

חלב ורפואייה

מאמרים ומחקרים בנושא חלב ומוצריו

גלאיון 2 מרץ 2018 | אדר – ניסן תשע"ח



הקשר בין צריכת
חלב ובין סרטן
המעי הגס

צריכת חלב ומוצריו
והשפעתם על
משקל והרכב גוף
אצל מבוגרים



מועצה החלב

תוכן העניינים

21

השפעות ביולוגיות
מייטיבות של mRNA
בתזונת תינוקות

פרופ' שמעון ריף
וד"ר רגינה גולן



23

צrichtת חלב ומוצריו
והשפעתם על משקל
וهرכוב גוף במבוגרים

גב' שריית עטיה



4

הילכו חלב פרה, תוצרתו
ודגנתה (צליאק) ייחדי?

פרופ' אהרן לרנר



9

הקשר בין צrichtת חלב
ובין סרטן המעי הגס

מתן צץ

פרופ' יהודה שינפלד



28

הערכתות החירום של
מilk חלב
תא"ל (מייל) יוסי סמבירא



29

רוח לקיום ורוחה
לקויות ברפת
מר' יוסי מלול



12

אלרגניה לחלבון חלב פרה
בילדים

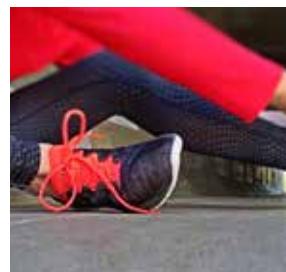
אסף שמר
ופروف' יעקב ברקון



16

חדשנות בנושא
חלבוני החלב וספורט

פרופ' נעמה קונסטנטינינו
ракפת אריאלי
ונועם רדליך





הילכו חלב פרה, תוצרתו ודגנת (צליאק) ייחדיו?

פרופ' אהרן לרנו

הקדמה

חלב ותוצרתו

אלפי שנים חלפו מאז ביויתו הפרות והחל להישמש שימוש בחלבן. מרכיבי חלב הפרה, הקולוסטרום ומוצריו החלב, נחשבים מרכיבים ביואקטיביים טבעיות חשובים ביהטרו, ורבים מהם נחסים מרכיבים פונקציונליים⁽¹⁾, בין היתר: יוטמין, מינרלים, אנזימים, גורמי גידלה, אוליגוסאקרידים ולקטוז, שומנים למיניהם, לקטופרין, אימונוגLOBולינים וציטוקינים, פפטידים שמקורים מחלבוני הקזאייןומי הגבינה.

שימוש בחידקים לייצור מוצרי חלב מותספים, והבנת תרומתם לבリアות האדם, הבגירו את צריתם ובמקביל את איתורם, הפרדרתם וזיהוקם של המרכיבים הביואקטיביים. אין מדובר רק בהגברת הבטיחות או בהארכת חיי המדף, מדובר במרכיבים ובפקטורים פונקציונליים שתועלותם הבריאותיות גבואה ממרכיביה ההתחלתיים.

היום ברור שחלקם של מרכיבים אלה מונעים או מטפלים במחלהן כרוניות נפוצות המאגדות בסינדרום המטבולי שנחשב היום לפנדמיה (מגפה רב ישתית) של המאה הנוכחית⁽²⁾. אלה הם מרכיבים מקדים בリアות שצרכיתם חובקת עולם ונמצאת בעלייה מתמדת⁽³⁾. אין פלא שמקומם מצוי בכל התרבות וארצאות כמרכיב עיקרי בתזונה מערבית מואזנת.

מחלת הדגנת (צליאק)

מחלת הכרסת - צליאק, או בשמה הנוכחי דגנת, היא מחלת אוטואימונית שבה חלבונים בחיטה, שעורה, שיפון, ופחות בשיבולת שעל, גורמים נזק במעיים ובאיברים אחרים, בחולים עם רקע גנטי

תקציר

תשתיות חלב הפרה ומוצריו, ומרכיבי חלב הפרה שעבר תסיסה ע"י חידקים ידידותיים, מתחדשות כל הזמן ומשירות את הידע בשפע מרכיבים ביואקטיביים שנחשים היום למקדי בリアות, הן במישור המניעתי והן במישור הטיפול. חלק מהמרכיבים האלה נחסים גם מרכיבים פונקציונליים, עם הבנת דרך פעולהם והשפעתם. במקביל, הודיע על מחלות אוטואימוניות בכלל, ודגנת (צליאק) בפרט, מעמיק והולך. הבנת התהילים הפתוחיזולוגיים - של איך גופנו מאבד סבלות לחלבונים העיקריים של חיטה, שעורה, שיפון וшибולת שעל, ותוקף את המעי הדק ואף אברים אחרים - היא מבחן חשוב לתכנון אסטרטגיות עתידיות לטיפול במחלה. מתברר שמרכיבי החלב, תוצרתו והפקטורים שניצרים תוך כדי תסיסתו, יכולים למניע ולעצור היבטים רבים הולכים בחסר, תוך כדי התפתחות מחלת הדגנת, ואף לטפל במחלה.

הסקירה מגשרת בין המרכיבים הביואקטיביים בחלב ותוצרתו ובין האנומליות המושרות תוך התפתחות מחלת הדגנת. התקווה היא כי במקביל לכלכלה ללא גלוטן, יישרו הרגשים לגלוון את מזונות בחלב ומוצריו, וייצמדו להמלצות פירמידת המזון בנושא "3 מנות חלב ומוצריו ליום", למען בリアותם.

החלב יכול להעלות את ה-Ago שמחסורו שכיח בצליאק

חומר Ago שכיח בחולי דגנת ויתר מאשר באוכלוסייה הכללית⁽²³⁾, יכול לפגוע במהימנות האבחנה של סטטוס האבחנתית הסרולוגיים. מדובר בקבוצת נוגדים אנטיגן דלקטיבים בעלי תפקיד מרכזי בהגנה על הריריות ובשוקי המשקל האימונולוגי בריריות המעי. הנוגדן, הנמצא בחלב פרה, וביעיר בקולוסטרום, קשור היטב פתוגנים והוא יציב לפירוק באמצעות הפרוטזות המעי. מוצרי חלב פונקציונליים רבים מעשירים היום בקולוסטרום, ומשמשים מקור עשיר לנוגדים אלו⁽²⁴⁾. המסקנה היא שמוצרי חלב עתירי Ago יכולים לשפר את המחסור ב-Ago בחולי דגנת.

החלב, המיקروبויום ומחלת הדגנת

מאז ראשית האנושות, לפני שני מיליון שנים, קיימים יחסיים ייחודיים סימביוטיים בין חיידי המעיים ומדורם בנהור המעי. היה חיסכון מיידי לשנייהם, ואין האחד יכול להתקיים ללא الآخر^{(25), (16-17)}. לאחר התפתחות האנושית תרמו רמות חלב האם וחלב הפרה לעיצוב וייצוב המיקרוביום. זה גם זה מכילים מאגר גודל של מרכיבים בי-אקטיביים השומרים על ההרכב הפיזיולוגי הרצוי של המיקרוביום לטובת בריאות האדם (ר' טבלה מס' 1). הביפידובקטריום, משפחחת האקטינוביוקרטיה - נזכר עיקרי וחשוב בהרכב המיקרוביום מלידה ועד זקנה - תורם תרומה נכבדת לבשלותה ולתפקודה של המערכת האימונית של המעי⁽²⁶⁾.

מעניין שלא רק מרכיבי החלב תורמים לנוכחותו של המיקרוביום, להישרדותו ולתפקודו בנהור המעי, אלא גם מרכיבים אנדוגניים, כגון חלבונים וופטידים, אקזופוליסקרידים, מטבוליטים מוביילים וה-DNA, הממוסטים ומתחזקים את מערכת המעי שלנו. חלק מהלבוני מי הגבינה - אוליגוסקרידים ואפיו פורמולות תינוקות על בסיס חלב פרה - מעודדים צמיחה ביפידובקטריה ולקטובקטרים בנהור המעי⁽²⁷⁻²⁹⁾.

כל האמור לעיל יכול לעזור לדגנת חולדי הדגנת מכיוון שהדיםביומים האופייניים למחלת דל בשתי קבוצות חיידיים אלו⁽³⁰⁾ והחלב ותוכרתו יכולים להטוט את המשקל למיקרוביוטה פיזיולוגית יותר. זאת ועוד, הוספת החלבוני מי הגבינה למזונות או לפורמלות יכולה לזרז סלקטיבית חיידיים פרוביוטיים אלו; להגבר את חומצות השומן קצרות השרשרת; ויתכן אף להעניק טיפול תומך בדגנת⁽³¹⁾.

מחקר מעניין מצא שהלב אם עם דגנת מכך פחות ביפידובקטריה ופחות מרכיבים בי-אקטיביים, כמו TGF Agos β1, מחלב אם בראיה. זהה סיבה נוספת לצריכת חלב ומוצריו באימהות חולדי דגנת⁽³²⁾.

חומר סבירות זמנית ללקטוז

בסייעת רצוי לציין כי חומר סבירות לסתוך הלקטוז במחלת הדגנת משני לפגעה במעיים, ולרוב, עם כלכלה ללא גלוטן, במקביל לשיפור ההיסטולוגי, חזרת פעילות הלקטוז לתיקונה. لكن, בacellular ללא גלוטן, אין מקום להימנע משתנית חלב ומוצריו מוצרי חלב לצורה גורפת. ואם באיסורים תזונתיים גורפים עסקין, מניסויי הקליני, הנהל הגורף - להימנע מגלוטן, מחלב ומוצריו וממזן

תואם. הגלוטן הוא המרכיב הסביבתי העיקרי הגורם למחלת, ובאחרונה הועלה חשד שתוסף מזון מעובד תעשייתי שכיח, טראנסגלוואטאמינaza חיידקית, תורם להתקפות המחלת⁽⁶⁻⁸⁾.

הדגנת היא מחלת דלקטיבית, אוקסידטיבית, המטאפעינית בחסרים תזונתיים למיניהם ובקרישתיות יתר שהאטו-אנטיגן שלה הוא אנזים הטראנסגלוואטאמינזה הרקמתית המאופיינת בפרופיל חיידי מעיים אופיני שבו מנגנווי הגנה של הגוף תוקפים את איברי המטרה, בעיקר את המעי הדק⁽⁹⁻¹⁰⁾, במקום להגן עליהם. מדובר במחלה בעלת "אלף פנים" הפגעתה ב-1%-2% מהאוכלוסייה המערבית יכולת להופיע בכל גיל. הטיפול היחיד המרפא את הדגנת הוא תזונה ללא גלוטן.

כאן המקום לציין שחלב ניגר, תוכרתו ומוצריו חלב מותסס חידקים אינם מכילים גלוטן (אלא אם צוין אחרת). לנושא הלקטוז ATIICH במשך.

חלב ותוכרתו משפרים תהליכי פתולוגיים במי חולி הדגנת וברוגם

בהיותה מחלת דלקטיבית - עם מצג אוקסידטיבי, אופפטוטי, הרס רקמה, הפעלה של המערכת האימונולוגית האינטיטית והראקטיבית, עליה של ציטוקינים פרו-דלקטיביים, התלקחות המפלט האוטואימוני, שכיחות יתר של סוכרת נערום, מצג דיסבטי באנור המעי, כישלון מנגנווי הגנה המקומיים והסובלנות לגלוטן, קרישתיות יתר וחסרים תזונתיים - יכולים חולדי הצליאק להוות דזוקא מחלב ומוצריו.

טבלה מס' 1 (להלן) מסכמת את יתרונות החלב ומוצריו במניעה ובטיפול בהיבטים של דגנת לא מזונת.

בריאות העצם בצליאק: עצם העניין בחלב מאזן

מן הידוע הוא כי מחלת הדגנת פוגעת בבריאות העצם⁽¹¹⁻¹²⁾, ושפער סיבות לכך: מחסור במינרלים בניו עצם כמו סידן וזרchan; חוסר בויטמין D; חוסר עיכול ותת-ספיגה; מחלות כבד וכליה נלוות, ועוד. חסרים אלו מתבטאים בעיכוב גידלה בילדים, באוטו-אופניה ונמצאים בסיכון יתר לציפוי מסוימת עצם ירודה (אוסטיאופורוזיס) ונטייה לשברים⁽¹³⁾.

כמות מספקת של סידן היא קריטית להשגת שיא מסת עצם אופטימלית⁽¹⁴⁾, ולא רמה תקינה של חומרים בניו עצם וויטמין D יהיה קשה להשיגה.

חלב ניגר ומוצריו הם המקור האופטימלי לחומרים בניו עצם, יחד עם חלק מהמרכבים הביו-אקטיביים המזוכרים בטבלה מס' 1 להלן⁽¹⁴⁾. כאן המקום לציין כי נוכחות לקטוז בחלב מעלה את זמינות ספיגת הסידן במי הדק האנושי. זו אחת הסיבות של חלב ומוצריו מזקם ונכבד בפירמידת המזון - צריכת שלוש מנות חלב ומוצריו ביום עשויה למנוע אוסטיאופורוזיס ולשפר את בריאות העצם⁽²²⁾.

המוסכמים בכתבבה זו, הם מסוד להעתנין, לחקור וללמוד על מקומם טיפול תומך בתזונה ללא גלוטן בחולי הדגנת, אף למניעה בעקבות של התלקחות המחלת באוכלוסייה בת סיכון למחלת הדגנת בפרט ולמחלות אוטואמניות בכלל.

ציבור הקוראים מוזמן לעיין במספר המדעי הדן בשאלת "האם חלב ותוצרתו טובים או מזיקים לבリアות האדם?"⁽³³⁾, שמסקנותיו היא ברוח סקירה זו.

מעובד, להילחם בקדידה דמיונית, ומוגן פרוביוטיקה - דרוש עדין הוכחה מדעית מצד הממליצים.

LOSEICOM

מרכיבי חלב הפרה הניגר, תוכרתו והחומרים הנוצרים מתבסיסתו ע"י חידקים, הם מרכיבים מוקדיים בריאות למניעה ולטיפול בשפע מחלות, כולל במחלת הדגנת. המרכיבים הביו-אקטיביים,

טבלה מס' 1:

מרכיבים מוקדיים בריאות בחלב ניגר, תוכרת חלב ומוצריו חלב מותסס ע"י חידקים, בעלי פוטנציאל מניעתי וטיפול בחולי הדגנת.

מראה מקום	המצב בדגנת	פעולות המרכיב	מרכיבי החלב ותוכרתו המותסס
			מי גיבנה
1, 15	חו索 A IgA, חוסר אימונולוגי	הגנה וייסות אימונולוגי	אימונוגלובולינים G IgA, A IgA
1, 15-17	חידקים משרי מחלה, דיסביזיד עם פחوت לקטוביצילים	אנטי חידקי, פעילות פרוביוטית, מעודד לקטוביצילו, אנטי דלקתי	לקטופרין
1, 16, 17	דיסביזיד עם פחת לקטוביצילים	פרוביוטים, מעודדי לקטוביצילים	אוליגו סכארידים
1, 15	היצמדות יתר בmundini נזוק	מפחיתים היצמדות וירוסים וחידקים לאפיטליום	גליקוליפידים
1, 9, 18	הפעלת יתר של מסוללים אימונולוגיים מזיקים	כווות ומספר אימונולוגי	פרולקטין
1, 19	הפעלת יתר של מסוללים אימונולוגיים מזיקים	מווסטים ומשפרים אימונולוגי	цитוקינים: IL-1,2,6,10, TNF α , INF γ TGF α , leukotriene B ₄ , prostaglandin E ₂
1, 9	התפתחות ותפקוד אברים	פגיעה בשיקום, בנייה ותפקוד המעי הדק	גורמי גידלה: IGF 1, TGF α , EGF, TGF β
1, 12	מעלה ספיגת ומטרבוליזם של סידן	חו索 ספיגה של סידן, איסטנאופניה, איסטאופורוזיס	פארטההורמון- פי
1, 20	תת-ספיגת וחסרים תזונתיים	עשיר בחומצות אמינו מסועפת	β לקטוגלובולין
1, 20	תת-ספיגת וחסרים תזונתיים	העשיר ביותר בטרייפטוףן במאזן	α לקטוגלובולין
1, 20	תת-ספיגת וחסרים תזונתיים	עשיר בחומצות אמינו חיוניות	גליקומקרופפטידים
1, 20	תת-ספיגת וחסרים תזונתיים	ערק ביולוגי גבוה, נשא חלבוני ופקטורים	אלבומין
			קזאין
1, 20	תת ספיגת	מגביר ספיגת חומצות אמינו ואלקטרוליטים - casomorphins	α , β
1	הרם מעי	מעלה זרימת דם למעי Casokinins	
1, 20	חו索 מינרלים	פוסופפטידים - קושרי מינרלים ומשפרים ספיגתם	
1	כישלון אימונולוגי ופגוציטי	אימונופפטידים, קזומורפינים, קזוקינינים - מעלים תגובה אימונית ופעילות פגוציטים	

1, 10	קרישתיות יתר	אנטי טרומבוטי, נוגד קריישה - casoplatelins	κ
1	דיסביויז עם ירידת בביופידובקטריה	פעילות פרוביוטית, מעודד צמיחת -e- caseinglyco	
1, 15	יתר חמוץ, חיידקי משרי מחלה	נוגד חמוץ, אנטי-חיידקי - isracidin	α ₁
1, 15	חיידקים משרי מחלה	אנטי-חיידקי - casocidin	α ₂
מרכיבים ופקטורים מהhidקי תסיסה			
1, 3, 20	תת-ספיגה וחסרים תזונתיים	חשיבות ביולוגית ספציפית	1,2,7,9,12
3, 21	שכיחות יתר של סוכרת נעורים	אנטי דיאבטי	Gamma-Aminobutyric Acid
3, 15, 17	חיידקים משרי מחלה, דיסביויז	מדכא חיידקים	בקטרואצינים
3, 9, 15, 17	יתר של מערכת אימונולוגית הרסנית חידקים משרי מחלה, דיסביויז, הפעלת	ויסות אימונולוגי, דיכוי חיידקים	אקוזופוליסכארידים

