75. (53)

20. Claessens M, Saris WHM, Van Baak MA: Glucagon and insulin responses after ingestion of different amounts of intact and hydrolysed proteins. Br J Nutr 2008;100(1):61-69.

21. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Björck IME: Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. Am J Clin Nutr 2004; 80(5):1246-1253.

22. Nilsson M, Holst JJ, Björck IM: Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks. Am J Clin Nutr 2007;85(4):996-1004.

23. Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH, Cho CE, Anderson GH: Effect of premeal consumption of whey protein and its hydrolysate on food intake and postmeal glycemia and insulin responses in young adults. Am J Clin Nutr 2010; 91(4):966-975.

24. Claessens M, Calame W, Siemensma AD, Van Baak MA, Saris WHM: The effect of different protein hydrolysate/carbohydrate mixtures on postprandial glucagon and insulin responses in healthy subjects. Eur J Clin Nutr 2009;63(1):48-56.

25. Pal S, Ellis V: The acute effects of four protein meals on insulin, glucose, appetite and energy intake in lean men. Br J Nutr 2010, 104(8):1241-1248.

26. Petersen BL, Ward LS, Bastian ED, Jenkins AL, Campbell J, Vuksan V: A whey protein supplement decreases postprandial glycemia. Nutr J 2009; 8:47.

27. Ma J, Stevens JE, Cukier K, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, et al: Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32(9):1600-1602.

28. Manders RJF, Praet SFE, Vikström MH, Saris WHM, Van Loon LJC: Protein hydrolysate co-ingestion does not modulate 24 h glycemic control in long-standing type 2 diabetes patients. Eur J Clin Nutr 2009;63(1):121-126.

29. Manders RJF, Praet SFE, Meex RCR, Koopman R, De Roos AL, Wagenmakers AJM, et al: Protein hydrolysate/leucine co-ingestion reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2006; 29(12):2721-2722.

30. Gunnarsson PT, Winzell MS, Deacon CF, Larsen MO, Jelic K, Carr RD, Ahren B: Glucose-induced incretin hormone release and inactivation are differently modulated by oral fat and protein in mice. Endocrinology 2006, 147:3173-3180.

31. Takasaki K, Nakajima T, Ueno K, Nomoto Y, Higo K: Effects of combination treatment with dipeptidyl peptidase IV inhibitor and sulfonylurea on glucose levels in rats. J Pharmacol Sci 2004;95:291-293.

32. Pal S, Ellis V, Dhaliwal S: Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. Br J Nutr 2010, 104(5):716-723.

33. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM: Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. Atherosclerosis 2012; 220(1):22-33.

34. Cohen JC: Protein ingestion does not affect postprandial lipaemia or chylomicron-triglyceride clearance. Eur J Clin Nutr 1989, 43(7):497-499.

35. Westphal S, Kästner S, Taneva E, Leodolter A, Dierkes J, Luley C: Postprandial lipid and carbohydrate responses after the ingestion of a casein-enriched mixed meal. Am J Clin Nutr 2004;80(2):284-290.

36. Westphal S, Taneva E, Kästner S, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger S, Kropf S, et al: Endothelial dysfunction induced by postprandial lipemia is neutralized by addition of proteins to the fatty meal. Atherosclerosis 2006, 185(2):313-319.

37. Pal S, Ellis V, Ho S: Acute effects of whey protein isolate on cardiovascular risk factors in overweight, post-menopausal women. Atherosclerosis 2010; 212(1):339-344.

38. Brader L, Holm L, Mortensen L, Thomsen C, Astrup A, Holst JJ, et al: Acute effects of casein on postprandial lipemia and incretin responses in type 2 diabetic subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20(2):101-109.

39. Holmer-Jensen J, Hartvigsen ML, Mortensen LS, Astrup A, De Vrese M, Holst JJ, et al: Acute differential effects of milk-derived dietary proteins on postprandial lipaemia in obese non-diabetic subjects. Eur J Clin Nutr 2012, 66(1):32-38.

40. Gouni-Berthold I, Schulte DM, Krone W, Lapointe J-F, Lemieux P, Predel H-G, et al: The whey fermentation product malleable protein matrix decreases TAG concentrations in patients with the metabolic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. Br J Nutr 2012; 107(11):1694-1706

41. McGregor RA, Poppitt SD: Milk protein for improved metabolic health: a review of the evidence. Nutrition & Metabolism 2013;10:46. for oral delivery of chemotherapeutic drugs. Nanomed: NBM 2010;6:119-26.

14. Bar-Zeev M, Assaraf YG, Livney YD. β -casein nanovehicles for oral delivery of chemotherapeutic Drug combinations overcoming P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human gastric cancer cells. Oncotarget 2016;7(17): 23322- 34.

טבלה 2: סיכום מחקרים קליניים - השפעת צריכת חלבוני חלב על רמות סוכר לאחר ארוחה

מחקר סוג	נבדקים / מספר נבדקים	טיפול	ארוחה	תוצאה	הערה
Petersen BL et al (26)	10 בריאים	0,5,10,20 גרם חלבוני חלב	50 גרם פחמימות	ירידה תלוית מינון ב-AUC לגלוקוזה (Pearson's r = 0.48, p = 0.002)	ירידה תלוית מינון
Frid AH et al (19)	14 חולי סוכרת מסוג 2	27 גרם חלבוני מי גבינה בהשוואה ללקטוז וחלבון בשר	ארוחת בוקר וצהריים בעלות מדד גליקמי גבוה (לחם לבן/תפוחי אדמה)	21% ירידה ב-AUC לגלוקוזה לאחר 120 דקות	
Mortensen LS et al (16) מחקר מצולב	12 חולי סוכרת מסוג 2	45 גרם חלבוני מי גבינה בהשוואה ל-45 גרם קזאין גלוטן חלבון דג	ארוחת תבחין (אחוז מסך האנרגיה): 56% פחמימות 24% שומן 20% חלבון	AUC לגלוקוזה (שטח מתחת לעקומת הגלוקוזה) נמוכה משמעותית אחרי ארוחה (P = .015), בהשוואה לארוחות האחרות	ירידה גם לאחר 8 שעות
Ma J et al (27)	8 חולי סוכרת מסוג 2	55 גרם חלבוני מי- גבינה	ארוחה עם פחמימות (תפוח"א)	AUC לגלוקוזה (שטח מתחת לעקומת הגלוקוז) נמוכה משמעותית (P < 0.005)	
Manders RJF et al (28)RCT מוצלב	13 חולי סוכרת מסוג 2 רבת שנים	0.4 גרם הידרוליזאט קזאין/ק"ג משקל גוף	בכל ארוחה עיקרית	ללא הבדל ב-AUC לגלוקוזה	
Manders RJF Et al (29) RCT מוצלב	11 חולי סוכרת עם עודף משקל	0.3 גרם הידרוליזאט קזאין/ק"ג משקל גוף + גרם לויצין/ק"ג משקל גוף או פלצבו מיד לאחר ארוחה (בוקר, צהריים וערב)	דיאטה (אחוז מסך האנרגיה): 65% פחמימות 25% שומן 11% חלבון	3% ירידה בסך התגובה לגלוקוזה	

נקודת מבט חדשה על חלב, מוצריו ומחלות קרדיווסקולריות

מחלות קרדיווסקולריות (CVD) הן גורם תחלואה ותמותה מוביל בכל העולם. אחת ההמלצות מפתח למניעת מחלות אלו היא הפחתת כמות השומן הרווי בתפריט. למרות שחלב ומוצריו תורמים כ-27% מהשומן הרווי הנצרך בבריטניה ראיות ממחקרים עוקבה פרוספקטיביים לא מנבאות השפעה שלילית של צריכת חלב ומוצריו על הסיכון לחלות במחלות אלו.

המאמר הנוכחי מספק סקירה על מקום החלב ומוצרי החלב בדיאטה של בוגרים בבריטניה ומסכם את הממצאים בנוגע להשפעת צריכת חלב ומוצריו על גורמי סיכון למחלות קרדיווסקולריות ועל תמותה.

רוב המחקרים הפרוספקטיביים והמטא-אנליזות (מחקרי על) הבוחנים את הקשר מראים כי חלב ומוצריו (למעט חמאה) אינם

קשורים בעליה בסיכון למחלות קרדיווסקולריות, עליה בתמותה ממחלות אלו, או עליה בסמנים ביולוגים שקשורים לסיכון כמו רמת LDL.

יתרה מזו הולכות וגוברות הראיות כי צריכת חלב ומוצריו חלב קשורה ללחץ דם נוקשות דופן העורק נמוכים יותר. יתרונות אלו של מוצרי החלב יוחסו להרכב התזונתי הייחודי שלהם וכי הורדתם מה תפריט אינה אסטרטגיה אופטימלית להורדת הסיכון מחלות קרדיווסקולריות.

Lovegrove JA, Hobbs DA. New perspectives on dairy and cardiovascular health. (CVD) Proc Nutr Soc. 2016; 75(3): 247-58.

האם ההשפעות המועילות של צריכת סידן על השמנה וסוכרת מתווכות ע"י חיידקי המעינים?

המעיי הגס), הפחתת טרנסלוקציה של ליפו-פוליסקרידים והסדרת הביטוי הגנטי של ה tight-junction במעי .

מסקנת החוקרים כי לסיידן שמקורו בתזונה עשירה בסיידן השפעה על חיידקי המעי ושלמות המעי ומנגנונים אלו יכולים להסביר חלק מההשפעה המיטיבה של צריכת סידן על השמנה ואיזון סכרת.

עם זאת דרושים מחקרים נוספים כדי להבהיר מה כמות הסידן הנדרשת להשפעה, מה הזמן הנדרש וסוג תוספת הסידן (חלב או תוסף) להשפעה יעילה ומירבית, תגובות של הסידן עם רכיבים נוספים בדיאטה ומנגנונים מורכבים יותר והשפעות מחוץ למערכת העיכול .

J. M. G. Gomes, J. A. Costa and R. C. Alfenas. Could the beneficial effects of dietary calcium on obesity and diabetes control be mediated by changes in intestinal microbiota and integrity. British Journal of Nutrition 2015; 114: 1756-1765.

ראיות ממחקרים בבעלי חיים ובני אדם מקשרות בין שיעתוק מוגבר של ליפו-פוליסקרידים (LPS), פגיעה בשלמות המעינים ובין מצב דלקת המתרחש בהשמנה וסוכרת מסוג 2 (T2DM). במחקרים נמצא כי צריכת סידן עשויה להועיל בתהליך ירידה במשקל ובבקרת הגלוקוז בדם, אולם השפעת הסידן על שלמות המעי ועל חיידקי המעינים עדיין לא מובנת דיה .

בהתחשב בהשפעה של מחלות מטבוליות אלו על בריאות הציבור והידוע על תפקיד הסידן בפתופיזיולוגיה של מחלות אלו סקירה ביקורתית זו דנה במנגנונים אפשריים דרכם דיאטה עשירה בסיידן משפיעה על חיידקי המעינים ושלמות המעי .

נסרקו כל המחקרים שפורסמו בנושא מ שנת 1993 עד שנת 2015 במאגרי המידע: Medline/PubMed, Scielo and Lilacs ..databases

נראה כי דיאטה עשירה בסיידן תורמת לצמיחה של חיידקים מועילים מסוג לקטובצילוס, שמירה על שלמות המעינים (במיוחד

אלרגיה לחלבון חלב וצפיפות המינרלים בעצם בילדים לפני גיל ההתבגרות

לחלב. כמו כן בקרב 6% מהם זוהתה צפיפות עצם נמוכה לעומת 0% בקבוצת צרכני החלב . ילדים אלרגיים לחלב צרכו משמעותית פחות סידן יחסית לקבוצת הביקורת. לא נמצא הבדל בסטאטוס ויטמין D בין הקבוצות. כמחצית מהם דיווחו על שימוש בתוספי סידן וויטמין D עם שיעור הענות גבוה.

מסקנת החוקרים - ילדים טרם גיל ההתגרות המינית עם אלרגיה לחלבון חלב נמצאו כבעלי מסת עצם נמוכה בעמוד השדרה המותני בהשוואה לילדים ללא אלרגיה סביר שזה בעקבות צריכת סידן נמוכה.

Genevieve Mailhot, Vanessa Perrone, Nathalie Alos. Cow's Milk Allergy and Bone Mineral Density in Prepubertal Children. PEDIATRICS 2016; 137(5) .

בעקבות נתונים עדכניים הועלתה השערה כי אלרגיה לחלב (CMA) הפכה לעקבית יותר (persistent) ומביאה להארכת זמן הטיפול באמצעות הימנעות קפדנית ממוצרי חלב פרה לתוך תקופת הגדילה המואצת של השלד.

מטרת המחקר הייתה להשוות את צפיפות מינרלים בעצם (BMD), ריכוז ויטמין D וצריכת סידן וויטמין D ממוזן בין ילדים לפני גיל ההתבגרות המינית עם CMA עקבית לבין קבוצת בקרה של ילדים ללא אלרגיה לחלב פרה(NCMA) . וכן להעריך את השימוש והיענות לתוספי סידן וויטמין D בילדים עם אלרגיה לחלבון פרה.

במחקר השתתפו 52 ילדים עם אלרגיה מתמדת (persistent) לחלב ונתוניהם הושוו לילדים ללא אלרגיה לחלבון חלב.

בקרב ילדים על אלרגיה לחלב נמצאה צפיפות מינרלים בעמוד השדרה המותני נמוכה משמעותית יחסית לילדים ללא אלרגיה



בועית שומן החלב - השלם עולה על סך חלקיו

ד"ר נורית ארגוב-ארגמן | המחלקה למדעי בעלי חיים, הפקולטה לחקלאות, מזון וסביבה ע"ש רוברט ה. סמית'. האוניברסיטה העברית.

