



חלב 'עולה' לנו לראש השפעת צריכת חלב ומוצריו על התפקוד הקוגניטיבי

לימור בן חיים
דיאטנית קלינית, מרכז רפואי תל-אביב

למשקלו ולתפקודו המלאים מגיע מוח האדם בגיל 20, והחל מגיל 50 הוא מתחיל להצטמק בהדרגה. נמצא כי נפח המוח ומשקלו יורדים לאחר גיל ארבעים בשיעור של כ-5% לעשור והקצב עולה עם הגיל, במיוחד מגיל 70. התכווצות החומר האפור, המדווחת לעתים קרובות, יכולה לנבוע ממוות של תאים עצביים. מוצע כי הירידה בנפח החומר העצבי, ולא דווקא במספר התאים, תורמת לשינויים במוח המזדקן. השפעה זו תלויה מין מתרחשת באזורים שונים אצל גברים ונשים. עם הגיל קיימת גם ירידה בחומר הלבן במוח, ושכבת המיאלין מיידרדרת לאחר גיל 40, אפילו בהזדקנות רגילה. הצטמקות זו של המוח ניכרת בעיקר במרכזים העיקריים האחראים על למידה ופעילות מנטלית מורכבת. קיימת ירידה נוספת גם ביעילות התקשורת הבין-עצבית באזורים שונים במוח. מאחר שיעילות התקשורת יכולה לפצות על אובדן הנפח, היא עלולה לגרום לפגיעה מוחית מתקדמת. פגיעה נוספת המתרחשת עם הגיל היא פגיעה בכלי הדם המובילים למוח, ובכך גם בזרם הדם אליו. דלקת כרונית תת קלינית עם הגיל גם היא גורם סיכון לפגיעה בתפקוד המוח, כמו גם למחלות נלוות הפוגעות בתפקוד הקוגניטיבי.

הזדקנות גורמת לשינויים בגודל המוח, בכלי הדם ובקוגניציה. המוח מתכווץ עם הגיל ועובר שינויים בכל הרמות – מהרמה הזעירה המולקולרית ועד זו המבנית - המורפולוגית. שכיחות שבץ מוחי, נגעים בחומר הלבן ודמנציה עולה עם הגיל יחד עם ליקוי בזיכרון ושינויים ברמות הנוירורנסמיטורים וההורמונים. גורמים מגינים המפחיתים את הסיכון למחלות הלב וכלי הדם, כמו פעילות גופנית סדירה, תזונה בריאה, וצריכה מתונה של אלכוהול, עשויים לסייע למוח המזדקן. חיים בריאים הן פיזית והן מנטלית עשויים להיות ההגנה הטובה ביותר נגד שינויים של המוח המזדקן. מהם רכיבי התזונה, המזונות או שיטות התזונה שכדאי לנו 'להכניס לראש' ולאמץ כאורח חיים לבריאות קוגניטיבית ונפשית? מוויטמיני B, חלב, יוגורט ומי גבינה ועד מנהים תיכונית מלווה בין – נסקור את כל מה שעולה לנו לראש ומוכח כתזונה בעלת 'השראה' קוגניטיבית.

על המוח

מוח האדם הבוגר שוקל כ-1.3 ק"ג - כ-2% בלבד ממשקל הגוף. עם זאת, למרות משקלו הקטן יחסית, מנצל מוח האדם כ-20% מצריכת החמצן בגוף, ובמצבים עצימים נדרשים יכול להגיע אף לניצול של כ-50%.

‘תזונת’ המוח

מהיותו איבר פעיל מבחינה אנרגטית - הנדרש לשטף מהיר של רכיבי תזונה ואנרגיה מצד אחד, יחד עם מנגנונים המגינים ומווסתים את מעבר הרכיבים מזרם הדם הכללי אליו מצד אחר - הרי שמחסום-דם-מוח (BBB), ואופן מעבר רכיבי התזונה ממנו אל המוח, הינו מנגנון קריטי להבנה של הזנת המוח.

מחסום-דם-מוח (BBB) הינו מבנה קרומי, המצוי בין מערכת הדם לנוזל המוחי-שדרתי, ומשמש מחסום סלקטיבי עבור מולקולות שונות. מטרתו של מחסום-דם-מוח היא להגן מפני מזהמים ונוגדנים, ולשמור על הרכב נדרש של הנוזל שבו נמצאים הנוירונים. מולקולות קטנות ואילו המסיסות בשומן (חומצות שומן, אתנול, ניקוטין, קפאין) עוברות בקלות בדיפוסיה דרך הממברנה; גלוקוז וכן חומצות אמינו עוברים, באמצעות טרנספורטרים, דרך הממברנה ומולקולות מסיסות במים, כמו ויטמינים, בדיפוסיה חוץ תאית, במרווחים שבין תאי האנדותרל.

מבנה זה אמור לשרת את השחלוף הנדרש של רכיבי תזונה שונים למוח. השחלוף של ויטמיני B השונים במוח יכול להיות גבוה עד פי 100, בהשוואה לזה של הפלסמה. מכאן, שזרימת הדם למוח, גמישות מחסום-דם-מוח וריכוז רכיבי התזונה בנוזל חיוניים כולם להזנת המוח.

רכיבי תזונה ותפקוד המוח

רכיבי התזונה כולם מספקים אנרגיה לתאי המוח (גלוקוז, גופי קטו) ונדרשים לבנייה של ממברנות התאים (חומצות שומן מסועפות ארוכות שרשרת) כמו גם לתפקודים מוחיים רבים.