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

מקורות

- Park YW, Nam MS. Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A Review. *Korean J Food Sci Anim Resour.* 2015;35(6):831-40.
- Macori G, Cotter PD. Novel insights into the microbiology of fermented dairy foods. *Curr Opin Biotechnol.* 2017;49:172-178.
- Linares DM, Gómez C, Renes E, Fresno JM, Tornadijo ME, Ross RP, Stanton C. Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria with Potential to Design Natural Biofunctional Health-Promoting Dairy Foods. *Front Microbiol.* 2017 May 18;8:846.
- Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol.* 2017;44:94-102.
- Fernández M, Hudson JA, Korpela R, de los Reyes-Gavilán CG. Impact on human health of microorganisms present in fermented dairy products: an overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:412714.
- Lerner A, Matthias T. Possible association between celiac disease and bacterial transglutaminase in food processing: a hypothesis. *Nutr Rev.* 2015; 73: 544–552.
- Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2015;14:479-89
- Matthias T, Jeremias P, Neidhöfer S, Lerner A. The industrial food additive microbial transglutaminase, mimics the tissue transglutaminase and is immunogenic in celiac disease patients. *Autoimmun Rev.* 2016;15:1111-1119.
- Lerner A. New Therapeutic Strategies for Celiac Disease. *Autoimmun. Rev.* 2010;9:144-147.
- Lerner A, Blank M. Hypercoagulability in celiac disease-an update. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1138-41
- Lerner A, Matthias T. Gut-bone cross talks and implications in celiac disease. *Internat J Cliac Dis.* 2016;4:19-23
- Hartman C, Hino B, Lerner A, Eshach-Adiv O, Berkovitz D, Shaoul R, Pacht A, Rozenthal E, Tamir A, Shamaly H, Shamir R: Bone quantitative ultrasound and bone mineral density in children with celiac disease. *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2004;39:504-510.
- Kamycheva E, Goto T, Camargo CA Jr. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int.* 2017;28:781-790.
- Caroli A, Poli A, Ricotta D, Banfi G, Cocchi D. Invited review: Dairy intake and bone health: a viewpoint from the state of the art. *J Dairy Sci.* 2011;94:5249-62.
- Lerner A, Arleevskaya M, Schmiedl A, Matthias T. Microbes and Viruses Are Bugging the Gut in Celiac Disease. Are They Friends or Foes? *Front Microbiol.* 2017;8:1392.
- Lerner A, Aminov R, Matthias T. Transglutaminases in Dysbiosis As Potential Environmental Drivers of Autoimmunity. *Front Microbiol.* 2017;8:66.
- Lerner A, Aminov R, Matthias T. Dysbiosis May Trigger Autoimmune Diseases via Inappropriate Post-Translational Modification of Host Proteins. *Front Microbiol.* 2016;7:84.
- Reifen R, Buskila D, Maislos M, Press J, Lerner A. Serum prolactin in coeliac disease: a marker for disease activity. *Arch Dis Child* 1997;77:155-157.
- Lahat N, Shapiro S, Karban A, Gerstein R, Kinarty A, Lerner A. Cytokine profile in celiac disease. *Scand J Immunol* 1999;49:441-446.
- Haimi M, Lerner A. Nutritional deficiencies in the pediatric age group in a multicultural developed country, Israel. *World J Clin Cases.* 2014;2:120-5.
- Shaoul R, Lerner A. Associated autoantibodies in celiac disease. *Autoimmun Rev.* 2007 Sep;6(8):559-65.
- Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr.* 2014 May;99(5 Suppl):1256S-62S.

23. Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T. The gut-gut axis: Cohabitation of celiac, Crohn's disease and IgA deficiency. *Internat J Celiac Dis.* 2016;4:68-70.
24. Cakebread JA, Humphrey R, Hodgkinson AJ. Immunoglobulin A in Bovine Milk: A Potential Functional Food? *J Agric Food Chem.* 2015;63:7311-6.
25. Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T. The Gut Microbiome Feelings of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms.* 2017;5:66
26. Ruiz L, Delgado S, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and Their Molecular Communication with the Immune System. *Front Microbiol.* 2017;8:2345.
27. Sánchez-Moya T, López-Nicolás R, Planes D, González-Bermúdez CA, Ros-Berruezo G, Frontela- Saseta C. In vitro modulation of gut microbiota by whey protein to preserve intestinal health. . *Food Funct.* 2017 Sep 20;8(9):3053-3063.
28. Simeoni U, Berger B, Junick J, Blaut M, Pecquet S, Rezzonico E, et al. Gut microbiota analysis reveals a marked shift to bifidobacteria by a starter infant formula containing a symbiotic of bovine milk-derived oligosaccharides and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CNCM I-3446. *Environ Microbiol.* 2016;18:2185-95.
29. Tannock GW, Lawley B, Munro K, Gowri Pathmanathan S, Zhou SJ, et al. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79:3040-8.
30. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. . *Intest Res.* 2016;14:127-38.
31. Lerner A, Neidhofer S, Matthias T. Nutrients, Bugs and Us: The Short-chain Fatty Acids Story in Celiac Disease. *Internat J Celiac Dis.* 2016;4:92-94.
32. Olivares M, Albrecht S, De Palma G, Ferrer MD, Castillejo G, Schols HA, Sanz Y. Human milk composition differs in healthy mothers and mothers with celiac disease. *Eur J Nutr.* 2015;54:119-28.
33. Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res.* 2016 Nov 22;60:32527.

כיצד חלב וחלבוני החלב משפיעים על גידילה, בריאות העצם ומשקל | סקירת ספרות ישראלית

החלב וחלבוני החלב על צמיחה לינארית אצל ילדים (בריאים ובתת-זונה), תוך התמקדות גם בהיבטים חשובים אחרים של צמיחה בראיה כמו בריאות העצם ומשקל ווירכוב גוף.

Yackobovitch-Gavan M, Phillip M, Gat-Yablonski G. How Milk and Its Proteins Affect Growth, Bone Health, and Weight. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(1):63-69

חלב מוכר בספרות הרפואית זה זמן רב כמקור שלם ומאוזן של רכיבי תזונה חיוניים ואנרגיה הדורשים להבטיח צמיחה והתחפות של תינוקות. מספר גדול והולך של מחקרים מתפרסמים בנושא ומראים את ההשפעה החיבורית של צריכת מוצר חלב, בעיקר חלבוני החלב, על גידלה לינארית ילדים בריאים או במהלך התאוששות מהתזונה. מחקרים אלו סללו את הדרך למחקרים שחוקרים את מרכיבי החלב והמנגנון באמצעותו חלב משפייע.

סקירת הספרות הנוכחית מסכמת את הידע על השפעה המיטיבת של

קשר חיובי בין צריכת משקאות שאיןם חלב פרה וגובה נמוך בגילדיים | מחקר חתך

תוצאות – נמצאה קשר מנה תגובה בין צריכת משקאות דמיי חלב וגובה נמוך ($P < 0.0001$). צריכה גבוהה יותר של משקאות צמחיים קשורה בגובה נמוך, כל כוס משקה דמיי חלב קשורה בגובה נמוך ב-4 ס"מ. (CI: 0.2, 0.8 cm 95%)

חלב פרה נמצא כמתוךן חלקוי בקשר. הבדלי הגובה בין ילד שווה 3 כוסות משקה דמיי חלב (ולא שווה חלב פרה) ובין ילד שווה 3 כוסות חלב פרה (ולא שווה משקאות דמיי חלב) היה 1.5 ס"מ. (CI: 0.8, 2.0 cm 95%). מסקנת החוקר היה כי צריכת משקאות דמיי חלב קשורה בגובה נמוך יותר בילדים.

Morency ME, Birken CS, Lebovic G, Chen Y. Association between noncow milk beverage consumption and childhood height. *Am J Clin Nutr.* 2017 Aug; 106(2):597-602.

גובה בשנות הילדות הינו ממד חשוב לנדרה והחפותה, צריכה חלב פרה בילדים נקשרה עם גובה. יום הורים ורים בוחרים משקאות שהווים תחליף חלב (כמו חלב סודה, אוזו, שוקדים וכו ..) מתוך אמונה שהם בריאים יותר ובעל יתרונות תזונתיים. משקאות אלו מכילים פחות חלבון וושומן ויתכן שאינם בעלי השפעה דומה על הגובה בילדים.

מטרת מחקר זה הייתה לקבוע האם יש קשר בין צריכת משקאות דמיי חלב וגובה נמוך בילדים ולהעריך האם שתנית חלב פרה משמשת כמתווך (mediator) בקשר בין שתנית משקאות שאיןם חלב פרה וגובה, ככלומר האם הגובה הנמוך הוא תוצאה של אי שתנית חלב. המחקר הינו מחקר חתך (cross-sectional study) שכלל מעל 5000 ילדים קנדים ב齢 7-24 חודשים שהשתתפו במחקר עוקבה. נבדקה צריכה של משקאות דמיי חלב (מספר כוסות בנפח 250 מ"ל ליום) וגובה הילדים שתועד ציון תקין לגובה (z score). וגורסיה לינארית רבת משתנים שימשה לקביעת הקשר בין צריכת המשקאות לגובה.



הקשר בין צריכת חלב ובין סרטן המעי הגס

מתן צץ | המרכז למחלות אוטואימוניות, מרכז רפואי שיבא, תל השומר.

ד"ר איתן ישראלי - עורך | המרכז למחלות אוטואימוניות, מרכז רפואי שיבא, תל השומר.

פרופ' יהודה שינפלד | מכון זבלוחוביץ' למחלות אוטואימוניות, מרכז רפואי שיבא, תל השומר.

מושרי החלב נבדקו אל מול חלב ניגר ונמצא שמושרי חלב שניצרכו בכמות של כ-400 גרם ליום הציגו ירידה בסיכון ללקות בסרטן המעי הגס בגברים ובנשים; ואילו בחלב ניגר, בכמות של כ-200 גרם ליום, נצפתה ירידה בסיכון רק בגברים⁽⁵⁾.

כמה עבודות הצבעו על הקשר בין צריכת מושרי חלב ביליהות להפחחת הסיכון ללקות בסרטן המעי הגס בגיל המבוגר:

- במחקר אפידמיולוגי על היארעות סרטן המעי הגס, שנערך בניו-זילנד, נמצא כי יש ירידה של כ-50% בקרב ילידי השנים 1938-1953, לעומת ילידי שנים מוקדמות יותר, דבר שהצביע על גורם סבביתי עשוי להיות אחראי היוזשות והיארעות המחלתית. ידוע מעבודות קודמות הקשורות בין צריכת סידן לירידה בסיכון ללקות בסרטן המעי הגס במובגרים. ילדים לא נמצאו קשורים בלבד בריטניה, שסקירה תזונת משפחה ביליהות וסיכון לממאיות בגברות, עוללה כי צריכת חלב מפחיתה את הסיכון ללקות בסרטן המעי הגס⁽⁶⁾. לאור העובדה שמושרי החלב הם מקור עיקרי לצריכת סידן בתזונה, מימה ממשלה ניו-זילנד את התוכנית "חלב בבתי הספר" ובמסגרתה סיפקה ברוב בתיהם ספר בניו-זילנד בקבוקי חלב בנפח של 284 מ"ל ליום לילדים שנולדו בשנים 1932-1962.

• במחקר נבדקו 562 לוקים בסרטן המעי הגס ו-175 משתתפים בקבוצת בקרה. כל המשתתפים נשאלו על מחלות רקע, תזונה, מועמדת בילדות, השתתפות בתוכנית "חלב בבתי הספר", שימוש וצריכת אלכוהול לפני גיל 25. התוצאות הראו הפתחה בסרטן המעי הגס אותרו: דגנים מלאים, דגים, ירקות, ומושרי חלב.

סרטן המעי הגס והחלחולת היא מחלת נפוצה ולעתים קטלנית.

מבנה מחלות הסרטן, סוג זה הוא השילishi בשכיחותו בקרב גברים

- כ-746,000 מקרים חדשים בשנה ברחבי העולם, והשני בקרב נשים - כ-614,000 מקרים חדשים בשנה ברחבי העולם⁽²⁾.

לפי נתונים של האגודה למלחמה בסרטן, מדי שנה מאובחנים בישראל בין 3,200 ל-3,600 מקרים חדשים⁽³⁾. עם זאת, הודיעות לבדיקות הסקר וגולוי מוקדם של המחלקה קיימת ירידה משמעותית בתמזהה⁽⁴⁾.

היארעות המחלתית עולה עם הגיל ועם רמת החיים, ובאזורים מפותחים אף גובהה ב-18% מאשר באזורי כשלים יותר. שני זה מגדיש את תפקיד הסביבה כגורם משמעותי במחלה הסרטן בכלל ובسرطן המעי הגס בפרט⁽⁵⁾. הדיאטה היא גורם הסיכון החשוב ביותר, מלבד הגיל, המין והתורשה, שלהם אחוזות של כ-35% מכלל המקרים⁽⁶⁾.

כ-50% מקרים סרטן המעי הגס יכולים להימנע באמצעות אורח חיים המציגים את גורמי הסיכון⁽⁷⁾. מחקרים רבים נעשו על מנת לאתר את גורמי הסיכון להופעת המחלתheid, והගורמים העיקריים לסייע בהפחחת ההסתברות ללקות מהאיידר⁽⁸⁾.

הקשר בין מזונות ומשקאות שונים להיארעות סרטן המעי הגס סוכם ב-WCRF-AICR שכלל 111 מחקרים עוקבה. מעובדה זו עולה כי המזונות והמשקאות, המעלים את הסיכון ללקות בסרטן המעי הגס, הם: בשר אדום, בשר מעובד ומעל 10 גרם של אלכוהול ביום. בין המזונות והמשקאות הקשורים עם הפחטה של הסיכון ללקות הסרטן המעי הגס אותרו: דגנים מלאים, דגים, ירקות, ומושרי חלב.

חלבוני החלב המותבע על-ידי חיידקי חומצוה לקטית (Lactic Acid Bacteria⁽¹⁸⁾).ichert הדוגמאות לפפטיד שזכה היא לקטופרין שהוא בעל תוכנות ציטוטוקסיות בתאים ממאירים במעי הגס⁽¹⁹⁾.

- במחקר שנעשה על מנת להראות את הייעילות של פפטיד זה חשפו תאים ממאירים מהמעי הגס ללקטופרין, למשך 5 ימים, וחזו בירידה של 35% במספר התאים הממאירים, לעומת קבוצת הבקרה⁽²⁰⁾.

מחקר עוקבה שככל 4,513 מקרים של סרטן המעי הגס, ומעקב של 11 שנים, נעשה על מנת להבין האם הקשר ההופיע בין סרטן המעי הגס לצריכת מוצר חלב מושפע מרמת תכולת השומן במוצר חלב - חלב ניגר, גבינה וЙוגרט. תוצאות המחקר הראו שרמת תכולת השומן אין השפעה על הקשר ההופיע, וכי ככל מוצר חלב מסוימים במניעה ובהפחתת הסיכון ללקות הסרטן המעי הגס⁽²¹⁾.

- במחקר מטה-אנגליה נרחב, בהשתתפות יותר מ-5,000,000 נבדקים ויותר מ-5,000 מקרים של סרטן המעי הגס, הוכיח הקשר ההופיע בין צריכת חלב לא מפוזטר לסרטן המעי הגס, ולהפחיתה הסיכון להיארעות סרטן המעי הגס בגברים, בכ-15%. כמו כן, לא נמצא אותה השפעה בצריכת גבינות, מוצר חלב ומילק פפוסטר. למקרה זה יש כמה הסברים - האחד, הקבוצה שצריכה חלב לא מפוזטר צריכה כמות גדולה יותר של חלב, לעומת הקבוצה שצריכה חלב מפוזטר ובוגינות מוצר חלב וכותזאה מכך, צריכת סידן גבוהה יותר בקבוצה שצריכה חלב לא מפוזטר⁽³⁾. ההסבר השני עולה מעבודה נוספת שבה הוגר כי באוכלוסיות עם לקטוז נמוך הלקטוז ממוצר חלב עובי במעי הגס ללא פירוק ועיכול, וכך מעודד את צמיחתם של חיידקי המיקרופולורה של המעי הגס המגנים מפני סרטן⁽²³⁾.

לסיכום, שלל המקרים בנושאי מוצר חלב וסרטן המעי הגס מעידים על כך שצריכת החלב מפחיתה משמעותית את הסיכון ללקות הסרטן המעי הגס והחלחולת. החלב, אם כן, אינו "מילה גסה" והוא פגוי למלחמה הסרטן המעי הגס.

משמעותו בסיכון ללקות הסרטן המעי הגס, שעמדה בהתאם לעלייה בתדירות צריכה החלב בבית הספר וצריכת מוצר חלב נוספים בגילאים 5-12 שנים. ירידה זו לא נצפתה בקרב ילדים בגילאים 15-18 שנים. התוצאות היו משמעותיות יותר עבור משתתפים שרצו כמות גדולה יותר של חלב. ההשתתפות בתוכניות "חלב בבית הספר" הראתה ירידה של 30% בסיכון ללקות הסרטן המעי הגס בגין מבוגר⁽¹⁰⁾.

מוצר חלב הם אחד המקורות התזונתיים העיקריים של סידן, לפי הפרסום האחרון, מ- WCRF/AICR⁽¹¹⁾, עולה כי לצריכה גבוהה של סידן השפעה מגינה על המעי הגס מסרטן. ההשערה היא שסידן מונע היוצרות סרטן המעי הגס, על-ידי קישורו של חומצת מריה שנינויות וחומצות שומן מיוןנות, ובכך מפחית את הפעילות המשגנת שלהם על אפיית המעי הגס⁽¹²⁾.