אלו כוללים ירידה במספר דלקות בדרכי הנשימה, ירידה בחומרת שלשולים וקיצור משכם, וכן שיפור במדדים קוגניטיביים בשנים הראשונות לחיי הפעוט. כמו כן נמצא כי לתינוקות שינקו סיכוי נמוך יותר ללקות בהשמנת יתר במהלך ילדותם (childhood obesity, 3. באופן מעניין, נמצא כי להנקה יש תפקיד מכריע בקביעת מדדים בריאותיים גם לטווח הארוך, וכי ניתן למצוא את השלכותיה המיטיבות גם בגיל מבוגר (4).

מבחינת שיעור האמהות המקיימות הנחיות ארגון הבריאות העולמי, קיימת הענות רבה מצד האמהות להניק עם לידת התינוק (למעלה מ-90%), אך למעלה מ-80% מהן לא יצליחו להניק במשך יותר משלושה חודשים (מתוך אתר איגוד רופאי הילדים בישראל, 5). לפיכך, למרות שמרבית האמהות רוצות להניק, מגוון

בשנים האחרונות נחקרו באופן מעמיק השפעות הסביבה אליה חשוף הרך הנולד על מגוון רחב של מדדים התפתחותיים ובריאותיים, הן בטווח הקצר והן בטווח הארוך (נסקר על ידי 1). חלק משמעותי ביותר מהגורמים הסביבתיים המשפיעים על התפתחות התינוק הוא סוג המזון אליו הוא חשוף, בעיקר בחודשים הראשונים לחייו. ההכרה בחשיבות חלב האם בתהליכים אלו הובילה לפרסום הנחיות חד משמעיות של ארגון הבריאות העולמי (ה-WHO) הקוראות לאמהות ברחבי העולם להניק את ילדיהן באופן בלעדי, מלידה עד גיל שישה חודשים (מאתר ארגון הבריאות העולמי, 2). הסיבות להנחיה זו הינן העדויות המצטברות בנוגע למדדים בריאותיים והתפתחותיים משופרים אצל התינוקות היונקים ביחס לתינוקות הניזונים מתחליפי חלב. מדדים

של גורמים שחלקם קשורים במשך חופשת הלידה ושיקולים כלכליים וחלקם קשור ליכולת הפיזית של האם להניק, מונעים את ההנקה למשך כל התקופה המומלצת. לאור נתונים אלו ניתן לקבוע כי מרבית התינוקות בישראל ובעולם המערבי יזנו במהלך ששת החודשים הראשונים לחייהם מתחליפי חלב. לאור האמור לעיל, ישנה חשיבות אדירה בהבנת הגורמים להבדלים בין תינוקות יונקים לבין אלו הניזונים מתחליפי חלב. אמנם אין ויכוח כי חלב אם הינו המזון הנכון והבריא ביותר לתינוק, אולם לאור העבודה כי מרבית התינוקות בישראל יזנו בשלב מוקדם יחסית בתחליפי חלב, עלינו לשפוך אור על ההבדלים בין חלב אם לבין תחליפי חלב, ובכך לפעול על מנת לצמצם הבדלים אלו.

ייחודו של חלב האם

חלב אם ותחליפי חלב נבדלים זה מזה במגוון רחב של מאפיינים. ההבדלים בין שני סוגי המזון מתחילים בעובדה כי תחליפי חלב מספקים מזון בעל הרכב קבוע הניתן לתינוק במשך תקופות ממושכות של חודשים, בעוד שחלב אם משתנה באופן משמעותי במהלך היום ובמהלך הזמן החולף מהלידה, החל מהחלב הראשוני המופרש במהלך הימים הראשונים לאחר לידה (קולוסטרום) דרך חלב מעבר (עד 14 יום לאחר הלידה) ולבסוף חלב בוגר. כמו כן, הרכב החלב משתנה במהלך היממה וכן כפונקציה של המזון אותו אוכלת האם ומצבה האנרגטי. השינויים בחלב באים לידי ביטוי במרכיבי החלב הבאים, כדוגמא: 1) ריכוז הנוגדנים, המספקים הגנה מפני וירוסים ומחוללי מחלות, הנמצאים בריכוז גבוה בקולוסטרום וריכוזם יורד פלאים מיום 4 לאחר לידה ואילך. 2) הרכב החלב כגון שומן, אשר ריכוזו בקולוסטרום גבוה ביותר, הולך ויורד במהלך השבוע הראשון לאחר לידה, ובהמשך שוב עולה. 3) מגוון ההורמונים הפועלים בגופה של האם כגון אינסולין, קורטיזול, והורמון גדילה, המופיעים בחלב בריכוז המתאים לריכוזם בדם (7). כלל השינויים הללו אינם באים לידי ביטוי בתחליפי חלב אשר כאמור מספקים מזון שהוא קבוע במהלך תקופת שיכולות להמשך עד חודשים ספורים מחיי התינוק.

עם כל זאת ולמרות המורכבות של החלב, תעשיית תחליפי החלב לתינוקות הינה תעשייה מתקדמת אשר הצליחה להתגבר באופן חלקי על קשיים אלו ולייצר תחליפי חלב אשר נותנים מענה למרבית חומרי ההזנה הנמצאים בחלב אם (כמו כן ולא פחות חשוב, תעשיית תחליפי החלב העניקה לנשים את אפשרות הבחירה אם להניק או לא). אולם, מבנה אחד בחלב אם נותר בלתי ניתן לחיקוי - המבנה בו מופרש שומן החלב. זהו מבנה מורכב אשר עד היום אין דרך טכנולוגית לייצרו. בשנים האחרונות נמצא כי למבנה בו מופרש שומן החלב (ולא רק לרכיבים הבודדים שלו) השפעה נרחבת על תהליכי עיכול וספיגת המזון, חילוף

החומרים המופעל לאחר ארוחה והגנה מפני מחוללי מחלות במערכת העיכול. כמו כן, מעורב מבנה שומן החלב בבקרת תהליכים דלקתיים המופעלים על ידי מערכת החיסון. לפיכך, ייתכן מאוד שלפחות חלק מההבדלים בין תינוקות יונקים לתינוקות הניזונים מתחליפי חלב, נגזר מההבדל בהרכב ומבנה השומן. כאן המקום לציין שהמזון היחידי שבו נמצא השומן במבנה זהה לזה של חלב אם, הוא חלב מיונקים אחרים, החל מפילים, וכלה בבקר וצאן. עד היום, מבנה שומן החלב נותר בלתי ניתן לחיקוי באמצעים טכנולוגיים. לכן, אין דרך לספק לתינוקות שאינם יונקים את יתרונות מבנה השומן כפי שהוא מופיע בחלב אם, אלא דרך שימוש בשומן שמקורו בחלב ממיני יונקים אחרים.

מבנה שומן החלב

שומן החלב מופרש במבנה של בועיות המורכבות מגרעין של טריגליצרידים ומעטפת תלת שכבתית שעיקרה מולקולות ליפידיות הנקראות פוספוליפידים (8). נשאלת השאלה, אם כך מה מה מיוחד במבנה זה?

לאחרונה, מסתבר כי למעטפת בועית שומן החלב משמעות ביולוגית רחבת היקף לצאצא היונק. בסדרת מחקרים שפורסמו לאחרונה, נמצא כי תוספת של מעטפת בועיות השומן לתחליף חלב מסחרי במהלך השנתיים הראשונות לחיי תינוקות, הורידה באופן משמעותי את מספר מחלות החום, את מספר מיקרי השלשולים וקצרה את משכם וכן העלתה את רמות ה-IQ לרמות דומות לאלה של תינוקות יונקים (9,10). למעטפת בועית שומן החלב נמצאה השפעה גם במבוגרים הלוקים בהשמנת יתר: נמצא כי תוספת של מעטפת בועית שומן החלב לדיאטה הורידה מדדי דלקת בדם ושיפרה את הרכב השומנים בדם לאחר ארוחה (כולסטרול "טוב" וכולסטרול "רע", 11).

מורכבות המבנה של שומן החלב אינה מסתכמת במבנה של המעטפת הפוספוליפידית מסביב לגרעין של טריגליצרידים. מסתבר, שבכל רגע נתון מופרשות לחלב בועיות שומן בגדלים שונים; למעשה, בחלב ניתן למצוא בועיות שומן בעלות קוטר המתפרש מכמה מאות ננומטרים ועד ליותר מ-15 מיקרומטרים. בועיות שומן בעלות קוטר שונה נבדלות ביניהן גם בהרכב השומן ובהרכב החלבונים (12,13). באופן מעניין, הגודל של בועיות השומן משתנה כתוצאה מתהליכים ביולוגיים מגוונים. ההבדל המשמעותי ביותר מופיע במהלך 3 הימים הראשונים לאחר הלידה במהלכם קוטרן של בועיות השומן צונח מערך ממוצע של 8 מיקרומטר לערך ממוצע של 3.5 מיקרומטר (14). זאת ועוד - כמחצית מבוועיות השומן בקולוסטרום יהיו בקוטר של כ-100 ננומטר, ואוכלוסיה זו של בועיות קטנות כמעט נעלמת לאחר 72 שעות מהלידה. משמעות השינויים הללו אינה ברורה אולם יש לזכור כי בדיוק באותו חלון זמן לאחר הלידה, המעי של התינוק עובר שינויים מהותיים, ביניהם אטימת מערכת העיכול בפני ספיגה של מקרומולקולות למערכת הדם והיכולת להגיב להמצאות פתוגנים בחלל המעי. לפיכך, השינויים בגודל בועיות השומן במהלך הימים הראשונים לאחר הלידה מצביע על תפקידים תזונתיים וביולוגיים ייחודיים לבעיות שומן בגדלים שונים.

שני מאפיינים אלו של שומן החלב- א) המבנה של מעטפת



Bruce German
Professor Director, Foods for Health Institute Department of Food Science & Technology University of California, Davis

* תורגם משפת המקור

שומן רווי: מה השתבש בדרך?

וההשלכות הבריאותיות של בחירות מזון. באופן מפתיע, בעוד שתעשיית המזון והציבור פועלים להפחתת שומן רווי וכולסטרול מהמזונות, הראיות המדעיות אינן תומכות עוד בכך ששומן רווי וכולסטרול הם הגורמים לבעיות בריאותיות. מה השתבש בדרך? איך אנחנו ממשיכים מכאן? זו העת לבחון מחדש את כל הנושא של שומן בתזונה ולשאול שאלות רלוונטיות ביתר הרחבה. בעוד שבסופו של דבר הנושא הוא התזונה הכוללת, מהן הכמויות של שומן רווי המתאימות ביותר לתזונת בני אדם? האם הראיות המדעיות עולות בקנה אחד עם המלצה להפחתת כמות השומן רווי עד כדי אי צריכתו בכלל? האם הכמויות המומלצות אחידות לכל בני האדם בכל שלבי החיים ובכל אורח חיים? משתמע מהיקפה הגדול של הבעיה וממורכבות התהליכים הביולוגיים המעורבים, כי ניסויים פרוספקטיביים בבני אדם אינם מהווים חלופה יחידה להתייחסות לשאלות אלה ויש לקחת בחשבון אסטרטגיות ניסיוניות אחרות. לחומצות שומן, המהוות אבני בניין של שומנים, תפקידים רבים בכל שלבי חיי התא. המדע רחוק מלספק הסבר מפורט לתפקידי השומנים בתהליכי חילוף החומרים בבני אדם, וכתוצאה

במשך 50 שנים, ארגוני בריאות ציבור ברחבי העולם המליצו במפורש על הפחתת צריכת השומן, הכולסטרול והשומן הרווי בתזונה. המלצות אלו התבססו על הפרשנות של ראיות מדעיות לפיהן כמויות השומן הרווי גבוהות בתזונה המודרנית, מזיקות לבריאות האדם על ידי מנגנונים שונים וצמצומן ישפר את בריאות האוכלוסייה. המשימה של הפחתת צריכת שומנים בקרב האוכלוסייה כולה אינה קלה. חומצות שומן רווי וכולסטרול הם מרכיבים טבעיים במוצרי מזון. הכמות משתנה מאוד בתלות במוצר (מן החי: בשר, חלב, ביצים; מן הצומח: זרעים, פירות, עלים), וניתן להעשיר או להפחית את כמותן בתהליך העיבוד של המזונות. הצרכנים מוגבלים ביכולתם לשנות תהליכים אלה, והיכולת שלהם להשפיע על צריכת השומן שלהם מתבטאת בבחירת מזונות שונים. כמובן שלבחירת המזונות השפעה רחבה יותר מעבר לצריכת שומן רווי. במהלך 50 השנים האחרונות הופחתה תכולת השומן במוצרי המזון המוצעים לציבור, ובמקביל צרכנים שינו את בחירות המזון שלהם וצמצמו את שיעור השומן בתזונתם. במהלך אותה תקופה, מדענים המשיכו לחקור את מנגנוני הפעולה של רכיבים תזונתיים