מיקרונוטריאנטים שונים חיוניים לתפקוד קוגניטיבי ורגשי. מוכרים שלושה מנגנונים בהם מיקרונוטריאנטים משפיעים על התפקוד הקוגניטיבי - שניים מהם ישירים ואחד בלתי ישיר.¹

1. ייצור נוירונסמיטורים

ויטמיני B וכן ויטמין C נדרשים לסינתזה של חומצות אמינו, אמינים ביוגנים, נוירונסמיטורים וסטרואידים. ויטמינים אלה משתתפים באופן ישיר בסינתזה של נוירונסמיטורים שונים, כמו סרוטונין, דופמין, היסטמין, אדרנלין, GABA ועוד, באמצעות מטבוליזם של חומצות אמינו, כגון טירוזין, היסטדין, טריפטופן (טבלה 1). לדוגמה, במערכת העצבים המרכזית (CNS) נדרשים ויטמיני B2, B6, B12, ניקוטינאמיד, פולאט וויטמין C, לצורך מטבוליזם של דופמין ונוראדרנלין. פעילות סינרגטית בין ויטמין C לויטמיני B נדרשת לפירוק של היסטמין וטריפטופן במוח ועוד.

טבלה 1: השפעת ויטמינים מסיסים במים על ייצור נוירונסמיטורים

• Vitamin B ₁ :	→ Glutamic acid	→ GABA (γ-aminobutyric acid)
• Vitamin B ₂ :	→ Tyrosine	→ Noradrenaline → Serotonin → Benzylamine
• Vitamin B ₆ :	→ Glutamic acid	→ GABA
	→ tyrosine	→ Dopamine → Adrenaline → Noradrenaline
	→ Tryptophan	→ 5-Hydroxytryptamine → Serotonin
	→ Histidine	→ Histamine
• Nicotinamide:	→ Tryptophan	→ 5-Hydroxytryptamine → Serotonin
• Vitamin C:	→ Tyrosine	→ Dopamine → Noradrenaline

מקור: Huskisson E et al 2007

חסר בוויטמינים אלה, הן בבעלי חיים והן בבני אדם, קשור לירידה ברמות נוירונסמיטורים ולהפרעות בתפקוד המוח.

2. שינויים בממברנה וברצפטורים של תאי עצב

מטבוליט של תיאמין (ויטמין B1), תיאמין טריפוספט, מצוי באופן בלעדי בממברנה העצבית ומעורב בשמירה על פוטנציאל ההעברה החוץ-ממברנלית. פגיעה בכמות התיאמין באזור זה עלולה לגרום לאובדן מוחלט של פוטנציאל העברה זו.

3. מטבוליזם של אנרגיה

ויטמינים שונים ומגנזיום, הם קופקטורים חיוניים במסלול חמצון הגלוקוז, מעגל הקרבס ושרשרת העברת האלקטרונים. המוח

הוא צרכן אנרגיה משמעותי ובשל כך, לירידה ברמות רכיבים אלה תהיה כבר השפעה מוקדמת על המוח, גם בהשוואה לאיברים אחרים. מיקרונוטריאנטים אחרים - כגון אבץ וסלניום, שהם קופקטורים באנזימים נוגדי חמצון, וכרום המעלה את רגישות פעילות האינסולין - קשורים להגנה על המוח מפני חמצון וכן תנגודת לאינסולין. אפשר לכן לסכם שוויטמינים ומינרלים פועלים במנגנונים שונים הקשורים לתפקוד המוחי (טבלה 2).²

טבלה 2: הקשר בין ויטמינים למנגנונים שונים לסיכון לאלצהיימר או לפתולוגיה של המוח

Vitamins and "Quasi-Vitamins"	Mechanisms associated with Alzheimer's disease risk and/or pathology					
	One-carbon metabolism HCY MMA	DNA oxidation DNA repair DNA synthesis DNA damage	Mitochondrial function, ATP synthesis, Glucose metabolism	Lipid and phospholipid metabolism and/or myelination	Neurotransmitter synthesis and/or synaptogenesis	Amyloidosis and/or Tau phosphorylation
Vitamin A						
Thiamine						
Riboflavin						
Niacin						
Choline						
Pantothenic acid						
Vitamin B-6						
Biotin						
Inositol						
Folate						
Vitamin B-12						
Vitamin C						
Vitamin D						
Vitamin E						
Vitamin K						

FIGURE 4 The 6 metabolic pathways or pathologies associated with Alzheimer disease risk and the various vitamins that are required as cofactors in these pathways or that influence the severity of brain pathology (black cells). HCY, homocysteine; MMA, methylmalonic acid.

מקור: Fenech M et al 2017

לסיכום: למיקרונוטריאנטים שונים - ויטמינים, מינרלים - השפעה חיונית על התפקוד הקוגניטיבי בשל פעילותם באופן ישיר ובאופן בלתי ישיר בשמירה על מבנה תאי העצב (מיטוכונדריה, DNA, ממברנה), על מבנה המוח (מיאלין, עמילואיד), על יצירת נוירורנסמיטורים ועל תפקוד אנדותל כלי דם (הומוציסטאין).

חסרים תזונתיים ותפקוד המוח

לרכיבי התזונה תפקיד מכריע בתפקוד תקין של המוח, בעיקר בגיל המבוגר. נתונים/סקרים של צריכה תזונתית, בקרב אוכלוסיות מבוגרים במדינות מערביות שונות, מאפשרים להעריך את סטטוס הוויטמינים האלה בקבוצות סיכון.³ נתונים מארה"ב של ה-National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), מהשנים 2003-2008 באוכלוסייה מעל גיל 70, מצביעים על צריכה נמוכה של ויטמיני A, C, D ופולאט. בגרמניה, חסרים בצריכה של פולאט וויטמין D היו קריטיים בקרב אוכלוסיית בני 65-80. נמצא כי צריכה של מרבית הוויטמינים, בקרב יותר מ-50% מהקשישים בבית אבות בגרמניה, הייתה מתחת לנדרש בעבורם. נתונים אלה מדגישים את הסיכון התזונתי לחסרים אלו בקרב האוכלוסייה המבוגרת (טבלה 3).