- מחקר שנערך על מנת להסביר את המנגנון, שלפיו צריכת סידן בכמות גבוהה מגינה על המעי הגס מסרטן, מצא שהקשר בין סידן לדיכוי ממאיות המעי הגס טמון בפעילות CaSR (calcium sensing receptor). שפעול קולtan זה מעכב שגשוג תא, חדירות וגדילה לא מבוקרות של תאים, ומקדם חסיפה של גנים מדכאי גידולים וחלבוני בקרה במנגנון חלוקת התא⁽¹³⁾.

- בעבודה נוספת נמצא שיש סידן מסוגל להשפיע על כמה מסלולים תור-תאיים המובילים להתקינות בתאים תקינים, ולאופטזה בתאים שעברו התמרה⁽¹⁴⁾.

- במחקר נוסף שנערך בדגם חולדה נלמד שיש סידן מורייד את מספר המוטציות בגנים של ras-K בתהליכי הממאיות של סרטן המעי הגס⁽¹⁵⁾.

- ממחקרים קליניים נוספים עולה כי צריכת סידן בדיאטה מפחיתה שגשוג תאים במעי הגס והركטום, וمضrichtה את הסיסטי להישנות של אדרנונה במעי הגס⁽¹⁶⁾.

- בעבודה נוספת הצבעה על כך שהמרכיבים הפעילים בחלב, המסייעים בהגנה על המעי הגס מסרטן, הם פפטידים וחומצות אמיניות בעלות השפעה נגדת חמצן ונוגדת שגשוג. אותם פפטידים "ביואקטיביים" נעשים פעילים רק לאחר תהליך פירוק

מקורות

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society 2015.
2. GLOBOCAN 2012 (IARC). http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [accessed November 2014].
3. http://www.health.gov.il/PublicationsFiles/ICR_05032017.pdf
4. Lee BY, Sonnenberg A. Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. JAMA Intern Med 2013; 173:1148.
5. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharmaceut Res 2008;25(9).
6. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet 2014;383:1490–502.
7. WCRF/AICR:ColorectalCancerReport.Food,nutrition,physicalactivityandthe prevention of colorectal cancer 2011. This report provides the recent evidence on colorectal cancer from the Continuous Update Project.
8. Vieira, A. R., Abar, L., Chan, D., Vingeliene, S., Polemiti, E., Stevens, C., ... Norat, T. (2017). Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2011(April), 1788–1802.

9. Van Der Pols JC, Bain C, Gunnell D, et al. Childhood dairy intake and adult cancer risk: 65-y follow-up of the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1722–1729.
10. Cox, B., & Sneyd, M. J. (2011). School milk and risk of colorectal cancer: A national case-control study. *American Journal of Epidemiology,* 173(4), 394–403.
11. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective.* Washington DC: AICR 2007. Ref Type: Generic.
12. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72: 1323–1325.
13. Singh, N., Aslam, M. N., Varani, J., & Chakrabarty, S. (2015). Induction of calcium sensing receptor in human colon cancer cells by calcium, vitamin D and aquamin: Promotion of a more differentiated, less malignant and indolent phenotype. *Molecular Carcinogenesis,* 54(7), 543–553.
14. Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 952: 73–87.
15. Llor X, Jacoby RF, Teng BB et al. K-ras mutations in 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic tumors: effects of supplemental dietary calcium and vitamin D deficiency. *Cancer Res* 1991; 51: 4305–4309.
16. Ahearn TU, McCullough ML, Flanders WD et al. A randomized clinical trial of the effects of supplemental calcium and vitamin D3 on markers of their metabolism in normal mucosa of colorectal adenoma patients. *Cancer Res* 2011; 71: 413–423.
17. Carroll C, Cooper K, Papaioannou D et al. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2010; 32: 789–803.
18. Kannan, A., N. Hettiarachchy, and M. Marshall. 2012. Food proteins and peptide as bioactive agents. Pages 1–28 in *Bioactive Food Proteins and Peptides, Applications in Human Health.* CRC Press, Boca Raton, FL.
19. Mader, J. S., D. Smyth, J. Marshall, and D. W. Hoskin. 2006. Bovine lactoferricin inhibits basic fibroblast growth factor-and vascular endothelial growth factor 165-induced angiogenesis by competing for heparin-like binding sites on endothelial cells. *Am. J. Pathol.* 169:1753–1766.
20. Freiburghaus, C., B. Janicke, H. Lindmark, M. Oredsson, and A. Paulsson. 2009. Lactoferricin treatment decreases the rate of cell proliferation of a human colon cancer cell line. *J. Dairy Sci.* 92:2477–2484.
21. Murphy, N., Norat, T., Ferrari, P., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, B., Skeie, G., ... Riboli, E. (2013). Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PloS One,* 8(9), e72715.
22. Robin A. Ralston , Helen Truby , Claire E. Palermo & Karen Z. Walker (2014) Colorectal Cancer and Nonfermented Milk, Solid Cheese, and Fermented Milk Consumption: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition,* 54:9, 1167-1179, DOI: 10.1080/10408398.2011.629353
23. Szilagyi, A., Nathwani, U., Vinokuroff, C., Correa, J. A. and Shriner, I. (2006). The effect of lactose maldigestion on the relationship between dairy food intake and colorectal cancer: A systematic review. *Nutr. Cancer.* 55:141–150.

חשיבות מוצרי חלב עם ויטמין D לשימור צפיפות העצם במוגרים | מחקר חתך

בקרב אלו שנטלו תוספי ויטמין D, החוקרים זיהו קשר בין צריכה רבה יותר של חלב, מוצרי חלב בשתייה, יוגurt וגבינה, ובין מדרי צפיפות עצם גבוהים יותר בעמוד-שדרה מותני.

בקרב אלו שנטלו את התוספים, אך לא כללו ללא שטח תוספיים אלו, צריכה רבה יותר של חלב, יוגurt וגבינה נקשרה עם השפעה מגינה מפני אובדן צפיפות עצם בטרכונטר (בליטת עצם הירך). צפיפות העצם באזורי זה הייתה גדולה ב- 0.23% לכלmana שבועית של חלב, יוגurt וגבינה.

המצאים העיקרייםداولים מהמחקר הנוכחי מעידים כי מוצרי חלב מספקים הגנה מפני אובדן עצם באזורי הטרוכנטר, בקרוב אלו עם צריכה רבה של ויטמין D דרך תוספי הויטמין.

Sahni S, Mangano KM, Tucker KL. Dairy Intake Is Protective against Bone Loss in Older Vitamin D Supplement Users: The Framingham Study. *J Nutr.* 2017 Apr; 147(4): 645-652.

במאמר שפורסם בכתב העת *Journal of Nutrition*, מדווחים החוקרים כי צריכה מוצרי חלב מסוימת לשימור צפיפות המינרלים של העצם במבוגרים מבוגרים, רק בנסיבות תוספי ויטמין D. כך עולה מהתוצאות ניתוח חתך של מחקר של *Framingham Osteoporosis Study*

מדגם המחקר כלל 628 גברים ונשים שהשלימו שאלוני תזונה בין 1989-1988 ומדידת צפיפות עצם בלפקות אתר אחד בתחלת המחקר ולאחר מכן מוצע של 3.9 3.9 שנים. גיל המשתתפים הממוצע עמד על 75 שנים, ומעט למעלה מרבע מהמשתתפים (27%) נטלו תוספי ויטמין D.

צריכה כוללת של חלב הייתה דומה בין אלו שנטלו ולא-נטלו ויטמין D (5.8 ו- 6.3 מנות בשבועו, בהתאם). עם זאת, סך צריכה סיידן היה גבוה יותר באלו שנטלו תוספי ויטמין D (966 מ"ג לעומת 745 מ"ג ביום). צריכת ויטמין D הייתה גבוהה יותר באלו שנטלו תוספי ויטמין (591 ייחידות ביום), בהשוואה לאלו שלא נטלו תוספי ויטמין D (184 ייחידות ביום).

החוקרים לא זיהו קשר בין צריכה מוצרי חלב עם צפיפות המינרלים של העצם בכלמות ובין אחוז השינוי בצפיפות המינרלים של העצם לאחר ארבע שנים.



אלרגיה לחלבון חלב פרה בילדים

אסף שמר | הפוקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב,
פרופ' יעקב ברקון | המכלה לילדים, ב"ח הר הצופים, מרכז רפואי הדסה,
מוסנף לפוקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית, ירושלים, ישראל.

הקדמה

אלרגיה היא תגובה לא רצiosa ולא צפואה של מערכת החיסון כלפי חלבוניים מסוימים, שאינם מזינים לרוב האוכלוסייה, הנקראים אלרגניים. תגובה חריפה זו גורמת למחלות אלרגיות רבות, כגון אסתמה, נזלת אלרגית ודלקת הלחמית (קוניאקטיביטיס) האלרגית, דרמטיטיס או אקזמה אטופית, אלרגיה למזון, וחרפת (אורטיקירה). מחלות אלה נפוצות מאוד ושיכוחתן עלולה בתתmdה - כ-30% מהאוכלוסייה סובלם היום ממחלות אלה. אחוזים דומים של אנשים באוכלוסייה חושבים שהם אלרגיים למזון, אף שלאルרגיה למזון קיימת ב-2%-3% מהאוכלוסייה בלבד. הסבר חלקו לעירן הן התגובה למזון - כגון הרעלת, אי סבירות לסתור מסויים, שנגמרת כתוצאה מחסור באנדמים, מחלות כמו אי ספיקת לבלב, פעולה פיזיולוגית של מזון, כמו השפעת קפאין או נזלת לאחר מזון חריף - אשר לא מעורבות את מערכת החיסון ואינם מוגדרות אלרגיות.

- שכיחות אלרגיה לחלבון חלב פרה מגיעה עד ל-2%-3% בקרב ילדים צעירים, וחולפת מרבית המקרים עד גיל 5.
- עיקרי הטיפול כולל הימנעות מחשיפה לחלב בתזונה ומעקב אצל הרופא עד להופעת סבירות מערכת החיסון לחלב פרה.
- יש להבדיל בין אלרגיה לחלבון חלב פרה ובין אי סבירות ותגובה אחרות, שכן מדובר במצבים שונים זה מזה הנבדלים מבחינות האבחון, הניהול והטיפול.

אלרגיה לחלב פרה

אלרגיה לחלבן חלב פרה היא האלרגיה למזון השכיחה ביותר. היא מופיעה בגיל מוקדם מאוד ונוטה להיעלם עד גיל חמיש. במקרים שבוצעו בשנות התשעים, באמצעות שאלון שבו התבקש הנבדק להעיד אם הוא אלרגי למזון, 30% מהמשתתפים העידו כי הם אלרגיים לחלב פרה. נקודה זו מדגישה את הערכת היתר לאלרגיה לחלב הרווחת הציבור⁽¹⁾. בקרב ילדים, אלרגיה לחלב מזון אחד נאמדת בכ-4%. בקרב ילדים קטנים (מתחת לגיל 4), אלרגיה לחלב פרה היא השכיחה ביותר מפני המזונות ומגיעה עד ל-2% מכלל אוכלוסייה זו. במרבית המקרים, חולפת האלרגיה עם העלייה בגיל וрок - 0.1% המבוגרים ימצאו אלרגיים לחלבן חלב פרה מעל לגיל ארבע⁽⁴⁻⁶⁾.

חלבן חלב הפרה מורכב משתי קבוצות חלבן מרכזיות: חלבוני הקזאין (Casein), חלבוני בלתי מסיסים שהם 80% בקירוב מסך חלבוני החלב; וחלבוני מי הגבינה (Whey), קבוצת חלבונים מסיסים האחראית ל-20% הנורטרים. אלרגיה לחלבן חלב פרה נובעת מתגובה חיסונית חריגתית ומוגברת כלפי אחד מחלבוני החלב. נציג יי' במרבית המטופלים, הלוקים באלרגיה לחלבן חלב פרה, נמצאי יותר מחלבון אחד שעשו להוביל לתגובה חיסונית מוגברת⁽⁷⁾. אלרגיה לחלבן חלב פרה יכולה להופיע בכל גיל, החל מהילדות, אף, במקרים נדירים מאוד, בילדים שניזונים מהנקה (באמצעות מעבר חלבוני חלב לצריכה האם לתינוק במולר ההנקה) בלבד. לצד מושפעה, שבה קיימות אלרגיות נפוצות, נמצוא בסיכון גבוהה יותר מהאוכלוסייה הכלכלית לפתח אלרגיה למזון. באופן כללי, אם אחד ההורים הוא אלרגי, הסיכוי שלו ליסבול מחלת האלרגיות מגיעה ל-40% בקירוב. אם שני הורים אלרגיים עלה הסיכוי ל-70%.

מחקרים בארץ ובעולם מראים כי ילדים שלקו באלרגיה לחלבן חלב הם בעלי סיכוי גבוה יותר לפתח מחלות אלרגיות נוספות (כגון אסתמה ונזלת אלרגית) בהמשך חייהם, בהשוואה לבני גילים שלא פיתחו אלרגיה למזון⁽⁸⁾.

תגובה אלרגית למזון עשויה להתבטא בקרב ילדים בצורות ובעוצמות שונות. משך הזמן, מהחשיפה לאלרגן ועד להופעת הסימפטומים, ומספר המולקלות שפעילות את מערכת החיסון הם גורמים בעלי חשיבות באופי התגובה האלרגית.

תגובה אלרגית למזון, המתווכת באמצעות נוגדי IgE, מתחילה בתוך שניות או דקות בודדות, עד שניות, מכאלית המזון. התגובה שכיחה ביותר מתרחשת בעור - גרד ועקבוצ' במרקומות שונות, רבדים אדומיים נודדים (חרקת או אורטיקירה), אזרוי נפיחות ובצתת בעור ובריריות הפה ואחרות (Angioedema). ביטוי שכיח נוסף של תגובה למזון הוא באירועת העיכול וככלו בחילה והקאה, כאב בטן ושלשול. ביטוי אלרגיה למזון נדירים יותר הם נשימותיים (קוצר נשימה, סטרידור וכיווץ דרכי הנשימה). נזלת ודלקת אלרגית של החלמונית, שהם הביטויים השכיחים של תגובה אלרגית לאלרגנים הנשאפים, נדירים למדי בתגובה אלרגית למזון, ואמ מופיעים, הם נלווים בדרך כלל לתגובה נספתח בדרך הנשימה כחלק מהתגובה אלרגית מפותחת.

למרות הדעה הרווחת הציבור שנזלת נגרמת מאלרגיה לחלב, היא נדירה ביותר ואני מופיעה כביטוי יחיד. נזלת לא מינית וליה

למרות האמונה הרווחת הציבור, מזונות בוודדים בלבד גורמים לרוב המוחלט של האלרגיות, למשל: חלב, בוטנים, ביצים, שומשום, אגוזים ודגים. לעומת זאת, ולמרות טענותיהם של רבים, אלרגיות לשוקולד, לקקאו ולתות שדה נדירות ביותר.

אלרגיה לחלבן חלב פרה היא האלרגיה למזון השכיחה ביותר. בסירה זו מתמקד במפגש בין מערכת החיסון לחלבן חלב פרה - האלרגן המוביל לתגובה חיסונית מוגברת, דהיינו, אלרגיה. זאת בנגד לתגובה שליליות אחרת של הגוף למזון (כגון אי-סבירות למזון) שאין מערבות את מערכת החיסון ואין מוגדרות אלרגיות.

מערכת החיסון

מערכת החיסון של בעלי החיים מורכבת מתאים, מולקלות וחומרים מסיסים מוגנים. למערכת החיסון בגופנו תפקדים רבים, בין היתר: הגנה מפני פולשים (כגון חיידקים וונגיפם) ואיזומים פונמיים שונים, כמו שינויי סרטניים, וכן תהליכי ריפוי פצע ושמירה על מצב איזון (Homeostasis). מערכת החיסון היא מערכת מתוחכמת שמודעת לנתה מענה מיידי לפולשים שונים, באמצעות חיישנים הנמצאים בכל רחבי הגוף (Immune System) מחד; ומצלילה ללמידה ולפתחה זיכרון על מנת להגיב ביעילות לתוכפים שכבר פגשה בעבר (Adaptive Immune System) מайдך. אך כמו כל מערכת, גם מערכת החיסון אינה מושלמת. כאשר המערכת תוקפת בטעות מרכיבים "עצמיים" עלולה להתפתח מחלת אוטואימונית, ואשר היא מגיבה בעוצמה חזקה כנגד הרגיל, עקב מפגש עם חלבון מסוים - אלרגן, עלולה להיווצר אלרגיה.

התגובה האלרגית

בחשיפה ראשונה לחלבן כלשהו לא תתרחש תגובה אלרגית. יחד עם זאת, מערכת החיסון, הראה באלרגן גורם תוקפני, תפתח כלפיו "זיכרון" ותחל ביצור נוגדים מסווג אימונוגולובלין E (IgE) בתנאים מסוימים ובאנשים עם נטייה גנטית. קבוצת נוגדים זו מושפעת בدم באופן חופשי ונקשרת לתאי פיטום (Mast Cells) בימי רקמות הגוף, בעיקר אלה הנובלות עם העולם החיצון, וגם לסוג מסוים של תא הדם הלבנים - הבאזופילים. במפגש הבא של הגוף עם אותו אלרגן תתרחש תגובה חיסונית בעקבות הפעלת נוגדי ה-IgE. החיבור בין האלרגן, התואם במדויק את הנוגדן הנמצא על פניו תא פיטום, יגרום לשחרור מיידי של היסטמין וחומרים פעילים אחרים שהצטברו בתוך התא. תגובה זו תתרטט ברקמות הגוף העשירות בתאי פיטום, במקרה ראשון העור, אך גם במערכת העיכול, בנשימה, בלב ובכלי הדם - ועוצמתה משתנה בין תגובה קלה בעור למצב מס肯 חיים.

תגובה מסווג זה היא תגובה מיידית המתווכת בידי נוגדי IgE (mediated response) והיא התגובה החיסונית הנפוצה באלרגיה למזון.