מקורות

- Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B. Clinical Benefits of Milk Fat Globule Membranes for Infants and Children. *J Pediatr*. 2016 Jun;173 Suppl:S60-5/.
- www.who.int/topics/breastfeeding/en/
- Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*2014; 14: 1267.
- A. Singhal, T.J. Cole, M. Fewtrell, A. Lucas Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 2004; 363 : 1571–1578.
- www.pediatrics.org.il/all/breast_feeding_tips.asp
- Argov-Argaman, N., Mandel, D., Lubetzky, R., Hausman Kedem, M., Cohen, B.C., Berkovitz, Z. and Reifen, R. Human milk fatty acid composition is affected by maternal age. *Journal of Maternal and Fetal Neonatal Medicine*. 2016; 29:1-15.
- Savino, F. and Liguori, S.A. Update on breast milk hormones: Leptin, ghrelin and adiponectin. *Clinica Nutrition*. . 2008; 27: 42-47.
- Mather IH, and Keenan TW. Origin and secretion of milk lipids. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3:259-273.
- Lonnerdal, B., Timby, N., Domellof, M., Domelof, E., & Hernell, O. Supplementation of infant formula with milk fat globule membranes improves cognitive performance and reduces infections in formula-fed infants. *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2014; 2: 860-868.
- Timby, N., Domellof, E., Lonnerdal, B., & Domellof, M. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical nutrition*.2014; 99: 860-868.
- Demmer E, Van Loan M, Rivera N, Rogers T, Gertz E, German JB, Smilowitz J, and Zivkovic A.. Addition of a dairy rich milk fat globule membrane to a high-saturated fat meal reduces the postprandial insulinaemic and inflammatory response in overweight and obese adults. *Journal of Nutritional Science* 2016 :1-11.
- Mesilati-Stahy, R., Mida, K. and Argov-Argaman, N. Size-dependent lipid content of bovine milk fat globule and membrane phospholipids. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 2011;59:7427-7435.
- Lu, J., Argov-Argaman, N., Anggrek, J., Boeren, S., van Hooijdonk, T., Vervoort, J. and Hettinga, K. The protein and lipid composition of the membrane of milk fat globules is depending on size. *Journal of Dairy Science*. 2016; 99(6):4726-38.
- Michalski M, Briard V, Michel F, Tasson F, and Poulain P. Size distribution of fat globules in human colostrum, breast milk, and infant formula. *J Dairy Sci* 2005;88:1927-1940.
- Argov-Argaman, N., Lemay, D.G. and German, J.B. Milk fat globule structure & function; nanoscience comes to milk production. *Trends in Food Science and Technology*.2008; 9:617-623
- Chassaing, B. et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015;519:92-6. <http://www.dx.doi.org/10.1038/nature14232> (2015).

פוספוליפידית מסביב לגרעין של טריגליצרידים ו-1) טווח הגדלים העצום של בועיות השומן בחלב, הופך את שומן החלב לאחד האתגרים הגדולים של תעשיית המזון באופן כללי ושל תעשיית המזון לתינוקות בפרט⁽¹⁵⁾. למרות שהמחקר על מעטפת בועית שומן החלב ומשמעותה לבריאות מבוגרים וצעירים הינו עדיין בחיתוליו, ניתן כבר לקבוע באופן חד משמעי שהוא מוכיח את חשיבותו של מבנה המזון שלנו, מעבר להרכב רכיביו הבודדים. ההבנה כי למבנה של המזון השפעה על בריאותינו תוביל את הרפואה ותעשיית המזון לפתח מזונות מקדמי בריאות אשר בפיתוחם יושם דגש על המבנה. לאור האמור לעיל, החלב הינו, ללא ספק, סטנדרט הזהב של מבנה אידאלי של מזוננו.

נקודה נוספת למחשבה

על מעטפת בועית שומן החלב כתחליף לחומרים המייצבים בתעשיית המזון

באופן היסטורי ואירוני במידת מה, מעטפת בועית שומן החלב כלל לא נכללה בתחליפי חלב לתינוקות בגלל ההנחה כי התפקיד שלה הינו יצירת תחליב- כלומר מניעת איחוי טיפות שומן זו עם זו ומניעת הפרדותן מהפאזה המימית. במקום מעטפת בועיות השומן הוספו לתחליפי החלב מייצבים ממקור צמחי, כגון לציטין סויה. לחילופין בתעשיית המזון (גלידות ומוצרי חלב, בארה"ב ובאירופה בעיקר) יש שימוש נרחב בחומרים מייצבים על בסיס פחמימות. מאמרים שהתפרסמו לאחרונה הראו כי חומרים אלו פוגעים במבנה מערכת העיכול ובהרכב אוכלוסיית חיידקי המעי (מיקרוביום, 16). בעיקר נראה כי חומרים אלו פוגעים ביכולתם של חיידקים קומנסלים, מועילים, להתבסס במעי. כך בעצם נפגע האיזון בין חיידקים קומנסליים לחיידקים מחוללי מחלות, מצב אשר נקשר בשנים האחרונות להתפתחות מחלות מטבוליות. מנגד, מעטפת בועית שומן החלב מורכבת מחומרים אשר לא תוארה לגביהם כל פגיעה אפשרית במערכת העיכול. להיפך, למרכיבי מעטפת בועית השומן תוארו לאורך השנים השפעות חיוביות על תפקוד מערכת העיכול, והרכב המיקרוביום (1). כאמור המקור היחיד הידוע כיום למעטפת בועית שומן החלב, הוא החלב עצמו, ממגוון מיני היונקים.

סיכום

שומן החלב הינו יותר מסך חלקיו; עדויות חדשות מצביעות על חשיבות המבנה בו השומן מופיע בחלב. ככל הנראה למבנה זה השפעות קצרות וארוכות טווח על התפתחות קוגניטיבית ופיזיולוגית וכן על מדדים שונים של בריאות, כגון דלקות, שלשולים, מחלות חום ועוד. מחקרים בנושא זה מתמקדים כעת בשלושה מישורים: א) המשך בירור מגוון ההשפעות של ממברנת בועית שומן החלב על בריאותינו (ילודים, צעירים ומבוגרים) ב) בחינת המשמעות הביולוגית של הרכב שונה וריכוז שונה של מעטפת בועית השומן בחלב (הנגזר משינוי בקוטר בועית השומן בחלב) ג) כיצד ניתן להגביר את השימוש במעטפת בועית שומן החלב כחומר מייצב בתעשיית המזון.

מכך הבנת תפקידם בתזונה אינה מפותחת דיה. שומנים הם מקור האנרגיה המרוכז ביותר בתזונה. הם מספקים את חומצות השומן החיוניות ומסייעים בספיגת ויטמינים המסיסים בשומן. מגוון תפקידיהם של השומנים מגוון יותר: חומצות שומן נדרשות לצורך סינתזה של ממברנת התא, לחילוף החומרים של חלבונים ופחמימות⁽¹⁾, לרכיבים מבניים שונים בתאים וברקמות, להעברת אותות בין התאים, ולצורך הפקת דלק מחמצן (oxidative fuel).

מקורותיה של הבעיה

מדוע ששומנים רוויים יגרמו למחלוקת שכזאת? גם התשובה לשאלה זו אינה פשוטה והיא מורכבת מיסודות של מדע, פוליטיקה וכלכלה.

המדע. מבחינה מדעית, עדיין איננו מבינים לחלוטין איך עובד חילוף החומרים של שומנים. במשך עשורים רבים, ניסויים חוזרים ונשנים בבני אדם תיעדו שני קשרים: האחד - שבני אדם עם רמות כולסטרול גבוהות בדם היו בסיכון מוגבר לפטירה ממחלות לב⁽²⁾, והשני - שתזונה עשירה בשומן רווי העלתה את רמת הכולסטרול הכוללת בדם⁽³⁾. עם זאת, הקשר הסיבתי בין שני אלה לא נבדק, ובפועל ייתכן שלא ניתן לבחון אותו בהתחשב במורכבות של מחלות לב ובצורך להקצות לאוכלוסיות גדולות תזונות שונות במשך עשרות שנים. למרות קשר אפידמיולוגי בין תזונה וכולסטרול, קשה היה להסביר את המנגנון הביולוגי שבבסיסו. רק בשנת 2005 נתגלה המנגנון הבסיסי שבאמצעותו חומצות שומן רווי משפיעות על חילוף החומרים של כולסטרול⁽⁴⁾. Spiegelman ועמיתיו מצאו כי הגורם המפעיל את שעתוק הגנים PPAR (PPAR Gene transcription Coactivator) (PGC-1 β) בכבד מופעל על ידי חומצות שומן רוויות, בייחוד חומצה פלמיטית⁽⁵⁾. גורם מפעיל זה, PGC-1 β , הפעיל בו-זמנית ביוסינתזה של שומן, פוספוליפידים וכולסטרול. השאלה המתבקשת היא: מהם היתרונות לתגובה ביוכימית זו שגרמו לבחירתה האבולוציונית? נראה שמערכת איתות (signaling system) זו מסדירה את ייצור הליפופרוטאינים העשירים בטריגליצרידים (VLDL) כאמצעי לייצוא שומנים מהכבד. כך, שומנים רוויים אינם מתנהגים כרעלים מטבוליים, אלא כמולקולות איתות המווסתות את חילוף החומרים בגוף כולו. ככאלה, כמות מומלצת, חומצות שומן מסוימות וההקשר הביולוגי שבו נצרכות חומצות שומן רווי הופכים להרבה יותר חשובים בהבנת סגולותיהן הבריאותיות.

הפוליטיקה. באופן מדאיג, מחלות לב הוכרו כגורם העיקרי למוות ולכן נמצאות בחשיבות עליונה אצל רשויות בריאות הציבור. בכל פעם שאישיות בולטת קיבלה התקף לב או נפטרה בטרם עת ממחלת לב הציווי הפוליטי לפעולה קיבל משנה תוקף. הדיוק למראית עין של רמות הכולסטרול בדם כגורם סיכון והפוטנציאל לכאורה של התזונה להשפיע על סיכון זה אילצו רשויות בריאות ציבור לפעול. תכנית החינוך לכולסטרול בארה"ב הפכה במהירה לאחת התכניות הנרחבות ביותר אי פעם בחינוך הציבורי לגבי בריאות⁽⁶⁾. לאור העובדה שמדידת כולסטרול הפכה לחלק משגרת מודי הבריאות השנתיים, מטרת החינוך הייתה להתריע בפני בני האדם בדבר רמות הכולסטרול האישיות שלהם ובמשתמע בדבר הסיכון שלהם ולאצלם לנקוט צעדים. הציבור עצמו רצה למצוא

שעיר לעזאזל, מחד, וגיבור שיוכל לאמץ אל לבו, מאידך. כיכר השוק הייתה מוכנה ומזומנה.

הכלכלה. שוק המזון שיחר אחר הצעת ערך (value proposition) בבריאות מעבר לטענות הפשוטות של ויטמינים ומינרלים חיוניים. הפחתת רמת הכולסטרול קידמה מבול של מוצרי מזון על בסיס שמן שנתנו לכך מענה. כל מוצרי השומנים, שומן-חזיר (lard), חלב (tallow) וחמאה המכילים חומצות שומן רווי הפכו לרכיבים שימושיים מאוד בתעשיית המזון המעובד, ומהר מאוד התחרו עם חלופות על בסיס שמן צמחי, shortening ומרגרינה. מוצרים אלה, שנחשבו בעבר לנחותים, ניצלו את ההזדמנות לשיווק מוצרים מופחתי שומן רווי, ופתחו במסעות פרסום שהמשיכו לשכנע צרכנים כי שומנים רוויים מזיקים וכי קיימות חלופות מקובלות שהן "טובות יותר לבריאות".

המעמד של שומן ובריאות כיום

הנחת היסוד כי הגדלת השומן הרווי בתזונה גורמת בהכרח לעלייה במחלות לב אינה עומדת עוד במבחן המציאות. מחקרים באוכלוסיות אנושיות, המעריכים את ההשפעות של תזונה הכוללת שומן רווי על סמנים ביולוגיים מגוונים יותר או תוצאות בריאותיות ממשיות במקום סמנים ביולוגיים מתווכים (intermediary biomarkers), אינם מראים את העלייה הצפויה במחלות לב, ולמעשה חלקם מראים את ההיפך⁽⁷⁻⁹⁾. אפילו עיקרון הליבה, שרמות גבוהות של כולסטרול LDL מנבאות מחלות לב ותמותה הוכח כנכון רק לגבי קבוצות גיל מסוימות, ובאופן מפתיע לגבי אוכלוסיית הקשישים הוכח לאחרונה שההיפך הוא הנכון: כולסטרול גבוה קשור לעלייה בתוחלת החיים⁽⁹⁻¹⁰⁾. מחקרים יכולים לספק הסברים גנטיים או פיזיולוגיים לתוצאות המגוונות האלה, והחיפוש יהיה נרחב. כך למשל, נראה שלמשקל לידה נמוך יש השפעה על תגובות בהמשך החיים לשומן ממזון⁽¹¹⁾. יתכן שהמחקר ההחלטי ביותר בדבר העיקרון הבסיסי, שככלל, תזונה דלת שומן משפרת את בריאות האוכלוסייה כולה, היה המחקר הפרוספקטיבי רחב ההיקף (ניסוי לשינוי תזונתי מבוקר ואקראי במסגרת Women's Health Initiative) שגייס כ-48,000 נשים לשם השוואת תזונות דלות שומן וצריכה מוגברת של פירות וירקות ולא הראה כל שיפור סטטיסטי בתוצאות מחלות לב⁽¹²⁾.