טבלה 3: אחוז צריכת הוויטמינים ביחס להמלצות, בקרב קשישים באוכלוסייה כללית/אשפוז (גרמניה)

Proportion of the population with vitamin intakes below recommended levels in the general population and in the institutionalized older population in Germany

	General [59] (65–80 y)		Institutionalized [51] (>65 y)		Recommendation [185]	
	Men (%)	Women (%)	Men (%)	Women (%)	Men	Women
n	1469	1562	148	606		
Vitamin A	13.2	8.9	47.3	40.3	1 mg RE/d	0.8 mg RE/d
Vitamin D	94.2	97.4	92.6	95.7	5 µg/d*	5 µg/d*
Vitamin E	46.7	47.4	82.4	85.8	12 mg TE/d	11 mg TE/d
Thiamin	20.2	40.4	57.4	82.5	1 mg/d	1 mg/d
Riboflavin	18.5	31.8	50.7	63	1.2 mg/d	1.2 mg/d
Niacin	0.6	2.1	13.8	28.7	13 mg/d	13 mg/d
Vitamin B ₆	11.3	13.9	68.2	68.2	1.4 mg/d	1.2 mg/d
Folate	89.5	90.8	98.6	97	400 µg/d	400 µg/d
Vitamin B ₁₂	9.8	26.3	48	48	3 µg/d	3 µg/d
Vitamin C	30.6	30.0	84.6	84.6	100 mg/d	100 mg/d

RE, retinol equivalent; TE, tocopherol equivalent

* The recommendations for vitamin D have since been increased to 20 µg/d [186].

מקור: Mohajeri et al 2015

מחקרים תצפיתיים שונים מוצאים קשר בין חסרים תזונתיים אלה לסיכון להתפתחות מחלות קוגניטיביות תלויות גיל. מטה אנליזה של שבעה מחקרי מקרה-ביקורת הראתה כי צריכה גבוהה של ויטמין D קשורה בסיכון נמוך להתפתחות אלצהיימר, בקרב נשים מבוגרות, וכי רמות 25 הידרוקסי ויטמין D היו נמוכות יותר במצבים של אלצהיימר, לעומת קבוצת הביקורת. צריכה גבוהה של ויטמין D הייתה קשורה בירידה של 4.35 בסיכון לפתח אלצהיימר. במחקר תצפיתי אמריקני, בקרב 5,092 משתתפים בני 65 שנה, לא נצפה קשר בין צריכה של ויטמיני B להיארעות דמנציה או אלצהיימר, אך יש לעקוב אחר ביו מרקרים נוספים. במחקר שעקב אחר 965 משתתפים, בני 65 ללא דמנציה במשך כ-6 שנים, צריכה גבוהה של פולאט הייתה קשורה לירידה בסיכון לאלצהיימר. במחקר אחר, צריכה גבוהה של פולאט, ויטמין E וויטמין B6 הייתה קשורה גם היא בסיכון נמוך יותר לאלצהיימר. בקרב 830 נבדקים קשישים, המתגוררים בקהילה, נמצאה עלייה בסיכון לפגיעה קוגניטיבית, ברמות סמנים של ויטמין B12 בפלסמה, ברבעון הנמוך ביחס לרבעון העליון.⁴ רמת ההוכחה המחקרית לגבי הקשר בין צריכה נמוכה או רמות לא תקינות בדם של ויטמינים על הסיכון לאלצהיימר ופגיעה קוגניטיבית (טבלה 4), בעיקר ויטמיני B וויטמין E, מצביעה על כך שקיימות הוכחות מספקות לקשר זה.²



טבלה 4: רמת ההוכחה המחקרית לגבי הקשר בין צריכה נמוכה או רמות לא תקינות בדם של ויטמינים לסיכון לאלצהיימר ופגיעה קוגניטיבית

Association with low dietary intake			Vitamins or "Quasi-vitamins"	Association with low blood conc.		
DNA Damage	Brain Pathology	AD Risk Low Cog		AD Risk Low Cog	Brain Pathology	DNA Damage
			Vitamin A			
			Thiamine			
			Riboflavin			
			Niacin			
			Choline			
			Pantothenic acid			
			Vitamin B-6			
			Biotin			
			Inositol			
			Folate			
			Vitamin B-12			
			Vitamin C			
			Vitamin D			
			Vitamin E			
			Vitamin K			

FIGURE 5 An overview of the current level of evidence of the association of low dietary intake or low blood concentration of various vitamins with risk for AD or cognitive dysfunction, brain pathology (e.g., brain atrophy, low glucose metabolism, and amyloid plaques), and DNA damage. Dark gray shading indicates substantial evidence, light gray shading indicates limited evidence, and no shading indicates insufficient or no evidence. AD, Alzheimer disease; Cog, cognitive function; conc., concentration.

מקור: Fenech M et al 2017

לסיכום: מכאן החשיבות של צריכת מזונות, בעלי דחיסות תזונתית, לשמירה על צריכה תקינה של רכיבים חיוניים לתפקוד המוח ולשמירה על סטטוס פיזיולוגי תקין בגוף.