כן קיימות תגובה נוספת של מערכת החיסון, שאין מתווכת בידי ע"י IgE (Non-IgE mediated response), המשפיקות בעיקר על מערכת העיכול והעור, מופיעות מאוחר יותר, לאחר יותר משעותיים מהחשיפה לאלרגן, ולא מסכנות חיים⁽¹⁻²⁾.

טיפול

הטיפול באלהרניה לחלבן חלב פרה דומה לטיפול באלהרניה למזונות אחרים. הטיפול הריאוני והבסיסי ביוטר הוא **מניעה מוחלטת של חשיפה לחלב ומוצריו**. נדרש כי חלב אם הוא המזון הטוב ביותר לתינוק ואין המלצה להפסיקו בשל אלרניה לחלבן חלב פרה, פרט למקרים מיוחדים ומורכבים במיוחד.

עבור תינוקות הניזונים מתרכבות מזון לתינוקות (תמ"ל), על בסיס חלב פרה, מומלץ לעبور לתמ"ל עם "חלב המפורק באופן נרחב". היום קיימות כמה פורמלות כאלה בשוק. אם הטיפול בתמ"ל זה נכשל יש לשקל החלפתו בתמ"ל על בסיס חומצות אסינו. ילדים אלהרניים לחלבן חלב פרה חובה להיעזץ בדיאטנית כדי לוודא הזנה נכונה ו מגוננת.

מומלץ לבצע תבחן לאחר 6 חודשים או כאשר הילד מגע לגיל 9-18 חודשים, כתלות בסוג האלהרניה. אם התבחן עדין חיובי, יש להמשיך עם הימנענות מוחלטת לחלב ומוצריו, ולהזoor על התבחן שוב לאחר 6-18 חודשים, עד שתת铿ל תוצאה שלילית. באופן כללי, שיעור העילמות האלהרניה לחלב בקרב ילדים עד גיל 5 מוערך ב-80%-90%. אלהרניה שאינה מתווכת באמצעות נוגדי E IgE, ההתבטאות ראשונית של האלהרניה בתינוק לאחר גיל חדש, והסתוריה משפחתיות שלילית לאטופיה הם חלק מהגורמים המניבאים משך זמן קצר עד להיעלמות האלהרניה^(12, 11).

במקרים שבהם אלהרניה לחלבן חלב אינה חולפת עד גיל 5, ניתן לשקל טיפול חדשני המכונה **אימונותרפיה פומית (Oral Immunootherapy)**. הטיפול זה, הילד נחשף, תחת השגחה רפואי, למינונים גדולים והולכים של חלב פרה במשך תמיד בזמן אדרנלין להזרקה אוטומטית (איפיפ) למקרה של תגובה קשה בעת חשיפה אקרואית, במקביל להזעת סיעור רפואי.

במקרים שבהם אלהרניה לחלבן חלב אינה חולפת עד גיל 5, ניתן לשקל טיפול חדשני המכונה **אימונותרפיה פומית (Oral food challenge)**. הטיפול זה, הילד נחשף, תחת השגחה רפואי, למינונים גדולים והולכים של חלב פרה במשך תמיד בזמן אדרנלין להזרקה אוטומטית (איפיפ) למקרה של תגובה קשה בעת חשיפה אקרואית, במקביל להזעת סיעור רפואי.

סיכון

אלרניה לחלבן חלב פרה נפוצה בעיקר בילדים קטנים וחולפת לרוב עד גיל 5, והוא נדירה בהרבה ממה שחושדים. חשוב לבצע אבחון נכון ובכך למנוע דייטה לא אופטימלית.

楞רגומות על ידי נגיפים וכמובן אין מהוות תסמין של תגובה אלרגית למצון. גם תגובה מבודדת בדרכי נשימה תחתונות, צפצפים או התקף אסתמה הם ביטוי נדיר של אלרניה למצון.

התגובה האלרגית החמורה ביותר היא **אנפהילקסיס (Anaphylaxis)**. נוסף על שימושים של תסמין עוריים, נשימתיים ודרמי העיכול, ילדיים מפתחים גם תסמים במיצרי הקרדיוסוקולריים, הכוללים ריריה בלוץ הדם, הפרעות קצב ואובדן הכרה, ואלה עלולים להיות מסכני חיים. מצב זה הגדרו בשנת 2005, ה-National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network (9-10).

אלרניה למצון היא הנורם השכיח לאנפהילקסיס. בשלוש מהחולמים התגובה היא זו שלבית, ורביע מהחולמים יסבלו מטאכינים ממושכים עד שלושה ימים. הגורמים הקשורים להתקפותה של תגובה חמורה זו הם: אסתמה, תגובה אנטיפילקטית בעבר, התקשחת הבעה ועיכוב במתן טיפול רפואי. למורთ היהות של אלרניה לחלבן חלב פרה האלהרניה השכיחה ביותר, רובן המוחלט של התגובות שגרמו למורות היו בוטניים ואגוזים.

אבחנה

יש לחשוד באלהרניה למצון כשהתסמים הטיפוסיים (חרפת, אנגיואדמה, קוצר נשימה ושיעול, בחילה והקאה ואנפהילקסיס) מופיעים לאחר אכילת המזון החשוד, ונשנים בחשיפה חוזרת. לתיווך מודיע שהתסמים יש חלק מרכצי באבחון, חשוב יותר מtabחינים שונים. רפואי אלהרנו יודע לבחור בצוරה מדיקת מודיעת את אופי התלונות והתסמים, לקשר ביןם ובין האלהרנים השונים ולבצע בדיקות ייעודיות המתאימות.

בעבר שרר בקרב קליניים בעולם חוסר אחידות בקריטריונים לאבחון. מצב זה הוביל לעיתים לאבחן יתר של המחלת, ולהטלת הgebung תזונתיות מיותרות, עבור התינוקות, שגרמו לחסרים תזונתיים וקשיי בחשיפה מחודשת לחלב.

היום, כאשר עולה חשד לאלהרניה, יש לתשאל בצוורה מדוקדקת את משפחת המטופל, על מנת להבין את מנגנון הופעת התסמים. בחשד סביר לאלהרניה, המתווכת באמצעות נוגדי E IgE, ניתן לבצע מבחין עורי לאלהרני או בדיקה של רמות נוגדי E IgE ספציפיים בدم המטופל. מבחין עורי יכול להתבצע בכל גיל. קיומם נוגדי E IgE ספציפיים מצבע על "ריגוש" או נתיחה לאלהרניה. במקרים מסוימים, האבחנה הסופית תתקבל רק לאחר ביצוע **טבחן טגן (challenge)** שבו הילד נחשף לכמויות גדולות והולכות של חלב. לאחר המבחן יימצא הילד בהשגחה רפואי, לפחות שעתים, ואם תפתח תגובה חיסונית כתוצאה מהחשיפה לחלב יוגדר מבחין זה "טבחן חיובי".

לעומת זאת, מבחני האלהרניה צפויים להיות שליליים כאשר מדובר בתגובה לחלבן חלב פרה שאינה מתווכת ע"י נוגדי E IgE.

יש להזכיר גם את המוגבלות של התבחנים. מבחין עורי יכול להיות חיובי גם בילדים אלרגיים, لكن חשוב לבצע רק כאשר קיים סיופור קליני חזוד המתאים לתגובה אלהרנית. אין לבצע מבחנים למזונות רבים כאשר אין חשד קליני.

מקורות

1. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1–125.
2. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012; 18: 693–704.
3. Public perception of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1247–51.
4. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet* 2013; 382: 1656–64.
5. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991–1994. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 298–304.
6. Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 686–92.
7. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 3–10.
8. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 589–93.
9. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 1–36.
10. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391–7.
11. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55: 1054–63.
12. Espa S, Martorell-aragonés A, Echeverría-zudaire L, Alonso-lebrero E. Allergologia et immunopathologia Position document : IgE-mediated cow 's milk allergy L . Valdesoiro-Navarrete , Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric. 2015; 43.
13. Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 58–63.e1.

השפעה של הכפלת צריכת מוצרי חלב או מזונות מהצומח על צריכת רכיבי תזונה הקשורים לביריאות העצם במתבגרות

צריכת מזונות מהצומח עשויים בחלבון הייתה נמוכה מאוד באוכטוסייה זו, ולכן להכפלת צריכתם לא היו השפעות תזונתיות. כאשר הוכפלה צריכת מוצרי החלב הייתה גבוהה בсрיכת ויטמין D, סיין, מגניזום, אבץ, אשלגן, אנרגיה, שומן, שומן רווי, סוכר מוסף וחלבון.

מסקנת החוקרים: המלצות להגברת צריכת מזונות מהחי יכולות להוביל להשלכות תזונתיות שתוצאותן לא ברורה. לבנות בגיל ההתבגרות, צריכת 3 מנות חלב ליום (לפי המלצות) משפרת צריכה של רכיבי תזונה הנזרכנים בחוסר בקבוצת גיל זו, ובמקביל מספקת רכיבי תזונה הנחוצים לגודילה נאותה וביריאות העצם בתקופת גילאים קרייטית.

Elieke Demmer, Christopher J Cifelli,. The impact of doubling dairy or plant-based foods on consumption of nutrients of concern and proper bone health for adolescent females. *Public Health Nutr.* 2017 Apr; 20(5): 824–831.

מחקר זה תומך בדоказ את ההשפעה של הכפלת מוצרי החלב או מזונות ממקור צמחי בתפריט על צריכת אנרגיה ורכיבי תזונה הקשורים בכיריאות העצם במתבגרות.

נתונים של כ-1,600 בניו גiley-9–18 שנים נלקחו מתוך הסקר הלאומי (National Health and Nutrition Examination Survey) ושימשו להשוואה בין צריכת רכיבי תזונה בדייטה נוכחית ובין צריכתם בשלושה תרחישים שבהם

העלו ב-100% את הכמות בתפריט של:

- מזונות מהצומח
- מזונות מהצומח עשויים בחלבון
- חלב גבינה ויוגורט

בשני התרחישים הראשונים ירדה משמעותית צריכת מזונות מהחי.

מתוצאות האנליה עולה: כאשר הוכפלה צריכת מזונות מהצומח הייתה גבוהה בсрיכת סיבים תזונתיים, סוכר מוסף, ויטמין E, ברזל וחומצה פולית. עלייה זו לוותה בירידה בצריכת סך שומן שומן, שומן רווי, אבץ, ויטמין D, סיין וחלבון.

הערכת האפקטיביות של חומצה לינולאית מצומדת (CLA) על בריאות האדם | סקירה

מחקרים רבים עוסקים בחומצת השומן CLA בתועלות הפיזיולוגיות שלמה וכ להשפעתה למניעת וטיפול במקרים שונים כמו השמנה, סרטן, סוכרת ומלחות לב וכלי דם.

Fuke G, Nornberg JL. Systematic evaluation on the effectiveness of conjugated linoleic acid in human health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Jan 2; 57(1): 1-7.

הomonoh חומצה לינולאית מצומדת (CLA = conjugated linoleic acid) מתיחס להערכות של איזומרים של החומצה הלינולאית. מתוכם שניים (9c, 11t and 10t, 12c) הינם בעלי פעילות ביולוגית.

המאמר סוקר את הabetים של CLA והקשר שלהם לבריאות. CLA 18: 2 cis-9, (CLA 18: 2 cis-9,) CLA 18: 2 cis-12, (cis-12



הנוזל
הנוזל

חדשנות בנושא חלבוני הقلب וספורט

פרופ' נעמה קונסטנטיני, רקפת אריאל, נעם רדלין |
המרכז לרפואת ספורט ע"ש היידי רוטברג - מרכז רפואי
שערץ

וחלבוניים מן החיה, ובראשם חלבוני הقلب, מקבלים את
הצון הגבוה ביותר.
לחומצת האמינו לאויצין, שנמצאת בשיעור גבוה
בחלבון מי גבינה, השפעה גדולה על סינטזה חלבוני
השריר על ידי שפיעול קומפלקס-h-TOR.

בשילובה בין צריכת חלבוני חלב לחלבוניים מן הצומח,
דוגמת סוויה וחיטה, נמצא כי לצריכת חלבוני חלב
השפעה מיטיבה יותר על סינטזה חלבוני השריר
לאחר מאמץ מוגן. כמו כן, נמצא יתרון לצריכת חלבון
קזאין, לאחר חופה שלפני השינה, בשל עיקול האיטי
ויכולתו לגרום לתגובה מתונה אך ממושכת של עלייה
בריכוז חומצות האמינו בפלסמה במהלך הלילה.

צריכת חלבונים מספקת, עבור ספורטאים, חשובה
לשם יצירת רקמות חדשות ולשיקום רקמות שニזוקו
בתגובה הגוף למאמץ גופני. המליצה לצריכת חלבון
באוכלוסייה הכלכלית נמוכה מדי' ואינה תואמת את
צורכי הספורטאי. החלבונים נבדלים ביניהם בקצב
הספיגה, במידה העיקוליות שלהם ובפרופיל חומצות
האמינו. ישנו חלבונים בעלי קצב ספיגה מהיר,
דוגמת חלבון מי גבינה וחלבון סוויה, וחלבונים בעלי
קצב ספיגה איטי, דוגמת קזאין. לשילוב בין חלבונים
"מהירים" ל"איטיים", כפי שקיים בחלב ומוצריו, יש ככל
הנראה יתרון בסינטזה חלבוני השריר (MPS) בתגובה
لمאמץ. איקות החלבון נקבעת על פי יעילותו בගրוי
סינטזה חלבוני השריר ועידוד היפרטורופיה שרירית.
DIAAS (Digestible Indispensable Amino Acid Scores)
הנו מدد חדש לקביעת איקות החלבון,

ביותר של חומצות אמינו חיוניות (גרף 1) ובמחקרים נמצא כי הם מובילים להיפרטרופיה שרירית וסינטזה חלבוניים גדולה יותר לאחר אימונים כנגד התנגדות, בהשוואה לחלבוניים מן הצומח (1).

שלרוב חסרים חומצת אמינו חיונית אחת או יותר (1). במחקר של Hartman ועמיתיו (2007), צרכו נבדקים תערובת של סוכרוז עם 30 גר' חלבוני חלב או 30 גר' חלבוני סודה, בשילוב תוכנית אימוני התנגדות בת 12 שבועות. בסוף התוכנית נמצא כי הנבדקים שצרכו חלבוני חלב הראש עלייה גדולה יותר במסת הגוף הרזה וירידה נוספת במסת השומן, בהשוואה לקבוצה שצרכה חלבון סודה ולקבוצת הביקורת. יתרה מכך, לא נמצא הבדל סטטיסטי בשינויים במסת הגוף הרזה בין קבוצת הסודה לקבוצת הביקורת (5).

במחקר של Gorrisen ועמיתיו (2016), שבחן את השפעה של חלבוני החלב, לעומת חלבון החיטה, על בניית השריר בגברים מבוגרים, נמצא כי 35 גר' חלבון חיטה הוביל ליריוני מוך משמעותית של סינטזה חלבוני השריר, בהשוואה לכמות זהה של קזאין ושל מי גבינה (גרף 2). רק כאשר הכמות של חלבון החיטה הועלתה כמעט פי שתיים (60 גר'), נפתחה עלייה משמעותית בהשפעה של חלבון זה על קצב בניית השריר (6).

לאוץין ותפקידו המركזי במבנה השריר

בין חומצות האמינו החיוניות, חומצת האמינו לאוץין היא החשובה ביותר עבור סינטזה חלבוני השריר. לאוץין הנה חומצת אמינו חיונית מסווגת שרשרת (soybean amino acid chain - BCAA) (7). ואבוקרי השרירים האחרון עולה שמלבד היotta אבן (acid), ובמחקריו השניים האחרונים עולה שפעלה מרכזית על שפעול בנין לחלבוני השריר, היא גם בעלת השפעה מרכזית על שפעול הקומפלקס החלבוני m-TOR - האחראי על ויסות מסוללים תור תאים וחוץ תאים רבים ומשמש בין היתר וסת מרכזי של סינטזה חלבוני השריר.

נראה כי גירוי זה מתווך חלבון קשור לאוץין בשם Sestrin 2 (m-TOR) (1). תפקידו של האוץין גורמת לשפעול קומפלקס ה-mTOR (1). שקיירתו לאוץין גורמת לעודד סינטזה חלבוניים בשיריר, שתוביל לעלייה במסת השריר, יש צורך להגיעה לסף כלשהו של לאוץין בדם שזכה לכינוי "טריגר הלאוץין" (7). מחקרים עולה כי כדי לעבורי סף זה ולהגיע לתגובה אנабולית מקסימלית יש לצורק מנת חלבון המכילה 2-3 גר' לאוץין באrhoחה של אחר אימון (1). חלבוני מי הגבינה המצוים בחלב משמשים מקור עיקרי לחומצת האמינו לאוץין - 25 גר' חלבון מי גבינה מכילים כ-3 גר' לאוץין. (טבלה 2) (8).

חלבוני החלב - השימוש האידיאלי של חלבוניים "מהיריים" ו"איטיים"

נראה כי שני המשותפים החשובים ביותר, בהשפעה על המטבוליזם שהחלבן עבר והatzברות שלו בגוף, הם תכונות הלאוץין במקור החלבן והקצב שבו הוא מתועל (1).

חלבון מי הגבינה המטוס במקומות מתועלם במהיירות, ומוביל לעלייה מהירה וקרה ברמות חומצות האמינו בפלסמה (הפראמינואצידמי), ועל כן מכונה חלבון "מהיר". חלבונים מסווג

במהלך פעילות גופנית חווים ספורטאים לעתים נזקי שריר או פירוק שריר לא רצוי. במחקריהם שנעשו על אוכלוסייה זו נמצא כי המליצה לצריכת חלבון באוכלוסייה הכללית נמוכה מדי' ואינה תואמת את צורכי הספורטאי. החלבוניים משמשים אבן בניין לצריכת רקומות חדשות ולשיקום רקומות שניזוקו בתגובה הגוף למאמץ גופני. לאחר אימון, הכולל עבודה של שרירים נגד התנגדות, עולה סינטזה חלבוני הגוף (MPS) ב-30%-100% בתגובה לאrhoחה עשרה בחלבון, בהשוואה לזה המתקיימת בזמן מנוחה. התגובה האנabolית של הגוף לאימון, ככלומר, יכולת לבנות את השריר לאחר האימון, תלולה בגורמים רבים ביניהם: גיל, אופי האימון, רמת המתאמן, כמות החלבן וסוג החלבן הנזכר (1).