לומדים מהאבולוציה: שומן חלב ו-HDL Cholesterol

הנקה מגרה את הייצור של ליפופרוטאינים ושומנים בדם⁽¹³⁻¹⁴⁾. בגיל הרך שומן החלב משרה ייצור שומנים מוגבר, אולם בבגרות המגמה הפוכה⁽¹⁵⁾. כשמשווים בין פחמימות או חומצות שומן רב בלתי רוויות, צריכת שומן חלב-בקר בתזונה גורמת לעלייה בכולסטרול HDL בדם. HDL מועיל לבריאות על ידי מנגנונים רבים, לרבות פינוי וסילוק רעלים, העברת חומרים פעילים מבחינה ביולוגית, הגנה על תאים וליפופרוטאינים מנזקים והשתתפות בתיקונם 16-18 DL מעורב בתגובה לזיהום באמצעות פינוי והפרשה של אנדוטוקסינים חידקיים. אנדוטוקסינים הם המרכיב הגליקוליפיד העיקרי של ממברנות חיצוניות של חיידקים גראם-שליליים והם אחראים על תהליכים פתופיזיולוגיים דלקתיים. אנדוטוקסינים נקשרים

לליפופרוטאינים בפלסמה, והפרשת אנדוטוקסינים על ידי חלקיקי שומנים עשויה להוות חלק בלתי נפרד מתהליך סילוק רעלים מזרם הדם⁽¹⁹⁻²⁰⁾ (humoral detoxification). ל-HDL יש את יכולת הקישור הגבוהה ביותר לאנדוטוקסינים⁽²¹⁻²²⁾. יכולת קישור האנדוטוקסינים של HDL עשויה להיות חשובה במיוחד עבור ילדים⁽²³⁾ ועבור תוצרי חיידקים המופקים במעי. הואיל ושומני חלב מגבירים את ריכוזי ה-HDL, יש להם תועלת פוטנציאלית בהגנה מפני דלקות ורעילות הנגרמות על ידי חיידקים.

לסיכום

שילוב של מחקר מדעי שהקדים את זמנו, דחיפות פוליטית ואופורטוניזם כלכלי הוביל את ארגוני הבריאות בעולם להמליץ באופן תקיף וחד משמעי לאוכלוסיותיהם להקטין את תכולת השומן הרווי בתזונה שלהן. להמלצה פשוטה לכאורה זו היו השלכות משמעותיות בנוגע למדיניות, חקלאות, תעשיית המזון והכלכלה. נדרשו עשרות שנים כדי לשכנע את כל הגורמים הרלוונטיים להתחיל לפעול למען השגת המטרה המוצהרת. שומן רווי הוסר מכל הסחורות, התהליכים וקטגוריות המוצרים. עכשיו תוצאות מדעיות ובריאותיות מתחילות להמחיש את חוסר ההוכחות ואי-ההבנה הביולוגית הבסיסית שמאחורי ההמלצה התקיפה הזאת. באופן מעט טרגי, הנהגות העיקריות בהרכב התזונה הזה היו הפחמימות פשוטות שצריכתן גדלה באופן דרמטי במהלך תקופה זו. זה לא היה שינוי לטובה. העולם צריך עכשיו לענות על שאלות המפתח: מה למדנו ואיך עלינו להמשיך?

16. Argraves KM and Argraves WS. HDL serves as a S1P signaling platform mediating a multitude of cardiovascular effects. *Journal of Lipid Research*. 2007; 48: 2325-2333.
17. Rader D. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J. Clin. Invest* 2006; 116: 3090-3100.
18. Canturk NZ, Canturk Z, Okay E, Yirmibesoglu O, Eraldemir B. Risk of nosocomial infections and effects of total cholesterol, HDL cholesterol in surgical patients. *Clin Nutr*. 2002 Oct;21(5):431-6.
19. Feingold KR, Funk JL, Moser AH, Shigenaga JK, Rapp JH, Grunfeld C. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immun* 1995; 63:2041-6.
20. Pajkrt D, Doran JE, Koster F, et al. Antiinflammatory effects of reconstituted high density lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med* 1996; 184:1601-8.
21. van Leeuwen HJ, van Beek AP, Dallinga Thie GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. The role of high density lipoprotein in sepsis. *Neth J Med* 2001; 59:102-10.
22. Levels JH, Abraham PR, van den Ende A, van Deventer SJ. Distribution and kinetics of lipoprotein bound endotoxin. *Infect Immun* 2001;69:2821-8.
23. Liuba P, Persson J, Luoma J, Ylä-Herttuala S, Pesonen E. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media. *Eur Heart J*. 2003;24(6):515-21.

מקורות

1. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Sep;39(1 Suppl):185-325.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
3. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1146-55.
4. Lin J, R. Yang, P. Tarr, P. Wu, C. Handschin, S. Li, W. Yang, L. Pei, M. Uldry, P. Tontonoz, Newgard C and Spiegelman BD. Hyperlipidemic Effects of Dietary Saturated Fats Mediated through PGC-1 β Coactivation of SREBP Cell 2005; 120(2):261-273.
5. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*. 2003;24(1):78-90.
6. Cleeman JI, Lenfant C. The National Cholesterol Education Program: progress and prospects. *JAMA* 1998;280:2099-104.
7. Kelly FD, Sinclair AJ, Mann NJ, Turner AH, Abedin L, Li D. A stearic acid rich diet improves thrombogenic and atherogenic risk factor profiles in healthy males. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:88-96.
8. Mozaffarian D, Rimm EB, Herrington DM. Dietary fats, carbohydrate and the progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1175-84.
9. Praagman J, de Jonge EA, Kieft-de Jong JC, Beulens JW, Sluijs I, Schoufour JD. Dietary Saturated Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk in a Dutch Middle-Aged and Elderly Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Jul 14. pii: ATVB.AHA.116.307578. [Epub ahead of print]
10. Ravnkov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, Kendrick M, Langsjoen PH, Malhotra A. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016 Jun 12;6(6):e010401. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010401. PMID: 27292972.
11. Robinson SM, Batelaan SF, Syddall HE, Sayer AA. Hertfordshire Cohort Study. Combined effects of dietary fat and birth weight on serum cholesterol concentrations: the Hertfordshire Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jul;84(1):237-44.
12. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease. The Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-66.
13. Harit D, Faridi MM, Aggarwal A, Sharma SB. Lipid profile of term infants on exclusive breastfeeding and mixed feeding: a comparative study. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(2):203-9.
14. Fujita H, Okada T, Inami I, Makimoto M, Hosono S, Minato M, Takahashi S, Mugishima H, Yamamoto T. Low-density lipoprotein profile changes during the neonatal period. *J Perinatol*. 2008; 28(5):335-40.
15. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* 2002; 110(3):597-608. Review



עבודות התומכות בקשר בין שתיית חלב והסיכון לסרטן הערמונית

בשנים האחרונות, במספר עבודות נעשה ניסיון לבדוק את הקשר בין צריכה גבוהה של מוצרי חלב וסרטן הערמונית עם תוצאות שונות וחלקן סותרות. הדאגות נבעו מזה שהחלב שנלקח מפרות הרוות מכיל ריכוז מוגבר של הורמונים כגון האסטרוגן, ועם כך עלול להשפיע או לגרות את הצמיחה של גידולים שחלק מהתפתחותם תלויה בהורמונים שונים^(4,5). מחקר עוקבה מבוסס על אוכלוסיה שכלל 8894 גברים, שהיו במעקב בין השנים 1987-1967 לצורך הערכת תמותה של סרטן הערמונית הראה שצריכת חלב יומית בגיל ההתבגרות אך לא בגילאי הביניים מעלה את הסיכון ללקות במחלה פי-3.2, בנוסף נמצא שצריכה של חלב תכופה בגיל ההתבגרות עלול להעלות את הסיכון להתפתחות סרטן ערמונית מתקדם⁽⁶⁾. בעבודה אחרת שבה נבדקה ההשפעה של החלב על תאי סרטן הערמונית (LNCaP) ושד ע"י הדגרת חלב פרה אורגני עם תאי הסרטן במבחנה. נמצא שחלב פרה אורגני מעורר את השיגשוג של תאי סרטן הערמונית ב-14 ניסויים נפרדים. ממוצע העליה בשיגשוג הוערך כמעל 30% במספר התאים. לעומת זאת באותו ניסוי הודגם שחלב שקדים גרם לדיכוי של שיגשוג תאי הסרטן בממוצע של 30%. תאי סרטן השד לא הושפעו הן מחלב פרות והן מחלב שקדים⁽⁷⁾.

בעבודות אחרות, דווח שצריכה של מוצרי חלב כולל שתיית חלב מעלה את רמות ההורמון דמוי אינסולין (IGF-1) שנחשב כהורמון מיטוגני (מעורר שיגשוג) ואנטי-אפופטוטי חזק (מעכב מוות מתוכנת) שיכול להשפיע על תאי סרטן הערמונית⁽⁸⁾. המנגנון שאמור להסביר את הקשר בין צריכת חלב וסרטן הערמונית הוא שרמות גבוהות של IGF-1 עלולות לגרום לשיפעול-יתר של mTORC1 (אנזים המעורב בחלוקה של התאים), שתואר כגורם מעורב בשלבים מוקדמים של ההתפתחות של סרטן הערמונית⁽⁴⁾. בעבודה נוספת שבוצעה גם היא במעבדה דווח שחלבון החלב בשם קזיאין (Casein) יכול לזרז את השיגשוג של תאי סרטן הערמונית כגון LNCaP-PC3⁽¹⁸⁾. מחקר נוסף רטרופספקטיבי שבו נבדקה ההשפעה, כלל 326 חולים עם אדינוקריניומה של הערמונית ו-652 אנשים כקבוצת בקרה. מטרת המחקר הייתה לבדוק את הקשר בין סרטן הערמונית וגורמים שונים. במחקר נמצא שצריכת ביצים מעלה פי-2.45, בשר מלוח מעלה פי-2.6, וחלב פי-2, את הסיכון ללקות בסרטן הערמונית⁽¹⁰⁾. בעבודה נוספת בה בוצע ניתוח רב משתנה הושווה הסיכון ללקות בסרטן הערמונית הנגרם מצריכה גבוהה של חלב ומוצרי חלב לעומת צריכה נמוכה. בעבודה דווח שגברים עם צריכה מוגברת של חלב היה סיכון יתר להתקדמות של סרטן הערמונית⁽³⁾.

עבודות שמסקנותיהן סותרות את הקשר בין צריכת חלב והסיכון לסרטן הערמונית

בעבודות רבות דווח שאין קשר בין צריכת מוצרי חלב ובמיוחד חלב (דל שומן או מלא) לבין הסיכון להתפתחות של סרטן הערמונית. במחקר עדכני התערבותי בבעלי חיים נקטו בשני מודלים של עכברים עם נטייה התפתחותית לסרטן הערמונית;

המודל הראשון כלל עכברים עם ערמונית בשלב של היפרפלזיה שפירה של הערמונית (probasin-Prl mice) והמודל השני עם ערמונית במצב טרום-סרטני (KIMAP mice). העכברים קיבלו דיאטה עשירת חלב במשך 15-27 שבועות. ההתקדמות של הממאירות נבדקה ע"י איבחון היסטופתולוגי, שיגשוג של רקמת האפיתל, דלקת, ופיברוזיס. בנוסף בוצע הערכה של ביטוי סימני שיגשוג שונים ספציפיים לכל מודל (c-Fes, Gprc6a, Stat5 and p63). בעבודה זו נמצא שצריכת חלב לא השפיעה על ההתקדמות של סרטן הערמונית. עבור מדדים מסוימים ובהתאם לסוג החלב הנבדק, חלב יכול להפגין השפעות מגנות כלפי התקדמות של סרטן הערמונית ע"י הפחתה בביטוי סמנים מסוימים כולל Ki-67 ו-Gprc6a⁽⁹⁾. כמו כן דווח במספר עבודות שהשפעה של הסיידן וקישרו לסרטן לא מסבירה את ההשפעה של חלבון החלב על ההתקדמות של ממאירות הערמונית^(11,12). עבודה פרופספקטיבית שכללה 10,011 גברים, מהם 815 גברים מאובחנים עם סרטן הערמונית, דווח שלמרות ההסברים ע"י מנגנונים ביולוגיים שמתקבלת על הדעת, הן סידן במוצרי חלב והן מוצרי חלב בפני עצמם לא הדגימו עליה בסיכון ללקות בסרטן הערמונית. גם תוספי סידן לא הראו עליה בסיכון (RR=1.05, CI-95%, 0.84-1.3). עבודה מרשימה זו תומכת בעובדה שסידן וחלב אינם מעלים את הסיכון ללקות בסרטן הערמונית⁽²⁾.

בעבודה אחרת אקראית שכללה 672 אנשים שחלקם קיבלו 3 גרם של סידן פחמתי (1200 מ"ג של סידן), או אינבו (פלצבו) באופן יומי למשך 4 שנים. בוצע מעקב של 12 שנה שבו נלקחו בדיקות דם באופן עקיב כולל ויטמין D ו-PSA (חומר מופרש ע"י הערמונית ומנוצל לגילוי מוקדם של הסרטן). לאחר מעקב של 10.3 שנים אובחנו 33 מקרים של סרטן ערמונית בקבוצה שטופלו בסידן ו-37 מקרים בקבוצה שקיבלו אינבו. רוב המקרים של הסרטן היו בשלב לא מתקדם. לאחר ניתוח סטטיסטי מעמיק של הנתונים, הודגם שבמהלך השנים הראשונות היו פחות מקרים של סרטן ערמונית בקבוצה שקיבלה סידן באופן מובהק סטטיסטית. בעבודה זו סוכם שנטילת סידן לא מעלה את הסיכון ללקות בסרטן הערמונית, להפך ייתכן ויש לסיידן אפילו תפקיד מגן⁽¹³⁾. בעבודה נוספת עם מעקב של כמעט 16,6 שנים שכללה 14,627 גברים בין הגילאים 34-75 נמצא 1,018 מקרים של סרטן ערמונית. ניתוח גורמים ע"י שאלון שכלל 121 סוגים שונים של מזון, הודגם ע"י השימוש במודל קוקס יחסי (Cox proportional hazard models) שאין קשר בין צריכת חלב או מוצרי חלב והסיכון ללקות בסרטן הערמונית⁽¹⁴⁾ (all Ptrend ≥ 0.2). צריכה מוגברת של סידן או זרחן (פוספט) הנכללת במוצרי חלב לא הראתה השפעה על הריכוז של ויטמין D⁽¹⁵⁾ (dihydroxyvitamin D 1,25) בתוך תאי סרטן הערמונית. ההשפעה של הסיידן והזרחן דרך ההשפעה על הריכוז של ויטמין D⁽¹⁶⁾ תוך תאי הסרטן לא מספקת הסבר מנגנוני של התפתחות סרטן הערמונית⁽⁵⁾.