חלב, מוצרי חלב ותפקוד המוח

מחקרים אפידמיולוגיים שונים מצביעים על קשר בין צריכת חלב ומוצרים, כולל יוגורט וגבינות דלות שומן, לירידה בסיכון להידרדרות קוגניטיבית בגיל המבוגר, וכן כגורם התורם למניעת אלצהיימר.

רכיבים המצויים בחלב ומוצרים - הכוללים פפטידים ביואקטיביים, פוליפפטידים עשירים בפרולין, לקטואלבומין, ויטמין B12, ויטמין B3, כמו גם ויטמין D (חלב מועשר), חלבון מי גבינה ופרוביוטיקה - יכולים לפעול בשמירה על תפקוד בריא של המוח במהלך ההזדקנות.

רכיבים אלה יכולים לפעול באופן ישיר על המוח ותפקודו (ויטמין B12, חומצות אמינו - טריפטופן), באופן בלתי ישיר, באמצעות שיפור גורמי סיכון מטבוליים (לחץ דם, תנגודת לאינסולין) והפחתת הסיכון לתחלואה קרדיומטבולית הקשורה בסיכון לפגיעה קוגניטיבית, וכן באמצעות צירים פיזיולוגיים אחרים כמו ציר שריר-מוח (חלבוני מי גבינה) וציר מעי-מוח (פרוביוטיקה - מוצרי חלב מותססים).

ציר שריר-מוח הוא אחד הצירים המעניינים הקושרים בין מסת השריר וכוח השריר ובין תפקוד קוגניטיבי. ממצאים אפידמיולוגיים רבים קושרים בין סרקופניה - מחלה המתארת כשל שריר בשל אובדן מואץ של מסה - לכוח השריר ולפגיעה קוגניטיבית. במטה אנליזה שבדקה 5,994 משתתפים, גילאי 63-83 - שהערכה בהם סרקופניה באמצעות מדידות של DEXA, ביואימפידנס או נוסחאות ונעשתה הערכה קוגניטיבית באמצעות שאלונים מתוקפים - נמצא כי יחס הסיכויים (OR) לפגיעה קוגניטיבית עולה

פי 2,245, בהשוואה למשתתפים שאינם סרקופנים.⁵

המנגנון המשוער להשפעה של ציר זה על המוח קשורה להשפעת השריר על שחרור מיוקינים, שהם פפטידים קצרים, המשתחררים כתגובה להתכווצות או פעילות שרירים. קולטנים למיוקינים אלה מצויים ברקמות שונות, כולל במוח - שם יש להם תפקודים מגוונים הקשורים בהתחדשות הרקמות ותיקון, בעידוד מערכת החיסון, בהפחתת דלקת, ברגולציה של התמיינות תאים ובניורוגנזיס.

פעילות גופנית וצריכה של חלבונים (כמותית/איכותית) הם גירויים אנבוליים הידועים בהשפעתם על סינתזת החלבונים בשריר ושחרור מיוקינים.

חלבונים שונים נבדקו ביעילות השפעתם האנבולית על סינתזה של חלבון בשריר, כתגובה לצריכה. חלבוני מי גבינה ידועים כחלבונים יעילים ביותר בהשריית תגובה אנבולית בשריר, הן בקרב צעירים והן בקרב קשישים.

במחקר קליני אקראי כפול סמיות מוצלב, בקרב 23 נבדקים, נבדקה השפעה של מתן דיאטה בתוספת משקה המבוסס על חלבוני מי גבינה מבודד (איזולט - עשיר בטריפטופן), לעומת דיאטה זהה בתוספת משקה מבוסס על חלבון קזאינט, על היחס בפלסמה של רמות טריפטופן לחומצות אמינו ניטרליות (Trp-LNAA ratio) וכן לתפקוד קוגניטיבי (מיפוי משימות זיכרון, זמן תגובה, כמות שגיאות ביצוע). זמן התגובה היה קצר יותר בקרב הקבוצה שצרכה את המשקה המבוסס על חלבון מי הגבינה המבודד, בהשוואה למשקה הביקורת.⁶ (P = 0.019)

כאמור, מחקרים אפידמיולוגיים תצפיתיים שונים בקרב אוכלוסיות מגוונות (גיל/אתניות/מין) בדקו קשר של צריכת חלב ומוצריו (חלב/מוצרי חלב ניגרים/מוצרי חלב שמנים-רזים/יוגורט) על התפקוד הקוגניטיבי והסיכון לדמנציה ולאלצהיימר. מתוקף היותם שונים במשתנים מדגימים ממצאי מחקרים אלה תוצאות שונות, חלקן סותרות קשר זה (טבלה 5).

טבלה 5: סיכום תוצאות ממצאים אפידמיולוגיים באוכלוסיות שונות - צריכת חלב ומוצריו ותפקוד קוגניטיבי