DIAAS המدد החדש לקביעת איכות החלבן

איכות החלבן נקבעת על פי ייעילותו בגירוי בניית חלבוני השריר ועידוד היפרטרופיה שרירית. בשנים האחרונות פותחה שיטה חדשה להערכת איכות החלבן, הנקראת DIAAS (Indispensable Amino Acid Scores Protein Digestibility) (PDCAAS) (1). שמנועה לתת מענה למוגבלות השיטה הקיימת PDCAAS (2). ולהעיר את איכות החלבן בצוරה מדוקית יותר (2).

אחד המוגבלות הבולטות של שיטת PDCAAS היא בכך שהיא הגבוה ביותר של חלבון יכול לקבל הוא "1", ולכן חלבוני שהגיעו לערך המקסימלי "1" מדורגים כבעלי איכות זהה. לעומת זאת, השיטה החדשה (DIAAS) אינה נקטעת בערך "1" וכך להבדיל בין סוגים החלבן השונים, כאשר חלבוני החלב מקבלים את ציון איכות הגוף בהתאם ליותר (1.18), ואחריהם חלבוניים, כגון ביצה קשה (1.13), חלבון מי גבינה מבודד (1.1), חזה עוף (1.08) וסודה (0.9). (טבלה 1) (3).

אחד המדרדים הנלקחים בחשבון בקביעת איכות החלבן הוא מידת העיכולות שלו הקובעת את יכולתו להשתתף בכמה מסלולים בגוף, ביניהם סינטזה חלבוניים בשיריר.

מידת העיכולות של חלבוניים מפוצרי חלב, ושאר החלבוניים הן החיה, גבואה יותר בהשוואה לחלבוניים מן הצומח (2). כמו כן, אם בעבר חשבו כי קיימים יתרון לצריכת חומצות אמינו חופשיות, היום יודעים שצריכת חלבון שלם (מי גבינה, קזאין, ביצה, בשר, סודה) מובילה לתגובה אנabolית דומה ואף גדולה מזו המתרחשת לאחר צריכת חומצות אמינו חופשיות, וכך ניתן לשער כי הספיגה של חומצות האמינו ממערכת העיכול דומה בשני המ מצבים (1).

פרופיל חומצות האמינו בחלבוני החלב והשפעתו על סינטזה השריר

סוגי החלבן נבדלים זה מזה בפרופיל חומצות האמינו שלהם - הריבון וכמוותן.

קיימות 20 חומצות אמינו, מותן 9 חיניות ו-11 שאין חיניות. חומצות אמינו חיניות לא יכולות להיות מיוצרות בגופנו, ולכן עלינו לקבל אותן דרך המזון שאנו צריכים.

מזון מן החי בכל ומוצריו חלב בפרט מכילים את האחד הגובה

פעילות נגד התנגודות במהלך היום מוגבירה את תגובת השリー לצריכת חלבון לפני השינה ומעלה את יכולת השימוש של השリー בחומצות אミנו מקור החלבון הנאכל לצורך חידוש חלבוני הגוף. עד כה, כל העבודה שפורסמו בתחום עשו שימוש בחלבון הקזאין בשל עיקולו האיטי ויכולתו לגרום לתגובה מתונה אך ממושכת של עליה ברכיבן חומצות האמיין בפלסמה במהלך הלילה. מעבודות אלו עולה כי צריכה קזאין בכמות של 30-40 גר' לפני השינה מובילת לעלייה בבניית חלבוני הגוף במהלך הלילה ולעליה בקצב חילוף החומרים, מוביל להשפיע על פירוק השומן⁽¹⁾.

לסיקום, בשנים האחרונות מצטברות עדויות התומכות בשימוש בחלב ומוצריו כמזונות מומלצים לאחר אימון גופני, הן אימון כוח שרירי והן אימון אירובי. עם התקדמות המחקר, הסיבות להשפעות החיוביות של חלב מתבהרות, והן הקשורות להרכבת חלבוני הגוף (יחס בין הקזאין למינeralים וחומצות האמיין בחלבוני הגוף). למוציאי הגוף יתגוננות נוספת מעבר לשימושם על סינתזה של חלבוני הגוף. נמצא כי צריכה משקאות חלב, לאחר אימון גופני, מסיעת בריווין הנוף ובאחדות האלקטרוליטים שabaydo בדיעיה. בנוסף, מוצאי חלב הם בעלי תזונתי גבוה ומכילים יוטפינים ומינרלים חיוניים, בעיקר לבリアות העצם (סידן וויטמין D), כמו כן, הם בטוחים לשימוש ונגישים בכל בית.

זה ידועים כמהודדים סינתצת חלבונים בשירים⁽⁹⁾. בנגדם, קזאי, סוג החלבון הנוסף מצוי בחלב, שאינו מסיס במים, מכונה חלבון "איטי" מכיוון שהוא מוביל לעלייה איטית, מתונה ומקשחת ברכמות חומצות האמיין בפלסמה, אף שאינו מעורר סינתזה של חלבונים נמצא כי הוא מಡכא את פירוקם⁽⁹⁾. ככל הנראה, שילוב של חלבונים מהירים (מעוררים סינתזה של חלבונים) עם חלבונים איטיים (מעכבים פירוק חלבונים) מספק יתרון ניכר לעידוד סביבה אנאבולית לסינתזה של חלבוני הגוף לאחר אימון⁽⁹⁾.

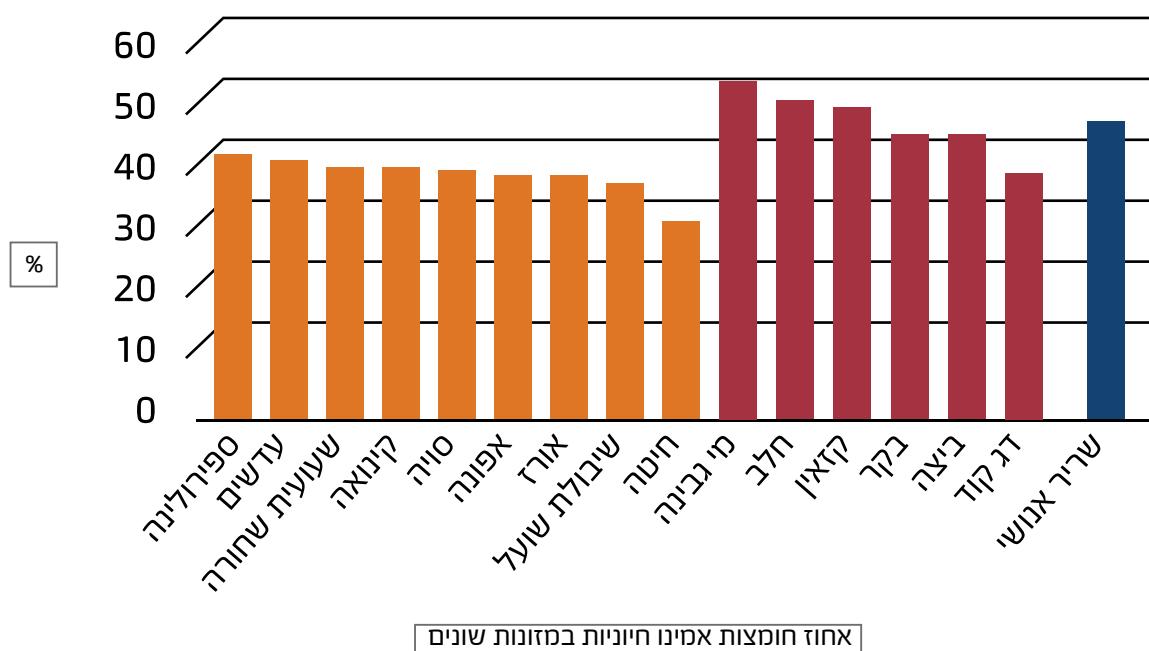
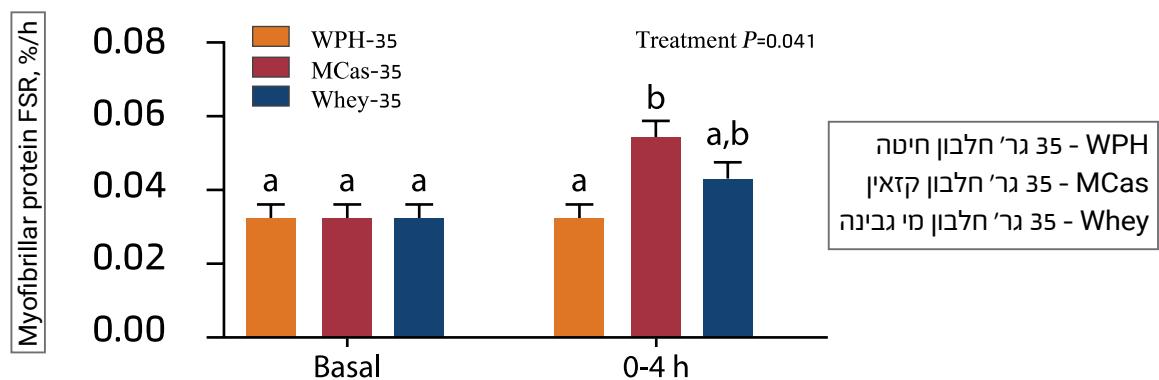
קזאין לפני השינה

במהלך הלילה, קצב פירוק חלבוני הגוף גובר על קצב בנייתם ונוצר מאזן חלבון שלילי בשירים. החלבון הנזכר מיד לפני השינה מתעלן ונוסיג בצוואר יעלה, מעלה את זמינות חומצות האמיין, ובכך מגירה את סינתזה של חלבוני הגוף במהלך הלילה ומספר את מאזן החלבון⁽¹⁰⁾. בעבודות שפורסמו באחרונה (Trommelen ועמיתו 2016, Kinsey ועמיתו 2015), ובחן נעשה שימוש במשקאות עתירים בקזאין, כ-30 דקות לפני השינה ושעתיהם אחורי ארוחת הערב, נמצא כי צריכת חלבון לפני השינה, בקרב גברים בריאם, הוביל לשיפור בבניית חלבוני הגוף במהלך הלילה ולעליה בקצב חילוף החומרים במנוחה⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

טבלה 1: השוואת בין מדד ה-PDCAAS ומדד ה-DIAAS עבור מקורות חלבון שונים (3)

ח"א מגבילה	DIAAS	PDCAAS	
מתוינן + ציסטאין	1.18	1	חלבוני חלב (C)
מתוינן + ציסטאין	1.14	1	חלב 3%
היסטידין	1.13	1	ביצה קשה
ואליין	1.09	1	מי גבינה (I)
טריפטופן	1.08	1	חזיה עוף
מתוינן + ציסטאין	0.9	0.98	חלבוני סוויה (I)
לייזין	0.59	0.62	אורז מבושל
מתוינן + ציסטאין	0.58	0.6	אפונה מבושלת
מתוינן + ציסטאין	0.52	0.56	טופו
לייזין	0.4	0.39	שקדים
לייזין	0.01	0.08	דגני בוקר על בסיס תירס

[C-Concentrate ; I-Isolate]

גרף 1: השוואת חומצות אמינו חיויניות בין חלבונים שונים מן החלב ומן הצומח (4)**גרף 2: הבדלים בסינטזה חלבוני שריר לאחר צריכת סוגי חלבון שונים (7)**

קצב סינטזה חלבוני שריר בצלום (רמה בזאלית) ובסיום ארוחה (0-4 שעות) המכילה 35 גר' חלבון מי גבינה/казיאין/חיטה

תבלה 2: השוואת סוגי חלבון שונים (8)

סוגיה	казיאין	מי גבינה	
חלב מלא?	כן	כן	חלב מלא?
קצב ספיגה	איימי	סמייר	קצב ספיגה
תכולת לאוציאן גרם/ 25 גר' חלבון	2.3	3	תכולת לאוציאן גרם/ 25 גר' חלבון
סך חומצות אמינו חיויניות גרם/ 25 גר' חלבון	11	12.4	סך חומצות אמינו חיויניות גרם/ 25 גר' חלבון
סך BCAA גרם/ 25 גר' חלבון	4.9	5.6	סך BCAA גרם/ 25 גר' חלבון
3.4			

מקורות

1. Jäger R, Kerksick CM, Campbell B, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, Smith-Ryan AE, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017; 14:20.
2. Consultation RFE: Dietary Protein Quality Evaluation in Human Nutrition. FAO Food Nutr Pap. 2011; 92.
3. Phillips SM. Current Concepts and Unresolved Questions in Dietary Protein Requirements and Supplements in Adults. *Front Nutr.* 2017; 4:13.
4. van Vliet S, Burd NA, van Loon LJ. The skeletal muscle anabolic response to plant-versus animal-based protein consumption. *J Nutr.* 2015; 145(9): 1981-1991.
5. Hartman JW, Tang JE, Wilkinson SB, Tarnopolsky MA, Lawrence RL, Fullerton AV, et al. Consumption of fat-free fluid milk after resistance exercise promotes greater lean mass accretion than does consumption of soy or carbohydrate in young, novice, male weightlifters. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):373-81.
6. Gorissen SH, Horstman AM, Franssen R, Crombag JJ, Langer H, Bierau J, van Loon LJ, et al. Ingestion of wheat protein increases in vivo muscle protein synthesis rates in healthy older men in a randomized trial. *J Nutr.* 2016; 146(9), 1651-1659.
7. Phillips S. Protein consumption and resistance exercise: maximizing anabolic potential. *Sports Science Exchange.* 2013; 26 (107), 1-5.
8. Devries MC, Phillips SM. Supplemental protein in support of muscle mass and health: advantage whey. *J Food Sci.* 2015; 80(S1).
9. Morton RW, McGlory C, Phillips SM. Nutritional interventions to augment resistance training-induced skeletal muscle hypertrophy. *Front Physiol.* 2015; 6:245.
10. Trommelen J, van Loon LJ. Pre-Sleep Protein Ingestion to Improve the Skeletal Muscle Adaptive Response to Exercise Training. *Nutrients.* 2016; 8:12.
11. Kinsey AW, Ormsbee MJ. The health impact of nighttime eating: old and new perspectives. *Nutrients.* 2015;7:2648-62.

קשר חיובי בין צריכת מוצר חלב דלי שומן ובין הסיכון למחלת פרקינסון (מחקר עוקבה)

יחס הסיכון למחלות (HR), בהשוואה אלו שרצו לפחות שלוש מנות חלב דלי-שומן בכל יום אל מול אלו שלא צרכו כלל מוצר חלב או, עמד על 1.34. קשר זה נבע מסיכון מוגבר למחלת פרקינסון על- רקע צריכת חלב רזה וחלב דלי-שומן (יחס סיכון של 1.39). התוצאות היו דומות בנשים ובגברים.

בmeta-אנליהזה, סיכון הסיכון היחסי בהשוואה הקטגוריות הקיצונית של צריכת חלב מכל סוג עמד על 1.56 וקשר בין צריכת מוצר חלב יומיית למחלת פרקינסון הפק מובהק סטטיסטית (יחס סיכון של 1.27).

החוקרים מסכימים וכותבים כי הממצאים מעידים על קשר בין צריכת מוצר חלב ובין עלייה מתונה בסיכון למחלת פרקינסון בגברים ובנשים.

Hughes KC, Gao X, Kim IY, Wang M, Weisskopf MG. Intake of dairy foods and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2017 4;89(1): 46-52.

מחקר עוקבה פרוספקטיבי בודק את הקשר בין צריכת מוצר חלב ובין הסיכון למחלת פרקינסון בגברים ובנשים, באמצעות ניתוח נתונים משני מאגרים פרוספקטיביים גדולים, Nurses' Health Study ו-Health Professionals Follow-up Study (80,736 משתתפות) ו-80,736 משתתפים), עם סך כולל של 24-26 שנים מעקב, בהתחלה. שני המהקרים מארצות הברית נערכו באמצעות שאלונים דו-שנתיים שנשלחו בדואר. הערכת צריכה תזונתית התבבסה על שאלוני תזונה חווורים לאורך המעקב.

במהלך המעקב זהו 1,036 מקרים חדשים של מחלת פרקינסון, שזוهو באמצעות השאלונים הרפואיים ואושרו ע"י בחינת התקין הרפואי. החוקרים השלימו גם meta-אנליהזה שכלה את המחקר שלהם עם שלושה מחקרים פרוספקטיביים קודמים אודות צריכת חלב והסיכון למחלת פרקינסון ומהקר אחד להערכת כל צריכת מוצר חלב והסיכון למחלת פרקינסון.

מהנתוצאות עולה כי בעוד שכל צריכת מוצר חלב לא נקשרה באופן מובהק עם הסיכון למחלת פרקינסון במידגם הנוכחי, צריכת מוצר חלב דלי שומן נקשרה עם הסיכון למחלת פרקינסון.



השפעות ביולוגיות מיטיבות של miRNA בתזונת תינוקות

פרופ' שמעון ריף
ד"ר רינה גולן

ה-hsRNA_{mi} בחלב פרה ובחלב אם. ל-hsRNA_{mi} שבודדנו פעילות ביולוגית מיטיבת, כמו לדוגמה 148 miRNA. בשלבים שונים של ההנקה מצאנו ש-hsRNA 148 miRNA עשיר בקלוסטרום, בקרב מיניקות בחודשים הראשונים יותר מאשר בחודשים מאוחרים יותר, והסקנו שה-hsRNA 148 miRNA חיוני יותר להבשתת המעי בשלבים המתקדמים יותר.

מצאנו מעניין נוסף הוא ש-320 miRNA, הקשור להשמנה (מגן מפני השמנה), עשיר בחלב של מיניקות תינוקות בשלבים יותר מימיים פגמים. עובדה זו יכולה להסביר ולענות על חילוקיות את שכיחות היותר של תסמנת מטבולית בהמשך החיים אצל פגמים.