הקשר בין מוצרי חלב לבין הסיכון ללקות בסוגי סרטן שונים הוערך ע"י WCRF/AICR בשנת 2007 ובין השנים 2010 ו-2014. הדוחות שפורסו הסתמכו על 7 מטאאנליזות עדכניות. ברוב העבודות נבדק הקשר בין מוצרי חלב באופן כללי ו-6 עבודות נבדק באופן ספציפי הקשר בין צריכת החלב והסיכון להתפתחות של ממאירויות^(16,17). המסקנה הקודמת אשר נקבעה ברמה

הקשר בין צריכת חלב וסרטן הערמונית: האם מדובר בגורם סיכון או גורם מגן?

ד"ר **עבדאללה ותד** | המחלקה לרפואה פנימית ב, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, המכון למחלות אוטואימוניות זבלודוביץ, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטה ת"א
פרופ' יהודה שינפלד | המכון למחלות אוטואימוניות זבלודוביץ, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטה ת"א, חובה של אורה שוורץ-קיפ הקתדרה לחקר מחלות אוטואימוניות, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, ישראל

מספר עבודות בוצעו לצורך בדיקת הקשר בין סרטן הערמונית וצריכת חלב, בשר מעובד, קטניות, ואחרים^(2,3). דאגות רבות הובעו לגבי האפשרות שחלב פרה עלול להעלות את הסיכון ללקות בסרטן הערמונית. חלב פרה הוא מקור עשיר של חלבון וסידן ונחשב כמזון בעל ערך גבוה לבריאות העצם. במאמר זה נתייחס ונסכם את העבודות הרלוונטיות שבוצעו בשנים האחרונות להערכת קשר זה.

סרטן הערמונית הוא הגידול הממאיר המאובחן הנפוץ ביותר בקרב גברים הנמצאים במדינות מפותחות בכלל ובאירופה ובארצות הברית בפרט. שכיחות המחלה במדינות אלה נעה בין 80-100 לכל 100,000 גברים בשנה⁽¹⁾. דווח על מספר גורמים שעלולים להעלות את סיכון ההתפתחות של סרטן הערמונית כגון עודף משקל, הגובה של הגבר, התפתחות לקויה בתוך הרחם או בילדות^(2,3).

חלב, משקל, מסת שומן ומסת גוף רזה

שרית עטיה | דיאטנית קלינית מועצת החלב

בשנים האחרונות הצטבר ידע רב ומחקרים רבים המראים כי צריכת מוצרי חלב דלי שומן, כחלק מתזונה מאוזנת, עשויה למלא תפקיד חשוב במניעה ובטיפול בהשמנה. מחקרים אפידמיולוגים מצאו כי צריכת מוצרי חלב קשורה באופן הפוך למשקל הגוף ולמסת השומן, מחקרים קליניים מבוקרים בבני אדם הראו כי אנשים שסבלו מעודף משקל והשמנה, וצרכו מוצרי חלב כחלק מדיאטה מאוזנת מופחתת קלוריות, איבדו משקל רב יותר ושרפו מסת שומן רבה יותר מאנשים שצרכו את אותה דיאטה, עם מעט או ללא מוצרי חלב. הכללת מוצרי חלב בדיאטה מצמצמת את הפגיעה במסת גוף רזה בזמן הדיאטה, ואף משפרת את הרכב הגוף בזמן השמירה על המשקל החדש. מנגנון הפעולה עדיין אינו ברור, אולם קיימות מספר השערות, הכוללות מספר מרכיבים ביואקטיביים, המצויים במוצרי החלב. אחת ההשערות היא, כי הסיידן בתזונה מגביר את הפרשת השומן בצואה, ללא קשר למקור הסיידן וליכולת לעכל לקטוז. השערה נוספת היא, כי השילוב הייחודי של הסיידן עם רכיבי תזונה נוספים המצויים בחלב, גורם להאצה במטבוליזם ומשפר את יכולת הגוף לשרוף שומנים.

צריכת מוצרי חלב בזמן דיאטה מוגבלת קלוריות מאיצה ירידה במשקל ומשפרת הרכב גוף בבני 18-50 שנים - מטא אנליזה של מחקרים קליניים מבוקרים (RCT).

מטא-אנליזה זו של מחקרים אקראיים מבוקרים (RCTs) בוצעה על מנת לחקור את ההשפעות של צריכת מוצרי חלב או תוספים על משקל והרכב גוף בזמן דיאטה מוגבלת קלוריות בבני 18-50 שנים.

במטא-אנליזה נסקרו כל המחקרים הקליניים שנמשכו מעל 4 שבועות והשוו את השפעת דיאטה עשירה במוצרי חלב (או תוספים) מוגבלת קלוריות ודיאטה ללא/מכילות מעט מוצרי חלב על משקל גוף, מסת שומן, מסת גוף רזה אשר הופיעו במקורות המידע הבאים ופורסמו עד מרץ 2016: MEDLINE, EMBASE, Pubmed, Cochrane Central, World Health Organization (International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). הנתונים נאספו ונותחו ע"י מטא אנליזה עם אפקט רנדומלי, הוערכה השפעת גודל מנה והנתונים דורגו במדד איכות הנתונים GRADE (המעריכים סיכוי להטיות, חוסר עקביות, חוסר דיוק הטיית פרסום ועוד). לאחר דירוג והערכה נכללו במטא אנליזה הנוכחית 27 מחקרים, המשתתפים צרכו דיאטה המכילה בין 2-4 מנות חלב ליום או 20-84 גרם חלבון whey ליממה בהשוואה לדיאטת בקרה דלה במוצרי חלב במשך חציון של 16 שבועות.

תוצאות: בקבוצות החלב נצפתה

- ירידה גדולה יותר במשקל גוף של 1.16 ק"ג

- ירידה גדולה יותר במסת השומן של 1.49 ק"ג
 - הבדלים אלו נמצאו במחקרים שכללו לפחות 90% נשים ולא נמצאו במחקרים שכללו גם אימוני התנגדות בזמן הדיאטה.
 - צריכת חלב ומוצריו קשורה לאיבוד קטן יותר של מסת גוף רזה.
 - לא נצפה קשר מנה - תגובה.
 - מסקנת החוקרים הייתה כי העלאת צריכת מוצרי חלב בזמן דיאטה מוגבלת קלוריות מאיצה ירידה במשקל, ירידה במסת שומן ומאיטה איבוד מסת גוף רזה בבני 18-50 שנים. דרושים מחקרים נוספים בגברים כדי לחקור את השפעת המין על התוצאות.
- Welma Stonehouse, Thomas Wycherley, Natalie Luscombe-Marsh. Dairy Intake Enhances Body Weight and Composition Changes during Energy Restriction in 18-50-Year-Old Adults—A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2016; 8(7): 394. <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/7/394>

קשר הפוך בין צריכת מוצרי חלב לסיכון להשמנה בילדים ומבוגרים. מטא-אנליזה של מחקרי חתך.

עבודה זו הינה מטא-אנליזה של מחקרים תצפיתיים הבוחנים את קשר בין צריכת מוצרי חלב להשמנה. החוקרים השתמשו מודל האפקט האקראי (Random-effects model) לחישוב יחס הסיכויים עם רווח סמך של 95% בנוסף הוערך קשר מנה-תגובה. במטא אנליזה נכללו 17 מחקרים הבודקים צריכת מוצרי חלב ו-16 מחקרים הבודקים צריכת חלב. צריכת מוצרי חלב נמצאה בקשר הפוך להשמנה. יחסי הסיכויים המשוקלל (רווח סמך 95%) להשמנה עבור הקטגוריה הגבוהה ביותר לעומת הנמוכה ביותר של צריכת מוצרי חלב סך היו 0.54 (0.38-0.77) בילדים, 0.75 (0.69-0.81) אצל מבוגרים, 0.74 (0.68-0.80) עבור שניהם. גם צריכת חלב נמצאה בקשר הפוך להשמנה. יחסי הסיכויים המשוקלל (רווח סמך 95%) להשמנה עבור הקטגוריה הגבוהה ביותר לעומת הנמוכה ביותר של צריכת חלב היו 0.81 (-0.75) (0.88) עבור מבוגרים וילדים יחד וגם בנפרד. הסיכון להשמנה ירד ב-16% (0.77-0.92) לכל תוספת של 200 גרם חלב ליום. ממטא-אנליזה זו עולה כי צריכת מוצרי חלב עשויה להיות קשורה עם סיכון מופחת להשמנה הפחתה זו בסיכון הינה בעלת השפעה על בריאות הציבור.

Wang W, Wu Y, Zhang D. Association of dairy products consumption with risk of obesity in children and adults: a meta-analysis of mainly cross-sectional studies. *Ann Epidemiol*. 2016 Dec;26(12):870-882. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756684>

מקורות

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. In: *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005. p. 74–108.
2. Koh K a, Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee I-M. Dairy products, calcium and prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2006;95:1582–5.
3. Pettersson A, Kasperzyk JL, Kenfield S a, Richman EL, Chan JM, Willett WC, et al. Milk and dairy consumption among men with prostate cancer and risk of metastases and prostate cancer death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:428–36.
4. Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, Cordain L. The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:74.
5. Newmark HL, Heaney RP. Dairy products and prostate cancer risk. *Nutr Cancer*. 2010;62:297–9.
6. Torfadottir JE, Steingrimsdottir L, Mucci L, Aspelund T, Kasperzyk JL, Olafsson O, et al. Milk intake in early life and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 2012;175:144–53.
7. Tate PL, Bibb R, Larcom LL. Milk stimulates growth of prostate cancer cells in culture. *Nutr Cancer*. 2011;63:1361–6.
8. Rowlands M-A, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JMP, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:2416–29.
9. Bernichtein S, Pigat N, Capiod T, Boutillon F, Verkarre V, Camparo P, et al. High milk consumption does not affect prostate tumor progression in two mouse models of benign and neoplastic lesions. *PLoS One*. 2015;10.
10. Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Correa P, Mendilaharsu M, et al. Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 2012;23:1031–8.
11. Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: A hypothesis. *Cancer Causes Control*. 1998;9:567–82.
12. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:203–10.
13. Baron JA, Beach M, Wallace K, Grau M V, Sandler RS, Mandel JS, et al. Risk of prostate cancer in a randomized clinical trial of calcium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:586–9.
14. Muller DC, Severi G, Baglietto L, Krishnan K, English DR, Hopper JL, et al. Dietary patterns and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:3126–9.
15. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res*. 1983;43:1809–18.
16. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick, B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr. Cancer*. 2008;60:421–441.
17. Qin L-Q, Xu J-Y, Wang P-Y, Tong J, Hoshi K. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2007;16:467–476.
18. Park SW, Kim JY, Kim YS, Lee SJ, Lee SD, Chung MK. A milk protein, casein, as a proliferation promoting factor in prostate cancer cells. *World J Mens Health*. 2014;32:76-82.

של "הוכחה סוגסטיבית" לסיכון מוגבר של סרטן הערמונית בהינתן צריכה מוגברת של מוצרי חלב קיבלה אישור מחדש ע"י מטאנליזה חדשה שכללה של 11 מחקרים פרוספטיביים ו-13 מחקרים פרוספקטיביים נוספים (16,17).

ב-2014 יצא דוח (Prostate cancer SLR) שכלל 22 עבודות, מהם 8 עבודות עדכניות שבדקו את הקשר בין צריכת חלב והסיכון להתפתחות של סרטן הערמונית (16,19,20-23). מכלל 15 עבודות 12 דיווחו על קשר חיובי, 3 מהם עם מובהקות סטטיסטית, שתיים ללא מובהקות סטטיסטית ואחת לא הראתה קשר. 14 עבודות מ-22 נכללו במטאנליזה (CUP meta-analysis) נמצא שצריכה יומית של 200 גרם של חלב לא מעלה את הסיכון להתפתחות של סרטן הערמונית (1.6-1.1, CI-95% RR 1.03), וגם לאחר ריבוד של סוגי סרטן הערמונית לפי שלבים שונים לא נמצא סיכון מוגבר (16,19,20-23).

יש מספר מוגבלות להשערה שחלב קשור לסיכון ללקות בסרטן הערמונית. ולכן קיימים מספר נתונים שיש לקחת בחשבון. ראשית, רוב המחקרים שתומכים בקשר חיובי בין צריכת חלב והסיכון להתפתחות של סרטן הערמונית הם מחקרים שנעשו במעבדה (in vivo). שנית, רובם ניצלו תאים סרטניים מסוג LNCaP, שידוע שהם בעלי יכולת התמרה ממאירה נמוכה. כמו כן, טיפול באסטרוגן לא העלה את השיגשוג של תאי הסרטן באופן מובהק סטטיסטית בעבודה שבה בדקו תאים סרטניים מסוג LNCaP).