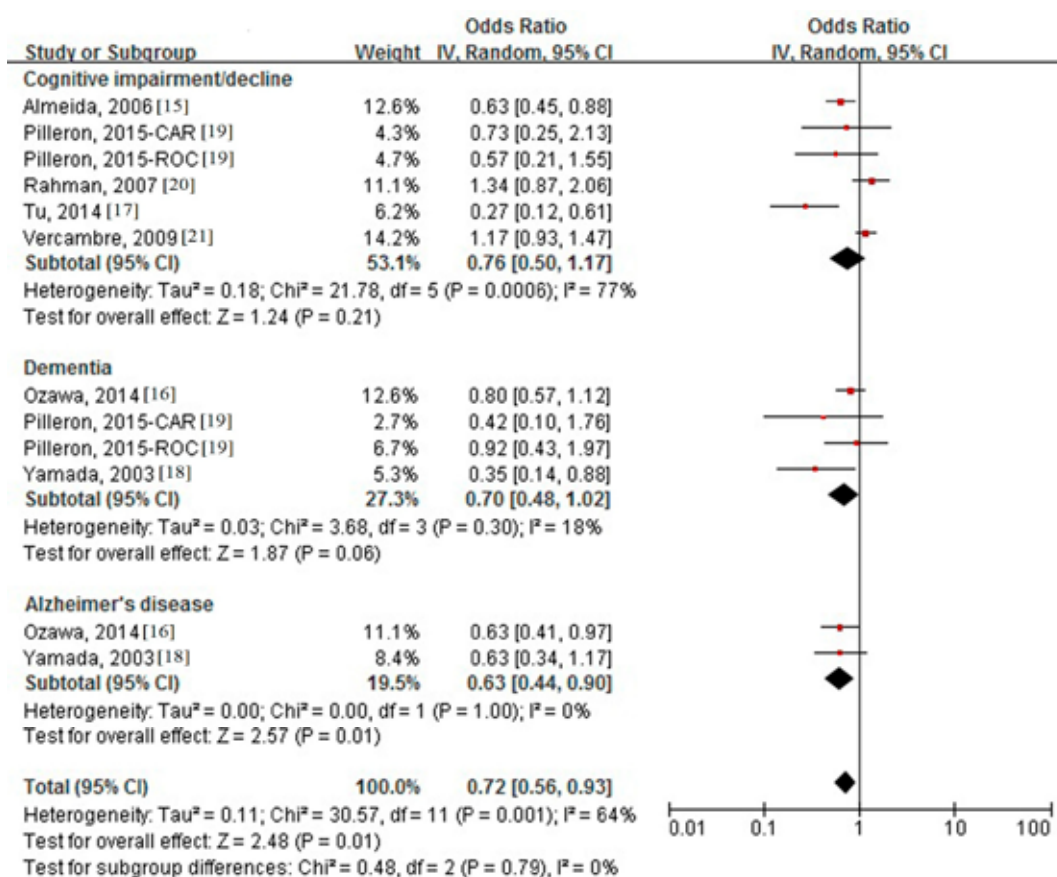
מקור	אוכלוסייה	מטרת המחקר	ממצאים
British Journal of Nutrition (2013), 109, 1135-1142	ארה"ב - 2059 משתתפים National Health and Nutrition Examination Surveys (1988-94 (and 1999-2002	צריכת מוצרי חלב ותפקוד קוגניטיבי	חלב - אין קשר גבינה - קשר חיובי לתפקוד קוגניטיבי סך מנות חלב - קשר חיובי לתפקוד קוגניטיבי
Int Dairy J. 2012 January 1; 22(1): 15-23	Maine-Syracuse Longitudinal Study 972 נבדקים	צריכת מוצרי חלב ותפקוד קוגניטיבי	צריכה קבועה של מוצרי חלב קשורה בתפקוד קוגניטיבי טוב יותר
Adv Nutr 2019;10:S105-S119	סקירה סיסטמית	חלב ומוצרי חלב סיכון לשבריריות, סרקופניה ותפקוד קוגניטיבי	בנשים צריכה של גלידה וקינוחים על בסיס חלב קשורה להתדרדרות קוגניטיבית
J Nutr Health Aging Volume 20, Number 2, 2016	צרפת עוקבה - 3076 משתתפים SU.VI.MAX	צריכת מוצרי חלב ותפקוד קוגניטיבי	צריכת מוצרי חלב לא קשורה לתפקוד קוגניטיבי
Lee et al. Nutrition Journal ((2018	מטה אנליזה	צריכת חלב ומוצריו במבוגרים ותפקוד קוגניטיבי	לא נתן להסיק מסקנות
Nutrients 2020, 12, 468	הולנד 619 קשישים B-PROOF Study	סוגי מוצרי חלב שונים ותפקוד קוגניטיבי	חלב רזה, רויין, מוצרי חלב מותססים קשורים בביצועים תפקודיים טובים יותר
Mol. Nutr. Food Res. 2021	Predimed Plus Trial ספרד - 6744 משתתפים	חלב ומוצרי חלב ופגיעה קוגניטיבית (mini menatl)	צריכה גבוהה יכולה להיות קשורה בירידה קוגניטיבית רבה יותר צריכה של חלב מלא קשורה בפחות ירידה קוגניטיבית

מחקר מעניין מיפן בדק השפעה של צריכת מוצרי חלב וזיכרון לטווח קצר בקרב זוגות תאומים (78 גברים, 278 נשים) בגילאי 78-20. אנליזה של כל הנתונים הראתה שצריכת חלב ומוצרי קשורה משמעותית לזיכרון קצר טווח טוב יותר בקרב גברים. תוצאות השוואה בין זוגות תאומים זהים (מונוגזוגיטים) לתאומים לא זהים (דיזוגיטים) הראו גם היא קשר משמעותי בין צריכת מוצרי חלב לזיכרון קצר טווח בגברים. מהמחקר עולה כי צריכת מוצרי חלב יכולה למנוע ירידה בתפקוד קוגניטיבי בקרב גברים, ללא קשר לגנטיקה או גורמים סביבתיים.⁷

מטה אנליזה שהתפרסמה בשנת 2016 אספה נתונים של מחקרים תצפיתיים שבדקו את הקשר בין צריכת מוצרי חלב ויחס הסיכוי (OR) למצבים קוגניטיביים שונים: ירידה קוגניטיבית, דמנציה ואלצהיימר.⁸ נמצאה נטייה, לא בעלת משמעות סטטיסטית, ביחס להפחתת הסיכון בין פגיעה קוגניטיבית ודמנציה לצריכת חלב ומוצרי. נמצא כי צריכת חלב ומוצרי הקטינה משמעותית את יחס הסיכוי (OR - 0.63) לאלצהיימר, ביחס של 0.72 (0.56,0.9). צריכת מוצרי חלב הקטינה ב-28% את הסיכוי לפגיעות קוגניטיבית, לעומת אי צריכה (תרשים 1).