בכך לא סיכמנו את המחקר. בקרוב, יחד עם קבוצות חוקרים מצרפת וגרמניה, נמשיך ונרחיב אותו. בין היתר נבדוק השפעת miRNAs החודרים למעי עם דלקת, ונבדוק את מניעתה וריפוי של הדלקת. ככל כן, נרחיב את הניסויים בנושא השפעת miRNAs על מරקרים של סרטן, על התפשטות סרטן, והשפעה אנטיפרטנית. התרבות והניסיונות הראשונים שלנו מכונים כולם להעשרת התרבותות של תינוקות, על ידי הוספה miRNA לתוכן אקזוזומים, שאמו יודעים להפיק מחלב, שלהם השפעות מיטיבות על בריאות התינוקות.

בעת האחרונה הפתחה תחום הנטרוגנומיק, קרי - השפעות של מרכבי מזון ביואקטיבי והשפעה אפי גנטית. במעבדה שלנו התמקדמנו באפקטים של ויטמין D במחלות כבד. מצאנו אפקט של ויטמין D ממעכב פרוליפרציה של תאים, וכן מಡכא תהליכי פיברוטים. נמצא אללה, שהתגלו הן בתרבית תא כבד והן במודל חייה של יצירת פיברוזיס כבד, תואמים בעבודות רבות שנעשו באחרונה והראו אפקטים אנטי דלקטיבים והגברת התגובה החיסונית במחלות דלקתיות. כן מצאנו טיפול בויטמין D, בתרבית תא אפיותל של השד, מוגבר את ביטויי של ה-hsRNA_{mi} כטוען, דוגמת 148 miRNA, ובז' בד מעלה את חלבוני המטרה שלו.

לסיכום:

hsRNA_{mi} הוא כלי בקרה אפיגנטי חזק בתחום ביולוגיים קרדינליים. מצאנו ש-hsRNA_{mi} אחד יכול לבצע בקרה למספר רב של גנים. כן מצאנו שחלב אם, כמו חלב יונקים אחרים, מכיל miRNAs בעלי פעילות ביולוגית מיטיבת. עוד מצאנו שויטמין D הוא בין המרכיבים הטובים בהפרשת miRNA לחלב. וכן, ניתן כי הוספה ויטמין D לפרט יعلا את hsRNA_{mi} בחלב, ישבור את הבiology שלו ויתרומם לבריאותם של ילדים.

רבה חשיבותן של מערכות הפעלה ובקרה בתהליכים ביולוגיים. מעבר למטען הגנטי שלנו קיימת מערכת בקרה מדיקת מאוד שאחד מרכיבינו פועל באמצעות חליקים קטנים של RNA, RNA, RNA, RNA.

ה-hsRNA_{mi} מורכב מדו סיליל של RNA בגודל 20-22 חומצות גרעין השמורים לכל אורכה של האבולוציה. בניגוד ל-hsDNA, miRNA אינם משתף בתהליך השעתוק של DNA, אלא משמש בקרה ביולוגית לאחר השעתוק. ה-hsRNA_{mi} יכול להתקשר ל-hsRNA ולמנוע שעתוק שלו לחלבון, כך שהוא משתף בקרה של תהליכי ביולוגיים חשובים ומורכבים, כמו פרוליפרציה, דיפרציאציה, אופוטזיס, דלקת ובגינה חיסונית.

hsRNA_{mi} תפקיד חשוב במניעת סרטן, בכך שהוא יכול לעכב גנים אונקוגניים יצרו סרטן אחד, ולעורר סרטן באמצעות דיכוי גנים מעכבי סרטן genes suppressor מאידך. אין פלא אם כך SCC שמדובר בייצור מתקדם יותר, היחס בין miRNA ל-hsRNA גבוהה יותר.

מנגנון הפעולה המדיק אינו ידוע, אך נראה שה-hsAsRNAs נקשרים ל-hsRNA ומעכבים (תרגום שלו) לחלבונים. בדרך זו יש להם השפעה על תהליכי ביולוגיים בסיסיים, כמו דלקת התמיינות התאים, בקרה על חלוקת התאים וسرطان.

hsRNA_{mi} נמצא בכל נזלי הגוף: בדם, בתפליטים דלקתיים וسرطانיים ובנזל זרע. הוא נמצא בכמות גדולה בחלב אם וכן בחלב יונקים, קרי פרה, עד וכו' - אך אינו נמצא כמעט בפורמולות תינוקות (על כך ארכיב בהמשך).

hsRNA_{mi} אינו נמצא בנזלי הגוף בצורה חופשית, אלא בתוך אקזוזומים - וסיקולות שומניות particle nano שתקיון להן על-hsRNA_{mi} מפרק על ידי אנזימים מפרק RNA, כמו RNases, RNAes, RNAse, וכן להעביו מקום למקום. בדרך זו מעבירה האם חומצה, וכן להעביו מקום למקום. בדרך זו מפעילה האם המיניקה לתינוק הינו סיגנלים ביולוגיים חיוביים להבשתת המעי ולפיתוח המערכת החיסונית שלו.

כמו אחרים, גם אנו מצאנו במעבדה שלנו כי חלב אם וחלב פרה עשירים ב-hsAsRNAs מיטיבים לחיזוק המערכת החיסונית ולמניעת דלקות ודלקות אנטי סרטניות. כן מצאנו כי הם מצויים גם בשכבה המינית (מיגבינה) וגם בשכבה השומנית, אך בפורמולותם כאמור כמעט שלא קיימים. הם מצויים בתוך מעתפת קרומית שמגינה עליהם מפרק, ובשל כך הם אינם נהרסים במערכת העיכול.

עוד ראיינו במעבדה כי-hsRNA_{mi} יכול להיכנס לתוך תא מיוני נורמליים וגם לתאים סרטניים, אף להשפיע על מנגנון ביולוגיים תוך תאיים, בעיקר אלה הקשורים לאפיגנטיקה, כמו השפעה על מתילציה. נמצא מעניין נוסף הוא הומולוגיה כמעט מלאה בין הרכבי

מקורות

1. Hoddinott, P., Tappin, D. & Wright, C. Breast feeding. *BMJ* 336, 881–7 (2008).
2. Mayer-Davis, E. J. et al. Breast-Feeding and Type 2 Diabetes in the Youth of Three Ethnic Groups The SEARCH for Diabetes in Youth Case-Control Study. doi:10.2337/dc07
3. Amitay, E. L. et al. Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence. *JAMA Pediatr.* 169, e151025 (2015).
4. Gale, C. et al. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 656–669 (2012).
5. Verhasselt, V. et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat. Med.* 14, 170–175 (2008).
6. Yamamoto, T., Tsubota, Y., Kodama, T., Kageyama-Yahara, N. & Kadokawa, M. Oral Tolerance Induced by Transfer of Food Antigens via Breast Milk of Allergic Mothers Prevents Offspring from Developing Allergic Symptoms in a Mouse Food Allergy Model. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 1–9 (2012).
7. Hata, T. et al. Isolation of bovine milk-derived microvesicles carrying mRNAs and microRNAs. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 396, (2010).
8. Izumi, H. et al. Bovine milk contains microRNA and messenger RNA that are stable under degradative conditions. *J. Dairy Sci.* 95, 4831–41 (2012).
9. Ambros, V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 431, 350–355 (2004).
10. De Guire, V. et al. Designing small multiple-target artificial RNAs. *Nucleic Acids Res.* 38, e140 (2010).
11. Sylvestre, Y. et al. An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop. *J. Biol. Chem.* 282, 2135–43 (2007).
12. Stahlhut Espinosa, C. E. & Slack, F. J. The role of microRNAs in cancer. *Yale J. Biol. Med.* 79, 131–40 (2006).
13. Eis, P. S. et al. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. (2005).
14. Feng, J., Xing, W. & Xie, L. Regulatory Roles of MicroRNAs in Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 17, (2016).
15. Laurent, L. C. MicroRNAs in embryonic stem cells and early embryonic development. *J. Cell. Mol. Med.* 12, 2181–8 (2008).
16. Weber, J. A. et al. The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clin. Chem.* 56, 1733–1741 (2010).
17. Zhou, Q. et al. Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int. J. Biol. Sci.* 8, 118–23 (2012).
18. Kosaka, N., Izumi, H., Sekine, K. & Ochiya, T. microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence* 1, 7 (2010).
19. Na, R. S. et al. Expressional analysis of immune-related miRNAs in breast milk. funpecrp.com.br Genet. Mol. Res. Genet. Mol. Res 14, 11371–11376 (2015).
20. O'Neill, M. J., Bourre, L., Melgar, S. & O'Driscoll, C. M. Intestinal delivery of non-viral gene therapeutics: physiological barriers and preclinical models. *Drug Discov. Today* 16, 203–218 (2011).
21. Chen, X. et al. Identification and characterization of microRNAs in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products. *Cell Res.* 20, 1128–1137 (2010).
22. Lonnerdal, B., Du, X., Liao, Y. & Li, J. Human milk exosomes resist digestion in vitro and are internalized by human intestinal cells. *FASEB J* 29, 121.3- (2015).
23. Wolf, T., Baier, S. R. & Zempleni, J. The Intestinal Transport of Bovine Milk Exosomes Is Mediated by Endocytosis in Human Colon Carcinoma Caco-2 Cells and Rat Small Intestinal IEC-6 Cells. *J. Nutr.* 145, 2201–2206 (2015).
24. Kusuma, R. J. et al. Human vascular endothelial cells transport foreign exosomes from cow's milk by endocytosis. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 310, C800–C807 (2016).
25. Baier, S. R., Nguyen, C., Xie, F., Wood, J. R. & Zempleni, J. MicroRNAs Are Absorbed in Biologically Meaningful Amounts from Nutritionally Relevant Doses of Cow Milk and Affect Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells, HEK-293 Kidney Cell Cultures, and Mouse Livers. *J. Nutr.* 144, 1495–1500 (2014).
26. Long, X.-R., He, Y., Huang, C. & Li, J. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in hepatocellular carcinogenesis. *Int. J. Oncol.* (2014). doi:10.3892/ijo.2014.2373
27. Duursma, A. M., Kedde, M., Schrier, M., le Sage, C. & Agami, R. miR-148 targets human DNMT3b protein coding region. *RNA* 14, 872–7 (2008).
28. Yu, J., Li, Q., Xu, Q., Liu, L. & Jiang, B. MiR-148a inhibits angiogenesis by targeting ERBB3. *J. Biomed. Res.* 25, 170–7 (2011).
29. Li, J., Song, Y., Wang, Y., Luo, J. & Yu, W. MicroRNA-148a suppresses epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ROCK1 in non-small cell lung cancer cells. *Mol. Cell. Biochem.* 380, 277–282 (2013).
30. Alsaweed, M., Hartmann, P. E., Geddes, D. T. & Kakulas, F. MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12, 13981–4020 (2015).
31. Alsaweed, M. et al. Human milk miRNAs primarily originate from the mammary gland resulting in unique miRNA profiles of fractionated milk. *Sci. Rep.* 6, 20680 (2016).
32. Munch, E. M. et al. Transcriptome Profiling of microRNA by Next-Gen Deep Sequencing Reveals Known and Novel miRNA Species in the Lipid Fraction of Human Breast Milk. (2013). doi:10.1371/journal.pone.0050564
33. Arroyo, J. D. et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 5003–8 (2011).
34. Dreiucker, J. & Vetter, W. Fatty acids patterns in camel, moose, cow and human milk as determined with GC/MS after silver ion solid phase extraction. *Food Chem.* 126, 762–771 (2011).
35. Melnik, B. C. et al. Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy? *J. Transl. Med.* 12, 43 (2014).
36. Vickers, K. C., Palmisano, B. T., Shoucri, B. M., Shamburek, R. D. & Remaley, A. T. MicroRNAs are Transported in Plasma and Delivered to Recipient Cells by High-Density Lipoproteins. *Nat. Cell Biol.* 13, 423 (2011).



חלב ומוצריו - האם הם בעלי תפקיד במניעת השמנה והטיפול בה? סקירה במעלה פירמידת ההוכחה המדעית

שרית עטיה | דיאטנית קלינית מועצת החלב

מחקריהם צפויות מראים כי צריכה מוצרי חלב קשורה באופן הפוך למשקל הגוף; השמנה בטנית, מסת שומן; ועם הגיל לעלייה במשקל.

RCT - Randomized Clinical Trials) מראים כי שילוב מוצרי חלב, כחלק מדיאטה מאוזנת מופחתת קלוריות, בקרב אנשים עם עודף משקל, גורם לירידה רבה יותר במשקל; לאיבוד רב יותר של מסת שומן; ולשינוי על מסת גוף רזה - בהשוואה לדיאטה מופחתת קלוריות דלת מוצרי חלב או ללא מוצרי חלב כלל.

מנגנון הפעולה עדין אינו ברור במילואו, אך קיימות השערות לגבי מרכיבים נוספים המצביעים במוצרי החלב. מרבית הזרקורים מופנים לסידן, אף כי משעריהם כי הסידן אינו פועל לבדו.

השמנה היא מחלת כרונית וטופעה כבדת משקל ורחבת טימדים שלא רק פוגעת באיכות החיים, מקצרת אוטם וגורמת ללקות בה, לשלם מחיר חברתי, היא גם מעלה את הסיכון לתחלואה (סוכרת, מחלות לב וכלי דם, יתר לחץ דם, אסטמה, מחלות מפרקים וסוגי סרטן⁽¹⁾).

נתונים מיישרל שהतפרסמו ב-2017, ובמוסדים על סקר בריאות ותזונה (מב"ת), תלמידים כי יותר מחצית האוכלוסייה הבוגרת בישראל מציה בדרגות שונות של עודף משקל (ערך BMI מעל 25) והשמנה (ערך BMI מעל 30)⁽²⁾.

צבר נתוני מטא-אנגליזות - מחקרים קליניים מבוקרים, מחקרי עוקבה וחתק ומחקרים מנוגנים - מדגיש כי צריכה מוצרי חלב, חלק מתזונה מאוזנת, עשויה למלא תפקיד חשוב למניעת השמנה ובטיפול בה.

מחקריו התרבותות מבוקרים ומطا-אנליזות:

מחקריהם תמציתיים רגשיים מטבחם להטיות. כדי לבסס את הקשר, יש צורך במחקריהם מדרגות גבוחות יותר בפירמידת ההוכחה, בעיקר במחקריהם התרבותות שבהם אנו יכולים לשקלל ולנטרל

גורמיים ידועים ובلتוי ידועים שעשויים להשפיע על הקשר. בראש הפירמידה נמצאות מטא-אנליזות וסיקור שמסכימות ומכמתות תוצאות מחקרים קליניים שעומדים במדדי אינט, ואלה מספקים עדות ברמה גבוהה ותומכים בקשר סיבתי.

תוצאות מחקרים קליניים התרבותות מחזקות את הקשרים שנמצאו במחקריהם התמציתיים. סדרת מחקרים קליניים מבוקרים, שפרסם et al Zemel et al מאוניברסיטת טנסי באראה"ב, מראה כי אנשים שבסלו מעדף משקל ומהשנה, וצרכו לפחות שלוש מנופת חלב ליום חלק מדיאטה מזונת מופחתת קלוריות, איבדו משקל רב יותר ושרפו מסת שומן רביה יותר (ביחaud שומן בטני הקשור בסיכון מגבר למלחאה), מ אלה שצרכו את אותה דיאטה עם מעט מוצרי חלב או בלבדיהם. הכללת מוצרי חלב בדיאטה מצמצמת את הפגיעה במסת הגוף רזה בזמן הדיאטה ומביאה לתוצאות טובות יותר, יחסית לתוספי סידן⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

לדוגמה, משתתפי מחקר שקיבלו דיאטה מזונת מופחתת קלוריות (הפחתה של 500 קלוריות ליום מהדרישות האנרגטיות שלהם), הגיעו לאחר 24 שבועות, חולקו לארכאות לשולש קבוצות:

- Low calcium - דיאטה המכילה 400-500 מ"ג סידן מהמזון
- High calcium - דיאטה פלאום תוספי סידן של 800 מ"ג ליום
- High dairy - דיאטה עשירה במוצרי חלב המכילה 1,300 מ"ג סידן ממזון

ירידה במשקל גוף - מטופלים בקבוצת Low calcium איבדו ב ממוצע 6.6 ק"ג (6% ממשקל הגוף); מטופלי קבוצת High calcium איבדו ב ממוצע 8.6 ק"ג (9% ממשקל הגוף); ומטופלי קבוצת-high dairy איבדו ב ממוצע 11.1 ק"ג (11% ממשקל הגוף).

איבוד רकמת שומן - תוצאות דומות התקבלו כשבדקה כמות רקמת השומן שאיבדו אוטם מטופלים: בקבוצות Low calcium וה dairy-high-high איבדו ב ממוצע 11.1 ק"ג (11% ממשקל הגוף) ו-38% בהתקופה, בהשוואה לקבוצת Low calcium.

איבוד שומן בטני - איבוד השומן הבטני עמד על 19% מסך איבוד השומן בקבוצת calcium Low; על 50% בקבוצת High calcium, ועל 66% בקבוצת dairy High.

מחקר זה הוא הראשון המשווה בין השפעת סידן למוצרי חלב להשפעת סידן מטופלים. השערת החוקרים היא כי שילוב ייחודי של סידן למוצרי חלב עם ריכבי התזונה הנוספים שבוי מאייך את המטבוליזם ומשפר את יכולת הגוף לשחרר שומנים⁽¹⁷⁾.

מסת גוף רזה - במחקר קליני נוסף שפרסם et al Zemel, נמצא כי אכילת שלוש מנופת חלב בלבד שומן, חלק מדיאטה מזונת מופחתת קלוריות, צמצמה את איבוד מסת הגוף הרזה בזמן הפחתת משקל, נוספת על האצת הירידה במשקל והגדלת איבוד מסת שומן (תופעת אובדן מסת הגוף הרזה מוכרת אצל אנשים בזמן דיאטה)⁽¹⁸⁾.