לסיכום, בעבודות רבות בדקו את הקשר שבין צריכת חלב או מוצרי חלב והסיכון להתפתחות של סרטן הערמונית והתוצאות שונות וסותרות במקרים רבים, לא רק שבמספר עבודות נמצא שאין קשר, אלא שבחלק מהעבודות אף נמצא שצריכת חלב יכולה להוות גורם מגן כלפי ממאירות. לאחר סקירה מעמיקה של הספרות, הקשר בין צריכת חלב וסרטן הערמונית אינו וודאי ויש צורך עדיין בעבודות פרוספקטיביות גדולות בכדי להבהיר קשר זה.

19. Kesse E, Bertrais S, Astorg P, et al. Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants) study. *Br J Nutr* 2006; 95: 539-45.
20. Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, et al. A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* 2007;120: 2466-73
21. Park Y, Mitrou PN, Kipnis V, et al. Calcium, dairy foods, and risk of incident and fatal prostate cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1270-9.
22. Tande AJ, Platz EA, and Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 1094-102.

חלבוני חלב כאמצעי להובלת תרופות אנטי סרטניות

פרופ' יואב ליבני | הפקולטה להנדסת ביוטכנולוגיה ומזון, הטכניון, מכון טכנולוגי לישראל

חלבוני החלב העיקריים, הנקראים קזאנים, מאורגנים במבנים כדוריים בגודל 50-500 ננומטר הנקראים מיצלות הקזאין⁽¹⁾. מיצלות הקזאין התפתחו אבולוציונית להוביל סידן, פוספט וחומצות אמינו מהאם לתינוק⁽¹⁾. במחקרים שבצענו, חשפנו לראשונה את הפוטנציאל של מיצלות הקזאין להוות ננו-קפסולות להובלה של חומרים שאינם מסיסי-מים בעלי פעילות ביולוגית, כולל חומרים נוטרסאוטיים (כגון ויטמין D⁽²⁾, אומגה 3⁽³⁾ וכו') להעשרת מזון - לשם מניעת מחלות, וכן להובלה פומית (אוראלית) של תרופות⁽⁴⁾.

בסדרת מחקרים קליניים בבני אדם^(5,6) מצאנו שהזמינות הביולוגית של ויטמין D בתוך מיצלות קזאין גבוהה לא פחות מאשר בשימוש המקובל בחומרים סינתטיים (כגון פוליסורבאט⁽⁸⁰⁾).

אחד הקזאנים העיקריים, ביתא-קזאין, הוא בעל מבנה ייחודי אמפפילי (בחלקו "אוהב מים" ובחלקו "אוהב שמן", בדומה לסבון) המאפשר התארגנות עצמית למיצלות בגדלים של 12-13 ננומטר⁽⁷⁻⁹⁾, ויצירת ננו-חלקיקים (בגדלים של 20-1000 ננומטר) הכולאים בתוכם חומרים שמסיסותם במים נמוכה⁽¹⁰⁾. הקזאנים התפתחו אבולוציונית להיות קלים לעיכול ולפירוק בקיבה, הודות למבנה מולקולרי פרוס המאפשר גישה נוחה לאנזימי העיכול לשם פירוקם.

בסדרת מחקרים⁽¹⁰⁻¹³⁾ - נחקר לראשונה החלבון ביתא קזאין כננו-נשא לתרופות כימותרפיות אנטי-סרטניות. במחקר נמצא כי ננו-חלקיקי הביתא-קזאין מסוגלים לשמש נשאים של מגוון רחב של תרופות למתן פומי (אוראלי). מרבית התרופות הכימותרפיות אינן מסיסות כמעט במים. הקזאין מייצב תרופות אלה בתמיסה מימית ומונע את שחרורן בפה ובושט, כך ששחרורן יתקיים רק בקיבה עקב התנאים החומציים ופעילות אנזימי העיכול. בצורה זו, על ידי הכוונה מופעלת-מטרה, מתאפשר שחרור מקומי של מינוני תרופות נמוכים לצמצום תופעות לוואי, לשם טיפול במחלות קיבה, ובפרט סרטן הקיבה - אחד מסוגי הסרטן הקטלניים ביותר.

בעיה מרכזית שפוגעת היום ביעילותם של טיפולים כימותרפיים נגד סרטן היא הופעת עמידות של הגידולים לתרופות. במחקר המושך, נבחנת האפשרות לנצל את מיצלות הביתא-קזאין להובלת מישלים שונים של תרופות נגד סרטן יחד עם חומרים נוגדי-עמידות המגבירים את רגישותם של תאים סרטניים עמידים לתרופות הכימותרפיות⁽¹⁴⁾. נוגדי-עמידות אלה מבטלים כליל את העמידות הרב-תרופתית של התאים הסרטניים המבוססת על חלבונים במעטפת התא, המכונים "משאבות", המסלקים מגוון רחב של תרופות מהתאים הסרטניים. לפיכך, טיפול במישלים

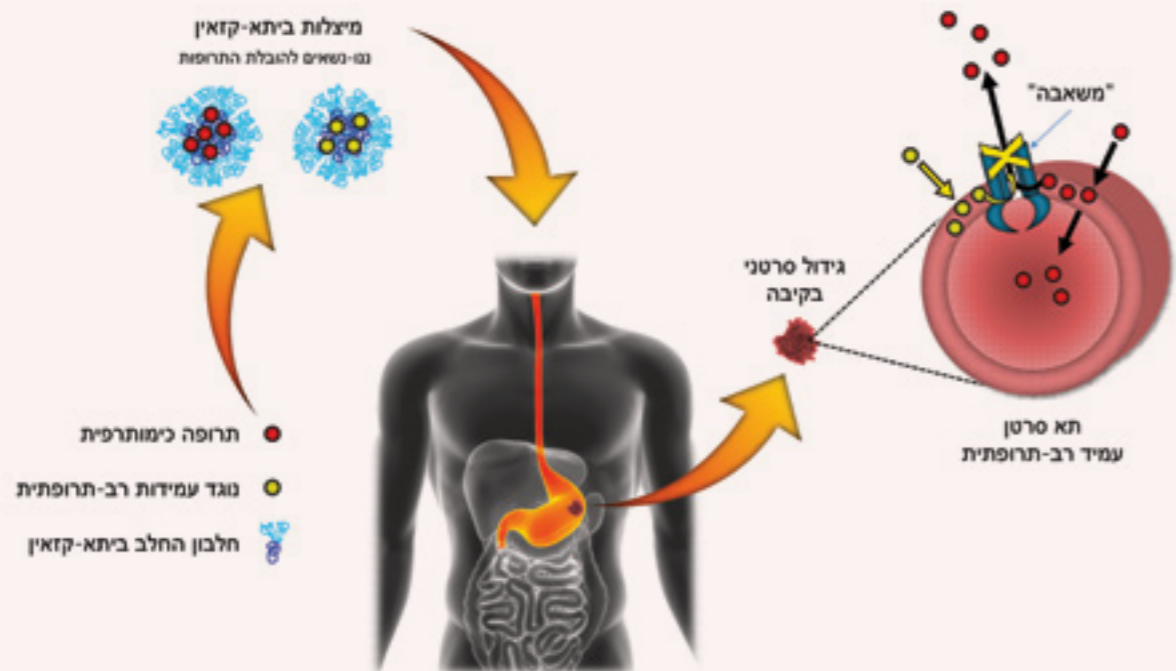
של תרופה ונוגד-עמידות צפוי להציג יעילות משופרת ופעילות סינרגטית שתאפשר התגברות על סרטן קיבה בעל עמידות רב-תרופתית.

במחקר זה⁽¹⁴⁾ נמצא כי מישלים כאלה - של תרופה אנטי-סרטנית (דוגמת פקליטקסל) ונוגד עמידות תואם (דוגמת טריקוויידר). העטופים כל אחד בחלקיקי ביתא קזאין ולאחר שעברו הדמיה (סימולציה) של עיכול בקיבה - משמידים תאי סרטן קיבה ממקור אנשי בעלי עמידות רב-תרופתית גבוהה לתרופות אנטי-סרטניות (תמונה 1).

אסטרטגיית טיפול חדשנית זו, המבוססת על שתיית תכשיר של מישלב תרופות אנטי-סרטניות שהוא מעין משקה-חלב, במקום החדרה לתוך-הווריד, תקדם משמעותית את היענות החולה לטיפול, לא תדרוש ציוד רפואי לשם החדרת התרופות, תאפשר טיפול לא פולשני וללא כאבים, ותחסוך אשפוזים מרובים ויקרים על ידי כך שתאפשר לבצע את הטיפול בנוחות בביתו של המטופל. לכל אלה יתרון עצום במניעת החשיפה של חולים המטופלים בכימותרפיה הגורמת לדיכוי מערכת החיסון שלהם לחיידקים עמידים לאנטיביוטיקה הנפוצים בבתי החולים ומסכנים את חייהם. בהמשך מתוכננת סדרת ניסויים של גידולי סרטן ממקור אנשי בעכברים. הוכחת היתכנות בבע"ח תאפשר מעבר לניסויים קליניים בבני אדם, לקראת יישום של טכנולוגיה חדשנית זו לטיפול בחולים.

תודות

המחקרים על זמינות ויטמין D במיצלות קזאין, שנערכו במסגרת עבודות המגיסטר של מיכל חכם, יוני לוינסון ויפעת כהן, בוצעו בשיתוף עם פרופ' צופיה איש-שלום מהפקולטה לרפואה בטכניון והיחידה לבריאות העצם ולמטבוליזם סידן, במרכז הרפואי רמב"ם, ובתמיכת מועצת החלב ומשרדי הבריאות והחקלאות. המחקר על ביתא קזאין, שנערך במסגרת עבודות הדוקטורט של דר' אלינה שפירא ושל מאיה בר זאב, בוצע בשיתוף עם פרופ' יהודה אסרף, דיקן הפקולטה לביולוגיה בטכניון וראש המעבדה לחקר הסרטן ע"ש פרד וישקובסקי, ובתמיכתם הנדיבה של יהודה וסיונה כהני, לזכרו של אביו של יהודה, זליג (אבא) כהני ז"ל, מחלוצי ענף החלב בישראל.



תמונה 1. מישלב של תרופה אנטי-סרטנית וחומר נוגד עמידות שנכלאים במיצלות ביתא קזאין משתחררים בקיבה וחודרים לגידול. נוגד העמידות מבטל את פעולת ה"משאבות" המסלקות מן התא את התרופה - ובכך התא הסרטני העמיד הפוך להיות רגיש לתרופה, והוא מושמד.

מקורות

- DeKruif CG, Holt C, Fox PF, McSweeney PLH. Casein micelle structure, functions and interactions. Edtion ed. Advanced Dairy Chemistry, Vol1: Part A - Proteins (3rd ed). New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 2003:233-76.
- Semo E, Kesselman E, Danino D, Livney YD. Casein micelle as a natural nano-capsular vehicle for nutraceuticals. Food Hydrocol 2007;21(5-6):936-42.
- Zimet P, Rosenberg D, Livney YD. Re-assembled casein micelles and casein nanoparticles as nano-vehicles for [omega]-3 polyunsaturated fatty acids. Food Hydrocol 2011;25(5):1270-6.
- Livney YD. Milk proteins as vehicles for bioactives. Curr Opin Colloid Interface Sci 2010;15(1-2):73-83.
- Levinson Y, Ish-Shalom S, Segal E, Livney YD. Bioavailability, rheology and sensory evaluation of fat-free yogurt enriched with VD3 encapsulated in re-assembled casein micelles. Food Funct 2016;7(3):1477-82.
- Haham M, Ish-Shalom S, Nodelman M, Duek I, Segal E, Kustanovich M, Livney YD. Stability and bioavailability of vitamin D nanoencapsulated in casein micelles. Food & Function 2012;3(7):737-44.
- Portnaya I, Cogan U, Livney YD, Ramon O, Shimoni K, Rosenberg M, Danino D. Micellization of bovine beta-casein studied by isothermal titration microcalorimetry and cryogenic transmission electron microscopy. J Agric Food Chem 2006;54(15):5555-61.
- Setter O, Livney YD. The effect of sugar stereochemistry on protein self-assembly: the case of b-casein micellization in different aldohexose solutions Phys Chem Chem Phys 2015;10.1039/c4cp03686g.
- O'Connell JE, Grinberg VY, de Kruif CG. Association behavior of b-casein. J Colloid Interface Sci 2003;258(1):33-9.
- Shapira A, Assaraf YG, Epstein D, Livney YD. Beta-casein Nanoparticles as an Oral Delivery System for Chemotherapeutic Drugs: Impact of Drug Structure and Properties on Co-assembly. Pharm Res 2010;27:2175-86.
- Shapira A, Davidson I, Avni N, Assaraf YG, Livney YD. β-Casein nanoparticle-based oral drug delivery system for potential treatment of gastric carcinoma: Stability, target-activated release and cytotoxicity. Eur J Pharm Biopharm 2012;80(2):298-305.
- Shapira A, Markman G, Assaraf YG, Livney YD. β-casein-based nanovehicles for oral delivery of chemotherapeutic drugs: drug-protein interactions and mitoxantrone loading capacity. Nanomed: NBM 2010;6(4):547-55.
- Shapira A, Assaraf YG, Livney YD. Beta-casein nanovehicles for oral delivery of chemotherapeutic drugs. Nanomed: NBM 2010;6:119-26.
- Bar-Zeev M, Assaraf YG, Livney YD. β-casein nanovehicles for oral delivery of chemotherapeutic Drug combinations overcoming P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human gastric cancer cells. Oncotarget 2016;7(17): 23322- 34.