בבדיקה של מוצרי החלב נמצאה השפעה מגינה יותר לחלב ניגר על פני מוצרי חלב אחרים (גבינות שמנות/גלידות/חמאה).

תרשים 1: מטה אנליזה – יחס הסיכוי (OR) לפגיעות קוגניטיבית/דמנציה/אלצהיימר וצריכת חלב ומוצרי



לסיכום: חלב הינו מזון מורכב המכיל מגוון של רכיבים תזונתיים וביואקטיבים שלהם מגוון השפעות ישירות ובלתי ישירות על התפקוד הקוגניטיבי:

מקור טבעי/מועשר בוויטמינים ובמינרלים החיוניים לתפקוד הקוגניטיבי (ויטמין B12, ויטמין D, ניאצין ועוד)

מקור לחלבון בעל ערך ביולוגי גבוה – בעל השפעה על מסת השריר וכוח השריר

מקור לטריפטופן (ניורטרנסמיטור - סרוטונין)

בעל השפעה על המיקרוביוטה (מוצרי חלב מותססים)

השפעה על גורמי סיכון קרדיו-מטבוליים (לחץ דם, תנגודת לאינסולין)

מחקרים תצפיתיים מכוונים לקשר בין צריכת חלב ומוצרי לשמירה על תפקוד קוגניטיבי. יחד עם זאת ישנו קושי ללמוד על מהות הקשר ועל האוכלוסייה המושפעת, כמו גם על סוג מוצרי החלב וכמותם.

שיטות תזונה מוכחות לשימור הקוגניציה - מה MIND במעבדה ועד חופי הים התיכון

מניעה אפשרית של פגיעה קוגניטיבית יכולה להיעשות באמצעות הקלה על עומס גורמי הסיכון מצד אחד וחיזוק החוסן מפני פגיעות מצד אחר.

אורחות חיים המשלבים תזונה ופעילות גופנית, כמו גם ניהול מתח ולחצים, נחקרים במניעה של מחלות שונות כמו גם במניעה של פגיעה ותחלואה קוגניטיבית.

תזונה ים תיכונית, העשירה בירקות, פירות וקטניות, שמן זית, אגוזים ודגים, נמצאה קשורה בהפחתת הסיכון לפגיעות קוגניטיבית. מטה אנליזה שכללה 34,168 נבדקים מצאה שציון גבוה להיענות לתזונה ים תיכונית קשור בהפחתת היארעות פיתוח הפרעות קוגניטיביות

(0.70, 0.90) (RR 0.79, 95% CI 0.70, 0.90). מחקר שביצע בדיקות MRI מצא שהיענות לתזונה ים תיכונית קשורה לצפיפות קורטיקלית גבוהה יותר, הקשורה בהקטנת הסיכון לפגיעה קוגניטיבית.

המנגנונים המשוערים קשורים בדחיסות תזונתית גבוהה של רכיבי תזונה, נוגדי חמצון ופיטוכימיקלים, יחס חומצות שומן אומגה 3 ל-6 נמוך יותר, בסיבים תזונתיים וברכיבים ביואקטיביים שונים שהם בעלי השפעה נוגדת דלקת, חמצון קרישה ועוד, יחד עם ההשפעה הידועה של תזונה זו על הפחתת תחלואה קרדיומטבולית (השמנה, סוכרת, מחלות לב וכלי דם) שהיא כשלעצמה גורם סיכון משמעותי לפגיעות קוגניטיביות.

דיאטת MIND - שפותחה כתזונה היברדית, כלומר, שילוב בין תזונה ים תיכונית ודיאטת DASH למניעת ניוון/התדרדרות עצבית - היא בריאה למוח ומתמקדת בקבוצות מזון שיכולות להגביר את 'כוח המוח' ולהגן עליו מפני מחלות/מצבי פגיעה קוגניטיביים תלויי גיל.

תזונת ה-MIND מבוססת על עידוד צריכה של דגנים מלאים, קטניות, ירקות ירוקים, פירות יער, אגוזים, חלבונים רזים כמו עוף, דגים שמנים כמקור לאומגה 3 ויין. התזונה כוללת המלצות לצריכה מינימלית של בשר אדום, מזון שמן מהיר/מטוגן, חמאה/מרגרינה, סוכרים וממתקים.

לסיכום: גורמי תזונה, מזונות ושיטות תזונה, קשורים בהפחתת הסיכון לירידה תלוית גיל בתפקוד הקוגניטיבי ובסיכון לדמנציה ואלצהיימר. ממצאים תצפיתיים מכוונים אותנו להערכת ההשפעה של כל אחד מהמרכיבים התזונתיים האלה, כדי לגבש הבנה לגבי התזונה הנדרשת לשימור תפקוד חשוב זה (תרשים 2).