במחקר מעוניין נוסף, שבחן שמירה על המשקל הקים, השתתפו 24 אפרו-אמריקנים מבוגרים שמנים, לאחר דיאטה הרזיה במשך 24 שבועות. הנחקרים חולקו לשתי קבוצות: דיאטה עשירה במוצרי חלב ודיאטה דלה במוצרי חלב.

במעלה הפירמידה המחקרית:

מחקרים תמציתיים: צריכת סידן ומוצרי חלב נמצאת ביחס הפוך למסת שומן.

הקשר הפוך בין צריכת סידן למשקל גוף תועד כבר לפני 30 שנים יותר במחקר חתר⁽³⁾, אולם רק בסוף שנות התשעים הוצע מנגנון שכיל להסביר קשר זה⁽⁴⁾. מאז הצברו מחקרים רבים נוספים המראים יחס הפוך בין צריכת סידן ומוצרי חלב למשקל הגוף ולסיכון להשמנה ועליה בסיסת השמן⁽⁴⁻⁹⁾.

לדוגמה, ניתוח שפורסם ב-2017, המבוסס על נתונים לאומיים מאירלנד, הראה יחס הפוך בין צריכת מוצרי חלב להשמנה.UPI ניתוח זה, צריכה גבוהה של מוצרי חלב - יוגורט וחלב נוזלי - קשורה בסיסת שומן; בהיקף מותניים; ביחס ירע-מותניים; ובاخוז שומן לאומיים יותר⁽⁹⁾.

ניתוח נוספים קודם מסקר התזונה האמריקני NHANES, הראה כי צריכת הסידן נמצאת ביחס הפוך לכמות השומן בגוף אצל גברים ונשים (אצל נשים השפעה רבה יותר). הסיכון יחסי למסת שומן גבוה היה הקשור בייתר הסיכון לצריכת הסידן הנמוכה ביותר. הסיכון ירד ככל שעלה כמות הסידן בדיאטה. הסיכון להשמנה היה נמוך ב-84% אצל נשים שצרכו את כמות הסידן הגבוהה ביותר (מדובר במקרה דומה לצריכת סידן ולא מעבר לה)⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

מחקרי עקבה פרוספקטיבים מספקים גם הם חיזוק למידע על השפעת צריכת חלב ומוצרייו על השמנה, ועל העלייה האיטית הבלתי במשקל עם הגיל⁽¹²⁻¹⁴⁾.

במסגרת מטא-אנליזה הכוללת 24 מחקרים עקבה פרוספקטיבים (2016) נמצא כי צריכת מוצרי חלב קשורה בירידת בהשמנה בטנית ובמדיידת מסת שומן בשיעור נמוך יותר. צריכת יוגורט נמצאה קשורה למשקל גוף נמוך יותר; להיקף מותניים קטן יותר; ולסיכון מופחת להשמנה בטנית⁽⁴⁾.

בסקרה נוספת, שהערכה את הקשר בין צריכת שומן למוצרי חלב להשמנה, נמצא במרבית המחקרים (11 מתוך 16) כי תזונה הכוללת מוצרי חלב עתיר שומן קשורה למשקל גוף נמוך יותר⁽¹⁵⁾. במחקר שעקב במשך שלוש שנים ימים אחר סידן 54 נשים, בנות 18 עד 31, נמצא כי צריכה גבוהה יותר של סידן הפחיתה גם את הכמות הכוללת של שומן הגוף, וגם את העלייה האיטית הבלתי במשקל בקבוצת גול זו⁽¹⁶⁾.

בmeta-אנליזה נוספת, שנכללו בה 17 מחקרים הבודקים צריכת מוצרי חלב בין צריכת מוצרי חלב להשמנה.

יחס הסיכויים המשוקלל (רווח סטנדרט 95%) להשמנה עבור הקטגוריה הגבולה ביותר של צריכת מוצרי חלב, לעומת הנמוכה ביותר, היה 0.54 (0.38-0.77) בקרב ילדים; 0.75 (0.69-0.81) בקרב מבוגרים; ו-0.74 (0.68-0.80) בקרב שニアם יחד.

גם צריכת חלב נוזלי נמצאה בקשר הפוך להשמנה. הסיכון להשמנה ירד ב-16% - 0.84 (0.77-0.92) לכל תוספת של 200 גרם חלב ליום⁽⁷⁾.

(Calcitriol). רמה גבוהה של קלציטריול מאייצה פי שלושה כמPUT את כניסה הסידן לתאי השומן. כשריכוז הסידן התרך תאי עליה, מואץ תהיליך הליפוגנזה (יצירת שומן) ומואט תהיליך הליפוליזה (פירוק שומן)^(25-27, 37-38).

השפעות נוספות על גוף האדם נספנות לגביה השפעת הסידן^(28-29, 37-38):

- עלייה ביצור חום (Core temperature) בעקבות עליה בצריכת הסידן, וכחוצאה - עליה בשרפפת קלוריות
- השפעה על סיגת שומן - סידן נקשר לשומן במעיים, מעכ卜 את סיגתו וגורם להפרשתו בזאפה
- השפעה על התיאבן - יתרון כי ציריכת סידן נמוכה בזמן דיאטה מוגבלת קלוריות, מגבירה את התיאבן

לא רק סידן - יתרונות של מוצרי חלב על תוספי סידן

מחקר סקירה שפורסם באחרונה בוחן את מנגנון השפעת מוצרי החלב ומעלה השעות נוספות בדבר רכיבי מזון אחרים בחלב התורמים לויסות משק השומן⁽³²⁾.

ההשערה היא כי השימוש הייחודי של סידן בתוך פרטיצבי התזונה הנוספים בחלב גורם להאצת במטבוליזם ומספר את יכולת הגוף לשחרר שומנים. ברכיבים אלה בלבד אין ממשום הסבר ליתרונו מוצרי החלב, אך מושערים שהם פועלים במקביל לסידן ומחזקים את פעילותו⁽³⁰⁻³¹⁾.

חלבון החלב - נראה כי לחלבוני החלב השפעה על הגברת הרנטה השובע; הקטנת איבוד מסת שריר בזמן ירידת משקל; ושמירה על מסת גוף רזה^(6, 34). יתרון חלבון החלב מייחס לפרקיית חלבון מי הגבינה (Whey) ולמרכיבים פעילים נוספים בפרקציה זו, כמו גם לרכיבי הגבינה יחסית של חומצות אמינן מסווגות⁽³²⁻³³⁾.

חומצות שומן - יתרון כי חלק מהחומצות השומן בחלב (חומצות שומן בינוניות שרשות העיקרי) השפעה על מנגנון השובע וشرפת השומן בגוף⁽³³⁻³⁴⁾.

ישנן עדויות ראשוניות כי להיווצרות חומצות שומן, קצורות שרשות במעי (שומוגבר באמצעות ציריכת מוצרי חלב מותססים), השפעה חיובית על בקרת התיאבן⁽³⁶⁾.

ויטמין D - מחקר קליני מראה כי גם ויטמין D, נוסף על סידן, עשוי להגברת תהיליך שרפת שומן ואפקט תרמי של ארכות בזמן ירידת משקל⁽³⁹⁾.

לקטווז - לקטווז (סוכר החלב) אינדקס גליקמי נמוך שהוכח כמעלה תחושת שובע ותרום לירידה בצריכת הקלוריות, דרך מנגנון שמערב ריכוז סוכר בדם עם תגובה אינסולין⁽⁴⁰⁾.

בתום התקופה נמצא הבדל בהרכב הגוף של משתתפי שתי הקבוצות: הנבדקים בקבוצת הדיאטה העשירה במוצר חלב הראו ירידת גדולה יותר במסת השומן הכללי, בשוכן הבטני ועליה גדולה יותר במסת גוף רזה, בהשוואה לקבוצה שקיבלה דיאטה דלה במוצר חלב. בקבוצה זו נמדד גם לחץ דם נמוך יותר⁽¹⁹⁾.

מטא-אנגליזות

במטא-אנגליזה (2016) שכילה 27 מחקרים קליניים מבוקרים, בקרב 1,200 איש, הסיקו החוקרים כי ציריכת מוצרי חלב מאייצה ירידת משקל ומשנה את הרכב הגוף, בזמן דיאטה הרזיה במשך 16 שבועות, במיוחד בקרב משתמשים שרצו בין שתיים לארכבע מנות חלב ליום או 20-80 גרם חלבון מי גבינה. בהשוואה לקבוצת הביקורת, קבוצת החלב ירידת יותר בממשק (2.1 ק"ג); איבדה מסת שומן הרבה יותר (1.5 ק"ג); ואיבדה פחתה מסת גוף רזה (75%).

מטא-אנגליזה נוספת (2016), של מחקרים קליניים ותცפיתיים, העריכה את ההשפעה של ציריכת יוגurt. במחקרים התוצאות נמצאו כי ציריכת יוגurt קשורה להפחיתה בממשק גוף; ל-BMI נמוך יותר; ולמסת שומן והיקף מותניים קטנים יותר. תוצאות המחוקרים החקלינים חיזקו את תוצאות הփחתה בממשק.

מטא-אנגליזות נוספת, שהתפרסמו בשנים האחרונות, מוכיחות

נתונים אלו ומראות השפעה מיטיבה של ציריכת חלב ומוצרי

בזמן דיאטה מוגבלת קלוריות, המכאיiza ירידת בממשק; ובמקביל

ירידה במסת שומן ובויהקף מוטניים מסיעת לשמור על מסת גוף

רזה. העלתה ציריכת מוצרי חלב ללא דיאטה מוגבלת קלוריות לא

השפעה על משקל הגוף⁽²²⁻²⁴⁾.

מאתורי הקלעים: ניסיון להבנת המנגנון - הגברת פירוק שומן, שימור תהיליך יצור החום בגוף והשפעה על התיאבן

מנגנון השפעה של מוצרי חלב אינו ברור די. בין ההשפעות הקשורות לסידן ולרכיבים בו אקטיביים, המציגים במוצרי החלב, רוחצת זו שלפה לסידן שמקורה במצוון תפקוד חשובבויסות האנרגיה בגוף. שימושו הייחודי בתוך מוצרי חלב משתף במטבוליזם של שומן בתאי השומן ובוישות תהיליך ליפוליזה (פירוק שומן) וליפוגנזה (יצירת שומן).

בתקופות של ציריכת יתר של קלוריות, מקטינה דיאטה עשרה בסידן הצטברות שומן בתאי השומן ואת העלייה בממשק. בתקופות של הגבלת קלוריות (דיאטה לצורך ירידת בממשק), מגבירה דיאטה עשרה בסידן פירוק שומן; משמרת את תהיליך יצור החום בגוף.

ומאייצה את תהיליך ירידת בממשק. בתגובה לדיאטה דלת סידן עולה רמת הקלציטריול (הורמון המօסית את רמת הסידן בדם). הקלציטריול מסייע לסידן רב להיכנס לתאי השומן ולהעלות את הריכוז התוך תא שלו (Ca++). כמות הסידן התוך תא מושפעת את משק השומן. התהיליך מעודד את תהיליך היצור והאחסון של השומן. לעומת זאת, הגדלת ציריכת סידן ממזון מעכבת את יצור ההורמון, ובתגובה לנוכחות כמות פחתה של סידן לתאים. רמה נמוכה של סידן בתאים מאייצה תהיליך פירוק שומן. רמת סידן נמוכה בדיאטה גורמת לעלייה ביצור הקלציטריול



סיכום

תזונה עשירה בסידן שמקורה במוצר חלב עשוי למלא תפקיד חשוב במניעת השמנה ובטיפול בה. נתונים ממחקרים אפידמיולוגיים, קליניים ומעבדתיים מדגשים את יתרון מוצר חלב בזמן דיאטה ואת תורמתם לירידה במסקל. אכילת שלוש עד ארבע מנות חלב ומוצריו ליום, חלק מדיетה מופחתת קלוריות, יعلاה יותר להורד משקל ולשרפָה של מסת שומן (ביחוד שומן בטני החשור כמעלה סיכון למחלות), בהשוואה לקיים קלורי בלבד, עם מעט מוצר חלב או בלעדיהם, ובהתאם לתוספת סידן מתוסף תזונה. צריכת הנקודות המומלצת של סידן, במסגרת צריכת קלוריות מתחילה, עשויה לשיער במנגן ויסות השמן בגוף ובויסות תהליכי הליפוליזה והליופוגנזה. לסידן, שמקורו בחלב, השפעה גדולה יותר על המשקל ועל צבירת שומן בגוף ופירוקו. השפעה זו מיוחסת לחומרים נוספים בחלב הפעילים לחיזוק פעילותו של הסידן.

דרושים מחוקרים נוספים שיבחרו טוב יותר את הקשר בין צריכת מוצר חלב למשקל גוף, כולל סוג מוצר חלב והכמות שלהם. יחד עם זאת, על פי הספורות הקיימת, נראה כי צריכת מוצר חלב עשויה להועיל לאנשים המנסים לשמור על משקל בריא ואף לדחת במסקל.



- ## מקורות
1. World Health Organisation. Obesity and Overweight: Fact Sheet No. 311; World Health Organisation: Geneva, Switzerland, 2015.
 2. HIGHLIGHTS OF HEALTH IN ISRAEL -ISRAEL CENTER FOR DISEASE CONTROL (ICDC) PUBLICATION 371 | MAY 2017. https://www.health.gov.il/publicationsfiles/highlights_of_health_in_israel2016.pdf
 3. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science*. 1984;29;224(4656):1392-8.
 4. Heaney RP & Rafferty K. Preponderance of the evidence: an example from the issue of calcium intake and body composition. *Nutr Rev*. 2009; 67: 32-39.
 5. Van Loan M. The role of dairy foods and dietary calcium in weight management. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28: 120S-129S.
 6. Dougkas A et al. Associations between dairy consumption and body weight a review of the evidence and underlying mechanisms. *Nutr Res Rev*. 2011; 24: 72-95.
 7. 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;26(12):870-882.

8. Crichton GE, Alkerwi A. Whole fat dairy food intake is inversely associated with obesity prevalence: findings from the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study. *Nutr Res.* 2014;34: 936-943.
9. Feeney EL et al. Patterns of dairy food intake, body composition and markers of metabolic health in Ireland: results from the National Adult Nutrition Survey. *Nutr Diabetes.* 2017; 7: e243; doi:10.1038/nutd.2016.54.
10. Zemel . MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J.* 2000;14(9):1132-8.
11. CDC - National Health and Nutrition Examination Survey. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>
12. Louie JC et al. Dairy consumption and overweight and obesity: a systematic review of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2011; 12: e582-e592.
13. Dougkas A et al. Associations between dairy consumption and body weight a review of the evidence and underlying mechanisms. *Nutr Res Rev.* 2011; 24: 72-95.
14. Schwingshackl L et al. Consumption of dairy products in relation to changes in anthropometric variables in adult populations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2016;11:e0157461.
15. Kratz M et al. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 1-24.
16. Lin YC, Lyle RM, McCabe LD, McCabe GP, et al. Dairy calcium is related to changes in body composition during a two-year exercise intervention in young women. *J Am Coll Nutr.* 2000 Nov-Dec;19(6):754-60.
17. Zemel, M.B., W. Thompson, A. Milstead, et al. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res* 2004;12: 582-590.
18. Zemel, M.B., J. Richards, S. Mathis, et al. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab* 2005 Disord. 29: 391-7.
19. Zemel, M.B., J. Richards, A. Milstead, et al. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. *Obes Res.* 2005 ;13(7):1218-25.
20. Stonehouse W et al. 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:E394.
21. Eales J et al. Is consuming yoghurt associated with weight management outcomes? Results from a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:731-746.
22. Abargouei AS et al. Effect of dairy consumption on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes.* 2012; 36: 1485-1493.
23. Chen M et al. Effects of dairy intake on body weight and fat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96: 735-747.
24. Booth AO et al. Effect of increasing dietary calcium through supplements and dairy food on body weight and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials *Br J Nut.* 2015; 114: 1013-1025.
25. Zemel MB et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J.* 2000; 14: 1132-1138.
26. Soares MJ et al. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes Rev.* 2012; 13: 592-602.
27. Gonzalez JT et al. Effect of calcium intake on fat oxidation in adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Obes Rev.* 2012; 13: 848-857.
28. Christensen R et al. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2009; 10: 475-486.
29. Major GC et al. Calcium plus vitamin D supplementation and fat mass loss in female very low-calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Br J Nutr.* 2009; 101: 659-663.
30. Lorenzen JK et al. Effect of dairy calcium or supplementary calcium intake on postprandial fat metabolism, appetite, and subsequent energy intake. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 678–687.
31. Zemel MB, J Am Coll Nutr. 2005 Dec;24(6 Suppl): 537S-46S.
32. Thorning TK et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: current evidence and knowledge gaps. *Am J Clin Nutr* 2017; 105:1-13.
33. McGregor RA & Poppitt SD. Milk protein for improved metabolic health: a review of the evidence. *Nutr Metab.* 2013; 10: 46.
34. Tsuji H et al. Dietary medium chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women. *J Nutr.* 2001; 131: 2853-2859.
35. St-Onge MP & Jones PJ. Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity. *J Nutr.* 2002; 132: 329-332.
36. Byrne CS et al. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes.* 2015; 39: 1331-1338.
37. Dougkas A et al. Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms. *Nutr Res Rev* 2011;24:72-95.
38. Tremblay A and Gilbert JA. Human obesity: is insufficient calcium/dairy intake part of the problem? *J Am Coll Nutr* 2011;30:449S-53S.
39. Teegarden D et al. Calcium and dairy product modulation of lipid utilization and energy expenditure. *Obesity* 2008;16:1566-72.
40. Thomas DE et al. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005105.