צריכת מוצרי חלב והיארעות סוכרת - מטא-אנליזה של מחקרי עוקבה תצפיתיים

ליום . גם צריכת מוצרי חלב דלי שומן נמצאה קשורה לסיכון מופחת לסוכרת מסוג 2 (RR=0.96(95% CI 0.92, 1) לתוספת של 200 גרם מוצרי חלב ליום. כמו כן אנשים שאכלו 80 גרם יוגורט ליום נהנו ירידה של 14% בסיכון לחלות בסוכרת לעומת אנשים שלא אוכלים יוגורט . שאר מוצרי החלב ממטא אנליזה זו של מחקרים תצפיתיים נראה כי לחלב ומוצריו (במיוחד ליוגורט) תפקיד במניעת סכרת מסוג 2.

מספר גדול והולך של מחקרי עוקבה תצפיתיים מצביעים על התפקיד האפשרי של צריכת חלב ומוצריו במניעת סוכרת מסוג 2. חוזק הקשר והכמות של מוצרי חלב הנדרשת להשפעה עדיין לא ברורים. מטא-אנליזה זו בוצעה במטרה לכמת קשר זה ברמות צריכה שונות. החוקרים ביצעו חיפוש ספרות שיטתי במאגרי המידע, PubMed, Scopus, Embase databases. במטא-אנליזה הנוכחית נכללו 22 מחקרי עוקבה פרוספקטיביים שעקבו אחר כ 580,000 אנשים ובחנו את הקשר בין צריכת חלב ומוצריו והיארעות סכרת מסוג 2 במבוגרים בריאים . נבדק קשר מנה – תגובה לצריכה כללית של מוצרי חלב מוצריים דלי שומן, עתירי שומן, חלב, יוגורט, גלידה ושמן. צריכת מוצרי חלב נמצאה קשורה לסיכון מופחת לסוכרת מסוג 2 (RR=0.97(95% CI 0.95, 1) לתוספת של 200 גרם מוצרי חלב

Gijsbers L, Ding EL, Malik VS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 2016; 103(4): 1111-24.



רווחת בקר לחלב ברפת הישראלית

ד"ר שרה וויל-פינשטיין | DVM, PhD, רפרנטית צעב"ח, לשכה וטרנרית גליל מערבי, השירותים הווטרנריים ובריאות המקנה, משרד החקלאות ופיתוח הכפר

בעולם כולו וגם בישראל חלו בשנים האחרונות תמורות רבות בתחום רווחת בעלי החיים. רפתנים רבים מבינים היום את הקשר בין רווחת הפרה ליצרנותה. עם זאת לעתים קיים עדיין פער בין ההבנה התיאורטית ליישום ברפת. במסגרת קידום רווחת בעלי החיים והגברת הפיקוח בנושא החלו הרופאים הווטרנריים הממשלתיים, המשמשים רפרנטים לצער בעלי חיים (צעב"ח) בכל לשכה וטרנרית, לבצע ביקורות גם ברפתות. מטרת הביקורות היא לוודא כי נשמרים סטנדרטים בסיסיים לאחזקת בקר וגידולו, ולהכין את השטח לעמידה בתקנות צעב"ח (הגנה על בע"ח; גידול עגלים והחזקתם לצרכים חקלאיים) המתפרסמות בקרוב. לשם ביצוע הביקורות באופן אחיד ועקבי, גובשו

סטנדרטים לכל פרמטר מקובל למדידת רווחת הבקר. סטנדרטים אלה, שגובשו בידי אנשי מקצוע משה"ם, ממועצת החלב, מ"החקלאית" ומהאקדמיה, מסתמכים על פרוטוקולים בינלאומיים ומתאמים למשק הישראלי. בביקורות אלה נמדדים, כמקובל בכל העולם, פרמטרים שניתן לחלקם למדדים עקיפים וישירים הנותנים תמונה כוללת ומשקפים את מצב רווחת הבקר ברפת. באמצעות פעולות אלה, אנו מקווים להעלות את המודעות באשר למדדים ולסייע לרפתנים לאמוד ולשפר באופן מתמיד את הרווחה בענף החלב.

תחום רווחת בעלי החיים מתרחב ומתפתח גם בגידול חיות משק. מעבר למחויבות המוסרית כלפי בע"ח הגדלים לצרכנו, היום מיטיב הרפתן להבין את הקשר שבין רווחת הפרה ליצרנות שלה. דהיינו, פרה שחיה ברווחה היא פרה בריאה יותר ולרוב יצרנית טובה יותר, ובמילים אחרות - רק כאשר יסופקו לה כל התנאים הנדרשים היא תוכל לספק חלב בכמות ובאיכות טובות. בעידן הנוכחי לא מספיק שהבקר, שאותו אנו מגדלים, יהיה בריא, יוזן במזון מתאים ומוצרי יעברו פיקוח שוטף לאיכות המוצר. מדינות רבות בעולם מסמנות מוצרים מהחי בתו וולונטרי, בהתאם לעמידתם בסטנדרטים בנושאי רווחת בע"ח. באירופה ישנו סימון מוצרי ענף: באנגליה, למשל, קיים התקן RPSA Assured, ובארה"ב ניתן תו תקן AWA (animal welfare-approved) החוות שמהן מגיעים המוצרים המסומנים בתווי תקן אלה מבוקרות, לפחות פעם בשנה, בידי גופים בלתי תלויים. זה רק עניין של זמן עד שגם בארץ יסומנו המוצרים בסימון שכזה. צרכנים רבים בארץ ובעולם מעדיפים שמקור החלב והבשר שלהם יגיע מפרה שחיה בתנאים טובים. מכיוון שכך, רווחת הפרה מתייחסת לא רק אל מצבה הפיזי והפיזיולוגי, אלא גם אל צרכיה המנטליים והנפשיים. אך כיצד נקבעת רווחת בעלי החיים? בראשית הדרך הסתמכו על דרך השלילה וניסו לקבוע מתי לא מתקיימת רווחה כלל, דהיינו, מתי נגרם צער בעלי חיים. עקרונות למזעור צער בעלי חיים מוכרים זה אלפי שנים ומוזכרים במקורות של דתות ועמים רבים. באמצע המאה ה-20, עם התרחבות התיעוש במשק החקלאי והעלייה בגודל המשקים, התעוררו שאלות לגבי השמירה על רווחת חיות המשק. בשנת 1965, ועדת מומחים בראשות פרופ' ברמבל, פרסמה עבור ממשלת בריטניה מסמך המפרט את "חמש החירויות" המהוות גם היום בסיס לשמירה על רווחתן של חיות משק. המסמך מסכם חמישה עקרונות מנחים למניעת צער בעלי חיים (צעב"ח) בחיות משק: חופש מצמא ורעב, חופש מאי-נוחות, חופש מכאב, פציעה או מחלה, חופש מפחד ומצוקה, וחופש לביטוי התנהגות נורמלית.

כיצד במבחן התוצאה נוכל לדעת כי אותן חירויות אכן מתקיימות במשק?

מדד או מדדים אחדים אינם מספיקים לקבלת תמונה כוללת והמגמה היום בעולם היא לשלב מספר מדדים. לדוגמה, מצב פיזי משביע רצון הוא מצב שבו הפרה אינה רזה, שיערה מבריק, תיאבונה טוב, והיא בריאה, חסונה וחיונית. אך מה בדבר רווחתה הפיזיולוגית? הרבה יצביעו קודם כול על גרף תנובת החלב שלה שכן, תנובת חלב גבוהה דורשת הזנה טובה ובריאות תקינה. אך לא כל פרה, שמניבה הרבה חלב, חיה בהכרח ברווחה. בנוסף, ניתן למדוד את צריכת המזון שכן פרה רעבה כמוהן שאינה פרה שרווח לה, אך גם לפי מדד זה, הפרה יכולה לקבל מזון מצוין אך לא מספיק. אם כן, מהם המדדים הפיזיולוגיים החשובים להערכת מצבה? אין די בהזנה בכמות מספקת, יש לדאוג למנה מאוזנת ומלאה בהתאם לשלבי התחלובה. לפרה מערכת עיכול מופלאה, בעלת ארבע קיבות, המאפשרת לה לנצל מגוון מזונות דלים באנרגיה ובחלבון ולהפכם, באמצעות חיידקי הכרס, מחומצות

אמינו פשוטות לחלבונים. אך לשם כך יש לפרה צורך במנגנון יסודי ביותר של לעיסה, בליעה, וחוזר חלילה. משך העלאת הגירה, אם כן, מספק מדד אחד המרמז על רווחתה של הפרה. העלאת גירה מספקת נעה בין 8 ל-10 שעות יומיות שבמהלכן זקוקה הפרה לנוח ולרבוץ, על מנת לעכל את מזונה בצורה מיטבית, תוך שמירה על תפקוד תקין של מערכת העיכול שלה. כמו כן, כדי שתעלה גירה יש לספק לה מרחב ומצע מתאימים לרביצה. המרחב האופטימלי לפרת חלב נע בין 20 ל-30 מ"ר² והמינימום הסביר הוא 60% מכך³. כמו כן, פרה בריאה וחזקה מתהלכת בקלות במהלך יומה. שינוי במצבה בא לידי ביטוי בפעילות שלה, לדוגמה, שינוי במצב הפיזיולוגי (כגון עלייה בפעילות בזמן הייחום או לקראת המלטה) או במצב הבריאותי (ירידה בפעילות בזמן מחלה או צליעה). שני מדדים אלה, העלאת גירה ופעילות, נמדדים באופן רציף ברפת המודרנית באמצעות חיישנים המאפשרים לרפתן להיות מודע להם בזמן אמת. פרות הן חיות עדר, בעלות מבנה חברתי היררכי, ולכן כל שינוי בקבוצות וערבוב בין הפרטים גורם לערעור המבנה החברתי ומביא פרות המצויות נמוך בהיררכיה החברתית למאבקים על מקום מרכזי ועל גישה לאבוס ולשוקת. מכאן החשיבות בשמירה על קבוצות קבועות ומניעת ערבוב ביניהן. בריאות הפרה היא נדבך מרכזי ברווחתה. ביקורי רופא וטרנר תכופים - 1-3 פעמים בשבוע, בהתאם לגודל העדר - מבטיחים טיפול ומעקב בריאותי שוטפים. שינויים פיזיולוגיים בעקבות עקה מכל סיבה שהיא, יכולים להימדד היום במדויק באמצעות חיישנים, סמנים ביוכימיים ובדיקות מולקולריות מתקדמות. המגמה בעולם וגם אצלנו היא של מעבר מרפתות משפחתיות קטנות לרפתות עם מספר רב של פרות. על מנת שתינתן תשומת לב לכל פרה ופרה, גם בחוות ענק, עולה הצורך בשימוש באמצעים טכנולוגיים המסייעים בניטור הפעילות והבריאות שלהן, וביכולת להשתמש בנתונים ביעילות. ברפתות החלב בישראל ישנה שונות גבוהה בגודל הרפת, בצורת המשק, בכוח האדם ובדרכי העבודה. רבות מרפתות החלב השיתופיות משתמשות באמצעי ניטור מתקדמים, ועורכות מעקב ממוחשב מקיף אחר בריאות הפרות. ישנן גם רפתות קטנות, אך אלה עובדות עדיין בשיטות המסורתיות.

על מנת לוודא כי נשמרת הרווחה הנדרשת לכל בני הבקר בכלל הרפתות החלו הווטרנריים הממשלתיים של השירותים הווטרנריים (שו"ט) - בהנחיית ד"ר דגנית בן-דב, הממונה על חוק צעב"ח - לבצע סדרת ביקורות ברפתות. שו"ט במשרד החקלאות הינה יחידה האחראית לא רק לבריאות בע"ח, אלא גם לרווחתן. מטרת היוזמה, נוסף על הדרכה ופיקוח בנושאי רווחת בע"ח ברפתות, לחשוף את הרפתנים לסעיפי תקנות צער בעלי חיים (גידול ואחזקת עגלים) העומדות להתפרסם בקרוב. לשם ביצוע ביקורות, באופן אחיד ועקבי, למדידת רווחת הבקר, גובשו סטנדרטים לכל פרמטר מקובל המסתמכים על פרוטוקולים בינלאומיים ואלה הותאמו למשק הישראלי בעזרת אנשי המקצוע משה"ם, ממועצת החלב, מ"החקלאית" ומהאקדמיה. כמקובל בכל העולם, נמדדים במסגרת זו פרמטרים שונים שניתן לחלקם למדדים עקיפים (non-animal based indicators) ומדדים ישירים הנבדקים על הבקר עצמו (animal-based indicators). מדדים

עקיפים כוללים תנאי ממשק, כגון איכות ההזנה וכמותה, ניקיון המרביץ, שטח מחיה לפרה, כמות השקתות וניקיון, שטח אבוס, צינון, תאורה ועוד. היום נפוצים יותר לשימוש המדדים הישירים הנבדקים על בע"ח עצמו: מצב גופני, בריאות (צליעות, הפרעות עיכול, לקויות עור, הפרשות מהעיניים ומהאף ועוד), התנהגות (התנהגות תוקפנית, יחס אדם פרה, ניהוג וריסון) ועוד. גם בארגון ה OIE (הארגון העולמי לבריאות בע"ח), מבינים כי המדדים הישירים מספקים מבט ישיר על "התוצאה" בשטח, לעומת הגורמים המשפיעים על התוצאה. הביקורת המקיפה נעזרת בכלל הפרמטרים המפורטים כאן על מנת לספק תמונה כוללת יותר של המצב.

פרמטרים ישירים

שיעור תמותה ותחלואה - כתוצאה ממגוון סיבות מתרחשת בעדר תמותה טבעית, אך אם היא עולה על 4% יש לבדוק מה הגורם לכך. פרוטוקול טיפול ברור ורישום מסודר הם הבסיס לשמירה על בריאות העגלים. אם התמותה ברפת עולה על 5%, יערכו הרפתן והרופא המטפל תחקיר על המצב הבריאותי ביונקיה.