תרשים 2: גורמים תזונתיים הקשורים בהפחתת הסיכון היחסי לדמנציה

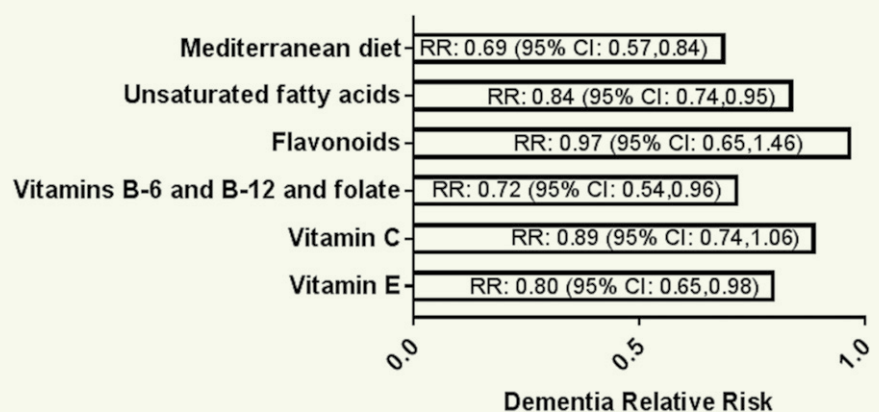


FIGURE 2 Results of a meta-analysis of 43 prospective cohort studies showing dietary factors associated with a reduced RR for dementia (119). The numbers in brackets in the figure are the 95% CIs. Data were adapted from reference 119 with permission.

מקור: Fenech M et al 2017

מזון ותזונה משפיעים על תפקוד המוח במגוון מנגנונים:

- מקור ישיר לרכיבי אנרגיה, חומצות אמינו, ויטמינים ומינרלים הנדרשים לפעילות המוח, לייצור נוירורנסמיטורים, ועוד
- השפעה מטבולית – הורמונלית, באמצעות ציר מעי-מוח
- השפעה נוירורופית, באמצעות הורמוני המעי
- השפעה אימונית ודלקתית, באמצעות המיקרוביוטה, ציר מעי-מוח
- השפעה דלקתית ופלטית, באמצעות ציר שריר-מוח

יש לצרוך מגוון של מזונות בעלי דחיסות תזונתית שיספקו את ההמלצות לרכיבים חיוניים למוח וימנעו חסרים בוויטמינים ומינרלים.

חלב הינו מזון מורכב בעל דחיסות תזונתית גבוהה המשמש מקור למגוון רכיבים 'תורמי מוח': ויטמין D, ויטמין B12, טריפטופן ופפטידים נוירואקטיביים. לחלב השפעה על המיקרוביוטה, בריאות השריר, לחץ הדם והמשקל, המעורבים כולם בהשפעה על התפקוד הקוגניטיבי.

ממצאי מחקרים אפידמיולוגיים, לגבי הקשר בין צריכת חלב ומוצריו, אינם אחידים (אוכלוסייה, סוג המזונות, מדדים תפקודיים), אך ממרביתם אפשר להסיק כי יש קשר חיובי בין צריכת חלב ומוצריו לתפקוד קוגניטיבי, כתלות בסוג המוצר/האוכלוסייה/המצב הקוגניטיבי (דמנציה/אלצהיימר).

יש לעודד את האוכלוסייה, בדגש האוכלוסייה המתבגרת, להתייחס בתזונה גם לצרכים של המוח במטרה לשמור על תפקוד קוגניטיבי מיטבי. המלצות תזונתיות אלה מתבססות על תזונה ים תיכונית, תוך התאמה אישית לגורמי סיכון נוספים, אורחות חיים ותרבות, תוך שמירה על הנאת אכילה.

קשר בין צריכת סידן ממקורות שונים לבין סטטוס שומני הדם באוכלוסייה המבוגרת

צריכת סידן מספקת מהווה אבן יסוד במניעת אוסטיאופורוזיס. ישנם אנשים מבוגרים שמגבילים את צריכת חלב ומוצריו שהם מקור סידן עיקרי בתזונה, בשל תכולת שומן רווי והשפעתו השלילית על פרופיל השומנים בדם.

מחקר זה חקר את הקשר בין צריכת סידן ממקורות שונים לבין פרופיל שומני הדם של קשישים עצמאיים המתגוררים בקהילה (n=717). צריכת הסידן בתזונה הוערכה במספר נקודות זמן באמצעות שאלון תדירות מזון מאומת (FFQ) כמו כן תועד שימוש בתוספי סידן. שומנים הדם סווגו כמשתנים קטגוריאליים כדי להבחין בין משתתפים עם רמות נורמליות וכאלו שרמת השומנים בדם לא תקינות.

- נמצא כי הגדלת צריכת הסידן הכוללת הייתה קשורה בסיכון נמוך יותר לסבול מרמת כולסטרול כללית בדם גבוהה (p=0.038), רמת טריגליצרידים גבוהה (p=0.007), ורמת כולסטרול HDL נמוך (p=0.010).
 - צריכת סידן ממוצרי חלב באופן כללי (p=0.031), מחלב נוזלי (p=0.044), קינוחים על בסיס חלב (p=0.039), מוצרי חלב דלי שומן (p=0.022) ומוצרי חלב לא מותססים (p=0.005), היו קשורים בסיכון נמוך יותר לרמת כולסטרול כללית גבוהה בדם.
 - צריכת סידן גדולה יותר ממוצרי חלב (p=0.020), חלב (p=0.020) ומוצרי חלב לא מותססים (p=0.027) הייתה קשורה לסיכון נמוך יותר להיפר-טריגליצרידמיה.
 - לא נצפה קשר בין צריכת סידן ממקורות שאינם מוצרי חלב, גבינות או מוצרי חלב עתירי שומן ופרופיל השומנים בדם.
 - הגדלת צריכת סידן באמצעות תוספי מזון הייתה קשורה בסיכון נמוך יותר להיפר-טריגליצרידמיה ו-HDL-כולסטרול נמוך (p=0.001), רק לפני תיקון.
- לדברי החוקרים תוצאות אלו מצביעות שצריכת סידן גבוהה יותר ממקורות תזונתיים או תוספי מזון משפיעה לרעה על שומנים בדם בקשישים, בעוד שצריכת מוצרי חלב בכלל, ומוצרי חלב דלי שומן בפרט הם מקורות סידן חשובים שעשויים להשפיע לטובה על פרופיל שומני הדם בקשישים.