הירכota החרום של משק החלב

תא"ל (מייל) יוסי סמבריא

מועצת החלב בchnerה בשנתיים האחרונות סוגיה זו, יחד עם ניתוח הסיכון בתוכומים אחרים, ובאה למסקנה כי מוטלת על הרפנות החובה להציג מים לחיותם. בימים אלה נעשית פעילות

במשרד החקלאות לקבוע זאת בחקיקה ובתקנות הרישוי. על מנת להתמודד עם אתגרים אלה הסדרה מועצת החלב מערר כוונות לאספקת מים לרפנות בתוך שש שעות מקבלת ההוראה. המערך כולל 20 מוכנות, המיעודות ל-20 ליטר מים כ"א, שניתנות להצבה סמוך לרפנות הנזקאות.

אספקת מזון

בתהום אספקת המזון, החשש העיקרי הוא סגירת הנמלים ויצירת הבוא של גרעינים מוחול. לשם כך קיים מאגר חירום של מספוא לעבלי חיים, המאפשר לשישה שבועות הדנה, וזאת על פי תכנית חירום של "מנות קיום" שיעילו לשמר את העדרים לאורץ זמן תוך ייצור חלב ושמירה על האיכות הגנטית שלהם. במצב חירום מופעל מערך תכנון וחולקת מזון שבו שותפים משרד החקלאות, מועצת החלב והספיקים, המסדרים יחד את הקצבות למשקים השונים.

שינוע חלב

שינוע החלב מכלל הספקים אל המחלבות עשוי להיות קשה בשל מכשול במושבם, פגעה בדרכים, אזורים בסיבושים קשים בשל מכשול במושבם, פגעה ביטחוני ועוד. המענה לסיכון אלה מתחפה ביום אלה על ידי יצירת יכולת שינוע חלב טרי בקירור, באמצעות מכליות שיכלות לשות תחליף / תוספת כליל קיבול ברפנות לכמה ימים, על מנת לעبور את תקופת המשבר. במקרה, מועצת החלב, האחראית לויסות החלב במשק, מפעילה תכניות חירום המיעודות לשומר על פעילותן הרכיבה של המחלבות.

במצבי קיצון תפעל מועצת החלב בשני תחומים נוספים: קביעת מוצרי יסוד אחידים לייצור (נקבעו שבעה מוצרים חינוניים שככל המכחלבות יפעלו לאספקתם) ואחדוד / שילוב של קו אספקה לאזרחים בסיכון, כדי לצמצם את תנעوت כל הרכיב המובילים.

אספקה לאזרחי ספר שהתנווה בהם מוגבלת. "מטה החירום" של מועצת החלב, המנהל ומתאמם את הפעולות הנדרשת, פועל יחד עם המשקים החקלאיים, השירותים הווטרנריים הדרושים, אספקת המזון והמים ונציגי המחלבות - לאופטימיזציה ותכלול כלל מרכיבי המשק התלויים זה זהה.

משק החלב בישראל מוגדר משק "חוינו" בשל תרומתו החשובה לשימירה על החוץ הלאומי ורכותו התרבותית. אספקה סדירה של מוצר חלב טריים היא מרכיב חשוב בתחום הביטחון הכלכלי ובכך גם ביצירת "חוון" במצבי חירום ומשבר.

האתגר המרכזית של משק החלב בכלל, ומועצת החלב בפרט, לשומר על רציפות הייצור והספקה, מושפע מהרגשות הרבה של גורמי הייצור לתשומות חיצונית, ביניהם: אספקת מים לבני החיים ומטען בייחון אנרגטי לפועלות רציפה - עקב התלות הרבה בין החוליות בשירותת הייצור וחוסר הסובלנות שלהן לעיכובים ולפגיעה - יחד

עם יכולת אגירה מוגבלת של חלב ניגר ברפנות ובמחלבות. יכולת הייצור תליה באספקה יומיומית של חלב טרי, וזה תליה באספקת מים באיכות גבוהה, במזון טרי, באספקת חשמל וציפה ובמערך שינוע תקין מ-800 רפנות ברחבי הארץ אל המחלבות.

אספקת מים

למחסור במים - גורם בעל רגשות גבוהה ביותר במשק החלב - השפעה מיידית על בעלי החיים בכלל והפרות בפרט. ולפרה הצורכת כ-150 ליטר מים ממוצע ליום, זו בעיה גדולה עוד יותר. משק המים בישראל פגעה מסיבות שונות, ותלו בנסיבותן של מערכות חשמל, תחנות שאיבה, צנרת הולכה, רגשות לזיהומיים ועוד. לצערנו חוות באחרונה כמה הפסכות מים הן כסיבות מלחמתיות והן בשל תקלות, זיהומיים ושריפות. במהלך השריפה הגדולה בכרמל עמדה רפת ניר עציון בפני "שוקת שבורה" במשמעות שורות ארוכות של חרדה ופינוי כמעם ודאי; פגיעה רקטת קסאם בחבל אשכול השביטה את אספקת המים לכמה יישובים, ובכלל עימות עתידי מכוונים אויבנו ל"בטן הרכה" של מערכות החים, על ידי תקיפת מתקנים אסטרטגיים של מים וחשמל והבערת שדות. על כך יש להוסיף את איום רעדת האדמה העוללה לפגוע בכל תשתיות המים, להשבית אරוחות ולפזר צנורות, ובנסיבות אלה, כאשר המכוסר נוגע גם לבני אדם, אין ספק שהרפנות יעדמו.

במצב של חוסר אונים מוחלט בהעדר ארגון מיוחד להן. בהכירה את מגבלותיה הקשה רשות המים על כל "מפעול חיווני", ובתוך כך גם הרפנות, להחזק מלא מים המוסף ל-72 שעות. מעבר לכך תוכל הרשות לספק מים בהוללה, אם יהיו ל"מפעול" כל יכול מתאימים לכך. יש לציין, כי הרשות המקומית אמונה בערך לכך תוכל הרשות לספק מים בהוללה, אם יהיו ל"מפעול" נרכשות למוצבי חירום אלה, רוכשות מכל מים לחולקה לתושבים ואף נרכשות בתכניות חולקה מפורחות ותихת תחנות חלאות. בbatis ספר, אך אין להן עדין מענה מתוכנן למשקי בעלי החיים.

רוח לקיום ורואה לקיימות ברפת

יוסי מלול | י"ר רפואת נטופה וחלב ערבה

פרק כללי

גולמי איכוטי ביותר, שעומד בכל דרישות התקן הישראלי ואף מעבר לכך. **כמפעל מזון ישראלי** - תפעל הרפת לספק את כל צורכי מוצרי החלב לשוק הישראלי בכל ימות השנה, בימי שלום ובימי מלחמה, תעבד את השdotות החקלאיות למספוא לבני החיים, תנצל את תוכרי הלוואי הראוויים ממפעלי התעשייה, מיחזור וטיפול בשפכים ותפעל בנחרצות להגבהת ייטחון המזון של ישראל.

3. **חלב בריא -** תשלב מרכיבים שונים בהזנה ובמשק, לשיפור בריאות החלב הגולמי, גם בעיני אלה שمبرיעים ספקות באשר לתרומותו של החלב לבריאות האדם.
4. כדי להשיג את המטרות הבסיסיות, תפעל הרפת להקפה על התחומים המקבעים ברפת - בריאות, הזנה, טיפול, משק ראי, חילבה נכונה והגיינית, ליווי רפואי צמוד ועוד.
5. הרפת תתמקד בשורה של נושאים, בעלי חשיבות עליונה, לקיומו של מפעל מזון חיוני במדיינה מתקדמת ובין היתר, תעשה שימושים מיוחדים בתחום הקימות:
 - א. לשמר בהקפדה על רוחות בעלי החיים ברפת - גודלים קטנים, שהרי **רוחות הפרה היא הרוחות לרפתן**.
 - ב. לטפח את ההון האנושי ברפת, שהוא הנכס העיקרי והיקר, שיש בענף. תקפיד מאוד על חוקת העבודה והכללים הנלויים שליה, ותרחיב בתחומים רבים נוספים.
 - ג. לטפח בהתמדדה את הרפת וסובכתה - בתוך המבנים ובסרחבי הרפת. הירוק והצבעוני ישלוו במרקאה העיניים. זהו בית לעובדים ולבעלי החיים וראוי שהוא יהיה מטופח ואסתיטי.
 - ד. תקדם מערכות של בטיחות וגיהות למען העובדים ושמירה על בריאותם ובטיחותם.

בעשור האחרון מתגברת המגמה של מודעות ומעורבות הצרכנים לסוגיהם, בעולם וגם בארץ, לא רק בדרישות למוצר החלב כמזון בסיסי, איכוטנו, טעמו ומחירו, אלא גם לתהיליך יצור החלב הגולמי - מיום הלידת העגלת, ובכל תחומי החיים והגידול שלה כפרה ברפת. היצור של היום, ועוד יותר שלמחרה, רוחча לדעת ומצדק, כיצד ייצור את המוצר שהוא אוכל והאם שמרו על כל הכללים הקשורים גם באחזקה בעלי החיים, טיפול העובדים בענף החלב, שטירה על הסביבה, מניעת זיהום ועוד תחומים - **קיימות ברפת בראייה רחבה**. גם הרפთנים, שמחזיקים בעלי החיים ומיצרים את החלב, נמצאים ברמת מודעות, גדלה והולכת, לצרכים שלהם ברפת ועשיהם הרבה למען קיימות ברפת ובתחומים רבים.

הרפת הישראלית היא בין הטובות בעולם ויכולת להוביל, נוסף על מקצוענות בייצור החלב ובאיכותו, גם בתחוםים שימושניים את היצור, יותר ויותר - רפת בת קיימא במובנה הרחב שדואגת לרוחות לרפתן וגם לרואה לקיימות.

המאפיינים הכלליים של רפת בת קיימא במובנה הרחב

הרפת הישראלית צריכה לפעול במגוון נושאים - **כלליים, סביבתיים וחברתיים**, בעלי משמעות לקשר החובי שלה עם חברות ועם הצרכנים והازרכיהם.

1. **כפיעלות כלכלית** - תפעל הרפת להשיא את הערך הכלכלי ברוטו של הענף, למען הבעלים.
2. **כמפעל מזון חיוני** - הרפת תקפיד בהתמדדה, לייצר חלב





עוביים לזרחי עגלות בקורס על ה挫ואר והימנעות מכוויות קור.

מסירים את העולים בשולחות הפרות ונוננים להן חופש פעולה נדול יותר מול האבוס.

מגדילים את זמיונות המים לפרות ויצירת גישה נוחה מאוד למקור המים.

מקטינים, ככל הניתן, את היקף משטחי הבטון למגע רגלי הפרות להגנה עליהם.

פועלים להקטנת כמות האנטיביוטיקה בתקופת היובש למינימום ההכרח.

צינן אינטנסיבי בキー להקלת על הפרות בכל מרחבי השהייה בעונה החמוכה.

ביצוע טיפולו בעתו עמוקים בסנה במועד המתאים לפרות.

ביצוע פעולות חברתיות ואישיות כמו מברשות ליטוף בסככות ומשחקים ביונקייה.

ועוד ועוד ..

- **ה. תפעל לאימוץ טכנולוגיות מתקדמות בכל תחומי הענף ובכל מקום אפשרי וכלכלי, תכניות מערכות רובוטיות חסוכות עבודה.** תפעל לאימוץ טכנולוגיות מתקדמות בכל תחומי הענף ובכל מקום - זה תורם לרוחות הפרות וגם למפעל המזון החינוי - ללא מגע יד אדם, התהיליך יציב וידידותי לפירה.

- **ה. הרפת תפעל, ככל האפשר, ליצור **מערכות עצמאיות** שמקנות על מערכות אזוריות וארציות כגון, טיפול בתוצרי הלואוי במתחם הרפת, **מערכות סולריות על הגגות, ניצולiesel של אנרגיות בתהיליך הייצור, שימוש בתוצרי הלואוי לתועלת החקלאות האזורית, שימוש חוזר במים לשטיפה** ועוד.**

- **ג. לעודד קשרים הדוקים עם הקהילה הרחבה, של בעלי הרפת הקרובים ותעשה מאכמים יזומים לשימור על קשר חיובי גם עם המשקים הרחוקים יותר והជיבור הרחוב.**

- **ח. תשתדל לתקיים מרכז מבקרים במתחם הרפת ובו תארח, בליווי הנהגת הענף, בעלי עניין שונים ואורחים מקשטים בחברה, بما שקרה ברפת החלב.**

... ועוד ..

דוגמאות מהשיטה

בשתי הרפות שאנו מילויים, רפת נתופה בבית רימון וחלב ערבה ביטבתה, פועלים במרכז, בצרות שונות, בכל תחומיים וגם יזמים

צדדים ברוח הערות התרבותיים בתחום רוחות בעלי חיים:

- **נותנים שטח מחיה ראוי לפירה ולעגלת לסיפוק כל צורכי מחיתה, רצוי בסככה "מרחבית".**
- **יונקים מוחזקים בקבוצה ולא כבודדים, לאחר שבוע ראשוני, ובכך מספקים את הצורך הבסיסי לחברה של יונקים בטבע.**

קצת על שתי רפנות חלוצ' אפשריות

רפת חלב ערבה

שותפות מתקופת הרפורמה של הקיבוצים יטבטה ואילו הסמכים לאילת. 575 פרות וכ-600 עגלות שמייצרות יותר מ-8 מיליון ליטר חלב בשנה למחלבת יטבטה.

הרפת - עוקן מרכזי בחים הכלכליים והחברתיים של הקיבוץ - מושקעת מאוד בתחוםים רבים הנוגעים לרוחות בעלי החיים ולנוחות העובדים, ועוד היד נתניה... בשנים האחרונות ביצעוו שורה של צעדים בכיוון זה:

- הסבה מלאה של 4 סככות כוללית למודל מרחבי שכול ביטול המאחזות, מאוררי הליקופטר, הוצאה השקנות ושיפור הגישה של הפרות למים, ועוד.

הכנסת חbens אוטומטי לקיורוב המזון. הכנסת **مبرשות ליטוף** בכל הסככות לרוחות הפרות.

בנייה חצר צימן כפולה שמקלה מאוד על הפרות בקיא, ו מביאה גם לשיפור בריאותן ובתובנה. **בנייה סככה נוספת** נוספת לפרות ולממליטות, והעלאת רוחותן של הפרות.

הקטנה משמעותית של האנטיביוטיקה בתקופות יובלש. **הפסיקת סימוני הכויה** ומעבר ליזהו בקולר צוואר.

טיופח עובדים באמצעות מגוונים, ועוד.

רפת נטופה

ממוקמת בקיבוץ בית רimon והוקמה בשנות השמונים חלק מחזקת ההתיישבות בגליל.

ברפורמה הגדולה של שנות האלפיים קלטה הרפת שני שותפים מהעמקים - גשר ואשdot יעקב איחוד. המשקים השותפים מגליים עניין רב ומעורבות במה שקרה ברפת, תומכים ומגבאים את צוות הנהול במסור, ואף רואים ברכה כלכלית בתחום הרפת. הרפת מצרת 11 מיליון ליטר חלב בשנה, עם כ-3,000 פרות ו-800 עגלות, מרכז מזון עצמאי וצוות עובדים מגוון, מקצועי ומסור.

בעשור האחרון

פעלנו בנחיצות לקידום תשתיות הרפת, כדי לקלוט את הרפות השותפות וגם כדי להתפתח ולהיכן את הרפת לגידול במכסות הצפי ולהעצמת הדרישות המגוונות מהרפთנים. לשם כך:

- **בנייה סככת עגלות** חדשה להקטין ציפויות בתחום.
- **הוקמו שתי סככות מרחביות**, חלק מהALKים של רפנות שכבר התנסו - סככה ארוכה וצרה, אבוע ארוך משני הצדדים, ללא בטונים כלל ולא מוצאות, עם פיתוח סיבתייiron, דרכי בטון מסביב ועוד. כל זאת כדי להבטיח רוחה מיטבית לפרות, פחות עבודה לרפטים ואף זיהום סיבתי של מטרדי ריח וזבובים.
- **הוקמה חצר צימן ייעודית כפולה** להגברת הצימן בקיא, כולל משטחי גומי והגנה מפני השמש.
- **בנייה שליל מקורה לכל אורכו להובלות פרות.**
- **הוקמה מערכת טיפול בזבל**, כולל מפרדה לשפכי המכנון ומשטח בטון ליישוש ופינוי זבל מ孔לטר רב, נקי ויבש, לשדות החקלאים.
- **בנייה יונקיה חדשה** שמעניקה לעובדים וליוניקים תנאים מיטבים ביותר, כולל הקפדה על רוחת היוניקים בשיטת השיכון (קבוצות בחצרות).
- **טיופח עובדים** - מנהל הרפת מודע ומקפיד מאוד על טיפוח העובדים ועל יחסיהם מעולים עטם: הקפדה על חוקת העבודה לפרטיה ואף מעבר לכך,ימי גיבוש, סיורים מקצועיים, ביקורים במשפחות ועוד.
- **טיופח סביבה** - לאורך כל השנים כיסינו בהדרגה ובהתמדה את תשתיות הרפת בדרכי אספלט ובטון, פינות זנוחות נשתלו בניין צבעוני, מגרש חנייה מקורה, דגל ייחודי לרפת, ועוד.

קרן מלגות למחקרים בנושא השפעת חלב ומוצריו על בריאות האדם



מוועצת החלב מכירה בחשיבות המחקר בנושא השפעת חלב ומוצריו על בריאות האדם.

מוועצת החלב מקצת משאבים לקידום הנושא באמצעות קרן מיוחדת המנוהלת על ידי המדען הראשי של משרד הבריאות.

מוועצת החלב מעניקה לחוקרים או קלינאים במחקרים, מלגות בסדר גודל של 170,000 ש"ח כל אחת, לתקופה של עד שנתיים.

הבקשות נדונות בידי ועדת תלויה ובניהולו של המדען הראשי במשרד הבריאות.

בקשות לקרן יש להגיש עד חודש דצמבר בכל שנה.

לפרטים נוספים יש לפנות לד"ר טוביה אברך - tova@milk.org.il