שיפוט גופני בפרות - מדד המכמת את מצבה הגופני של הבקר. הסולם המקובל לשימוש בארץ: 1-רזה ביותר, ו-5 שמן ביותר⁴. אם יותר מ-10% מהפרות הנבדקות מצויות בשיפוט גופני נמוך מ-2, כלומר, צלעותיהן בולטות ועצמות האגן והזנב אינן מכוסות דיין ברקמה רכה - הליקוי הוא חריג. ברמת העדר יכול השיפוט הגופני לשקף את כמות משטר ההזנה ברפת ואת איכותה. מדד זה חשוב בייחוד לאחר המלטה, כאשר יש ירידה במשקל ועדיין אין די צריכת מזון מספקת על מנת להשלים את החסרים; וגם בבדיקת עגלות לפני הזרעה, במטרה שלא יגיעו שמנות מדיי להזרעה, אזי סיכויי ההתעברות עלולים לרדת.

צליעות - צליעות הן אחת הבעיות המרכזיות ברפתות חלב בכל העולם ושיעורן הוא נתון חשוב בעיקר ברפתות שבהן פרות עומדות והולכות על רצפות מבטונות, כאשר אין מספיק רפד⁵. צליעות גורמות לאי נוחות, לכאב, ולירידה בתנובת החלב. במחקר שנערך בקנדה, בשנת 2015, נכללו 36 חוות. נמצא כי שיעור הצולעות נע בין 2.5% ל-46%, בעוד שיעור הצליעה הממוצע בעדר הוא 15%⁶. גם אצלנו, רופאי ה"חקלאית", המטפלים במרבית רפתות החלב דואגים ליידיע את הרפתנים באשר לנזק הכרוך בצליעות ובדרכים למניעה ולטיפול. כדי למנוע צליעות עוברות פרות החלב בישראל, פעם עד פעמיים בשנה לפחות, טילוף וטיפול בלקויות בטלפיים, טבילות בחומרי חיטוי וטיפולים וטרינריים נקודתיים ללקויות בטלפיים.

דלקות עטין - מחלות עטין אינן רק הבעיה הכלכלית העיקרית ברפת החלב, הן גם גורמות לכאב ולסבל רב לפרה. פרה המאובחנת כסובלת מדלקת עטין קלינית מטופלת והחלב שלה נפסל לשינוק. דלקת עטין תת-קלינית מאופיינת בעלייה בספירת התאים הסומטיים (סט"ס), ולכן אוספים ברפת את נתוני הסת"ס ומציינים את שיעורן הגבוה של הפרות בעלות הסת"ס.

חבלות (שפשופים, פציעות, לקויות עור) - חבלות אלה, שניתן

בקלות לראות בעת תצפית על הפרות, יכולות לרמז על תנאי החזקה לקויים, כגון משטחי רביצה קשים מדי, צפיפות גבוהה, שבילי הולכה צרים, מפגעים בטיחותיים ועוד.

ניקיון הפרות - שיעור הפרות המלוכלכות נקבע באמצעות דירוג לכלוך מקובל (1 - נקי ביותר; 4 - מלוכלך ביותר). כיסוי הגוף בכלוך מתמקד באזור הרגליים (הגפיים) התחתונות, העליונות, הבטן והעטין. גובה כיסוי גוף הפרה בזבל מצביע על מצב ניקיון המרביץ (מקום רביצתן של הפרות בזמן המנוחה). באופן דומה בודקים גם את מצב הלכלוך של העגלים. המצב הגופני, שיעור הצליעות, שיעור הפרות המלוכלכות והחבלות משמשות, בעת המודרנית, אבני יסוד להערכת רווחה בבקר⁷.

התמודדות עם עקת חום - מקורן של פרות החלב הגדלות בארצנו הוא באירופה הקרירה, קשה להן להתמודד עם הקיץ הישראלי. בעקבות כך, מתבצעים מאמצים להפחית את החום בחודשים החמים, באמצעות מאווררים ומצננים, כמה פעמים ביום. הדרך לבדיקת התמודדות הפרה עם עקת חום היא בספירת הפרות המתנשמות, או גרוע מכך, בבדיקת המלחיות (מתנשמות בפה פתוח על מנת לצנן את עצמן, בדומה לכלבים).

טיפול בעגלים - בקרב יונקים צעירים (בני 1-60 יום), ובייחוד בעגלים, הסיכון לחלות במחלות מעיים ונשימה גבוה ולכן דרושה הקפדת יתר על תנאים מיטביים ביונקיה. מסיבה זו נבדק בזמן הביקורת שיעור העגלים המשלשלים והמשתעלים. קיימת חשיבות רבה להזנתם של העגלים ולגישתם למים נקיים ביונקיה, וכן בביצוע ובתיעוד מסודר של טיפולים וטרינריים נדרשים.

צמצום פעולות הגורמות כאב - פעולות המתבצעות כחלק מגידול בקר, וכרוכות בגרימת כאב לבע"ח, מוגדרות "פעולות השחתה". ישנן פעולות אסורות, כגון הסרת זנבות, אך פעולות אחרות, כגון סימון בקר, הסרת ניצני קרניים והסרת פטמות עודפות מותרות תחת מגבלות. הפעולות המותרות ייעשו באמצעות תרופות לשיכוך כאבים, ויתבצעו בידי עובדים מיומנים שהוכשרו והוסמכו לכך⁸.



מדדים עקיפים

מרחב מחיה לכל פרה - לשם מנוחה מספקת והעלאת גירה יש חשיבות רבה למרחב המחיה של הפרה. שנים רבות ידוע כי צמצום זמן המנוחה עלול להוביל לסטרס פיזיולוגי המגביר את הרגישות למחלות⁹. בהתאם להמלצות המקצועיות, של שירות

ההדרכה והמקצוע (שה"מ) במשרד החקלאות, יש לספק לכל פרה חולבת מרחב של 20-30 מ"ר, בהתאם לסוג הסככה. מבחינה רגולטורית, על כל פרה לקבל 60% לפחות מהמרחב הרצוי. בהתאם לגיל מסופק מרחב מחיה מינימלי גם לעגלות ולעגלים.

ניקיון המדרך והמרביץ - על המרביץ (המקום שבו הפרות רובצות) והמדרך (המקום שבו עומדות הפרות ליד האבוס) להיות יבשים ונקיים. מרביץ מלוכלך ורטוב מגביר את הסיכויים להעברת מחלות, בייחוד דלקות עטין. באזור המרביץ יש להוציא את הזבל או לקלטרו ולרפד את האזור בחומרי ספיגה. באזור המדרך נוהגים לפנות את הזבל הרטוב. עמידה בסביבה רטובה ומלוכלכת במדרך עלולה להגביר את שיעור הלקויות בטלפיים ולגרום לצליעות.

ניקיון השקתות - יש לאפשר לפרות גישה חופשית ובכל עת למי השתייה (הגדרת "מי שתייה" בסעיף 52 לפקודת בריאות העם 1940). שוקת נקייה חיונית להבטחת שתייה מרובה של הפרה וחשובה גם לתנובת החלב.

אורך שקתות ואבוסים - על מנת למנוע תחרות על מקורות המים והמזון, שתגרום לכך שפרות נמוכות בהיררכיה עלולות שלא לשתות ולא לאכול די צרכן, יש לספק אבוס ושקתות באורכים אופטימליים.

תקינות סביבת החליבה - מדי שנה בשנה נבדקת תקינות מכונת החליבה במכון: הגישה אל המכון והיציאה ממנו יהיו בטוחות לפרות; הריצוף יהיה בנוי כך שימנע החלקה או נפילה; החליבה תתבצע באופן היגייני ובאווירה רגועה ושקטה; הבאת הפרות לחליבה והחזרתן לסככה תיעשה על ידי רפתנים המיומנים בניהוג נכון ורגוע של הבקר; וייאסר השימוש במלמד חשמלי או בהכאה. במקום זאת מומלץ להיעזר ב"מְדַבְּרֵי בָקָר" (cattle talker) שמאפשר להכווין את הבקר מבלי ליצור מגע.

החזקת עגלים - פרק נרחב במבדק הביקורת מוקדש לבדיקת תנאי החזקת העגלים והעגלות - החל בגודל תא לעגל בודד, דרך תקופת הזמן המקסימלית להחזקה בבידוד, ועד לסוג הרפד המשמש לעגלים וניקיונו.

גורמי ממשק נוספים - ייבדקו אמצעי הצללה, אוורור, תאורה ועוצמת האור, אמצעי קשירה וזמן ריסון מרבי, ועוד.

הובלת בקר - בישראל מתקיימת הובלת בקר על פי תקנות צעב"ח (הגנה על בעלי חיים; הובלת בהמות) תשס"ו-2006. לפי תקנות אלה, הובלת בקר (ובע"ח חקלאיים נוספים) תתאפשר רק ברכב המאושר להובלה. ההעמסה, ההובלה והפריקה ייעשו בהתאם לתנאים המפורטים בתקנות ובבטיחות מרבית. על פי התקנות, חל איסור על העמסת בע"ח שאינו מסוגל לעמוד בכוחות עצמו, וכן חל איסור על הכאת בע"ח. מוביל הבקר, הנקרא "משגיח", יהיה מי שהוסמך לכך לאחר שעמד בדרישות הקורס להובלת בקר. ההובלה תתבצע רק לאחר הנפקת היתר העברה בלשכה הווטרינרית המחוזית⁹.

סיכום

גורמים רבים המזיקים לרווחת בע"ח עלולים להשפיע באופן ישיר גם על איכות הייצור. לכן, מחובתו של הרפתן לדאוג לטובת

הפרה. רווחה ירודה עלולה להשפיע לרעה על כמות החלב ואיכותו; כאשר הזנת הפרה אינה טובה, או כאשר אין די מקום בסככה לרביצה ולהעלאת גירה מספקת, תיתכן ירידה בייצור החלב; כאשר המרביץ בסככות אינו יבש ונקי דיו עלולה כמות החיידקים בעטין לעלות וגרום לדלקת עטין. דבר הפוסל את שיווק החלב. יתרה מכך, ייתכנו מצבים שבהם רווחת הפרה נפגעת, אך קשה לראות זאת באמצעים העומדים לרשות הרפתן, ולכן יש חשיבות בזווית ראייה נוספת של גורם חיצוני. במצבים מורכבים אלה יש צורך, לא פעם, בתיווך הנושא למגדל על מנת שהדברים יהיו ברורים ובהירים. נקודת מבט ביקורתית יכולה לתרום להערכת הנושאים הדרושים לשימור ולשיפור. בנוסף, בעקבות ידע חדש בתחום, המתפרסם כל העת, חלים שינויים בתפיסה ובדרישות. ככל שמתפתחים כלים להבנת בעלי החיים, כך קל יותר לדעת למה הם זקוקים - גופנית, מנטלית ונפשית - ועל הרפתן להישאר מעודכן ובעל ידע מתאים.

מועצת החלב פרסמה ב-2013 חוברת מפורטת ובה כללים לשמירה על רווחת הבקר והצאן, והגבירה בכך את המודעות בקרב כל המגדלים. המשך קידום התחום בענף חיוני ביותר, כי בסופו של דבר: רווחת הפרה היא הרווח של כולנו.

מקורות

1. FAWC (Farm Animal Welfare Council) FAWC updates - the five freedoms. Veterinary Record 1992; 131:357.
2. מדריך לרווחת בע"ח בענף החלב, מועצת החלב, 2010.
3. טיטות תקנות צער בעלי חיים (החזקה וגידול עגלים). 2016.
4. Wildman, E.E., Jones, G.M., Wagner, P.E., Boman, R.L., Trout, H.F. Jr., and Lesch, T.N.. A dairy cow body condition scoring system and its relationship to selected production characteristics. J. Dairy Sci. 1982;65:495-501.
5. Solano L., Barkema HW, Mason S., Pajor EA, LeBlanc SJ, Orsel K.. Prevalence and distribution of foot lesions in dairy cattle in Alberta, Canada. J Dairy Sci.2016; 99(5):3732-43.
6. Westin R, Vaughan A, de Passillé AM, DeVries TJ, Pajor EA, Pellerin D, Siegford JM, Witaifi A, Vasseur E, Rushen J.. Cow- and farm-level risk factors for lameness on dairy farms with automated milking systems. J Dairy Sci. 2016; 99(5):3732-43.
7. Improving animal welfare: A practical approach. Grandin, T., CABI International, UK, 2015.
8. Ladewig J., Smidt D.. Behaviour, episodic secretion of cortisol, and adrenocortical reactivity in bulls subjected to tethering. Horm. Behav. 1989;23: 344-360.
9. תקנות צער בעלי חיים (הגנה על בעלי חיים) (הובלת בהמות), תשס"ו-2006.

קרן מלגות למחקרים בנושא השפעת חלב ומוצריו על בריאות האדם



**מועצת החלב הכירה בחשיבות המחקר בנושא השפעת חלב ומוצריו על בריאות האדם.
מועצת החלב הקצתה משאבים לקידום הנושא באמצעות קרן מיוחדת המנוהלת
על ידי המדען הראשי של משרד הבריאות.
מועצת החלב מקצה לחוקרים או קלינאים במחקרים, מלגות בסדר גודל של
170,000 ש"ח כל אחד לתקופה של עד שנתיים.
הבקשות נדונות על ידי ועדה בלתי תלויה ובניהולו של המדען הראשי במשרד הבריאות.**

בקשות לקרן יש להגיש עד חודש דצמבר בכל שנה.
לפרטים נוספים יש לפנות לד"ר טובה אברך - tova@milk.org.il