Papageorgiou M, Merminod F, Ferrari S, Rizzoli R, Biver E. Associations of Calcium Intake and Calcium from Various Sources with Blood Lipids in a Population of Older Women and Men with High Calcium Intake. *Nutrients*. 2022 Mar 21;14(6):1314.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35334971/>

1. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance. *J Int Med Res*. 2007 Jan-Feb;35(1):1-19.
2. Fenech M. Vitamins Associated with Brain Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease: Biomarkers, Epidemiological and Experimental Evidence, Plausible Mechanisms, and Knowledge Gaps. *Adv Nutr*. 2017 Nov 15;8(6):958-970.
3. M. H. Mohajeri et al. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition* 31 (2015) 261–275.
4. A David Smith, Helga Refsum, Vitamin B-12 and cognition in the elderly, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 89, Issue 2, February 2009, Pages 707S–711S.
5. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Dec 1;17(12):1164.e7-1164.e15.
6. C Rob Markus, Berend Olivier, Edward HF de Haan, Whey protein rich in α -lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 75, Issue 6, June 2002, Pages 1051–1056.
7. Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C; Osaka Twin Research Group, Hayakawa K. Association between intake of dairy products and short-term memory with and without adjustment for genetic and family environmental factors: A twin study. *Clin Nutr*. 2016 Apr;35(2):507-513.
8. Wu L, Sun D. Meta-Analysis of Milk Consumption and the Risk of Cognitive Disorders. *Nutrients*. 2016; 8(12):824.

צריכת חלב משפרת את ריכוז נוגדי החמצון במוח (גלוטתיון) אצל מבוגרים: מחקר התערבות מבוקר אקראי

חוקרים מאוניברסיטת קנזס מצאו כי אנשים מבוגרים ששותים שלוש כוסות חלב ביום יכולים להגביר את רמת הגלוטתיון במוחם.

גלוטתיון (GSH- glutathione) הוא נוגד חמצון רב עוצמה בעל תפקיד מפתח במנגנון ההגנה של הגוף מפני עקה חמצונית, ירידה בתפקוד ומחלות הקשורות להזדקנות.

מחקר תצפיתי קודם של צוות החוקרים מצא קשר חיובי בין ריכוז GSH במוח וצריכת מוצרי חלב, במיוחד חלב נוזלי ($p < 0.001$), במבוגרים.

מחקר קליני התערבותי זה תוכנן במטרה לחקור האם צריכת חלב בקרב אנשים עם צריכת חלב נמוכה משפרת את ריכוזי ה-GSH במוח.

במחקר שנערך במשך 3 חודשים, 73 מבוגרים (בגילאי 60-89 שנים) עם צריכת חלב נמוכה (≥ 1.5 מנות ליום) חולקו אקראית לקבוצת ההתערבות שקבלו אספקה שבועית של חלב 1% שומן והתבקשו לצרוך 3 כוסות חלב ביום, או לקבוצת ביקורת בה המשתתפים המשיכו בצריכה הרגילה של מוצרי חלב ≥ 1.5 מנות ליום (> 1 כוס חלב ליום).

ריכוזי GSH במוח נמדדו באזור ה-fronto-parietal באמצעות טכניקת ההדמיה ייחודית בנקודת פתיחת המחקר ובתום 3 חודשים.

תוצאות המחקר:

66 מתוך 73 משתתפים, (49 בקבוצת ההתערבות ו-17 ביקורת) השלימו את המחקר. בהשוואה בין נקודת הפחיתה לתום המחקר:

צריכת החלב בקבוצת ההתערבות עלתה מ-0.2 כוסות ליום ל-3.0 כוסות ליום ($p < 0.001$), בעוד ששבצריכת החלב בקבוצת הביקורת לא נמדד שינוי לאורך כל משך המחקר (0.4 כוסות ליום).

בקבוצת ההתערבות נמדדה עליה בריכוזי ה-GSH במוח ב-7.4% ($p < 0.001$) בפריאטלי ו-4.7% ($p = 0.003$) באזורים פרונטו-פריאטליים, ועליה של 4.6% ($p < 0.001$) בריכוז הכללי במוח.

בקבוצת הביקורת לא נמצאו שינויים בריכוז ה-GSH בין תחילת המחקר לסופו.

מסקנת החוקרים הייתה כי מחקר זה מספק ראיות לכך שחלב משמש כמקור תזונתי טוב להגברת ו/או לשחזור ריכוזי GSH במוח אצל מבוגרים. זיהוי מקורות תזונתיים המשפרים בעילות את הגנת נוגדי החמצון והגנה עצבית יכול להוביל לפיתוח אסטרטגיות חדשות לקידום בריאות המוח באוכלוסייה המזדקנת.

Choi IY, Taylor M, Lee P, Alhayek SA, Bechetel M, Hamilton-Reeves J, Spaeth K, Adany P, Sullivan D. Milk Intake Enhances Cerebral Antioxidant (Glutathione) Concentration in Older Adults: A Randomized Controlled Intervention Study. *Curr Dev Nutr*. 2021 Jun 7;5(Suppl 2):900

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.811650/full>