

המלצות תזונתיות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות

נכתב על-ידי:

ד"ר מיכל גילאון קרן
ד"ר נוהא זיידאן-יונס
ד"ר סיגל טפר
פרופ' שירה זלבר-שגיא
ד"ר טלי סיני
ד"ר נעמי פליס-איסקוב
ד"ר ורד קאופמן-שריקי
מר גיא שלמון, M.Sc
ד"ר שירי שרף-דגן
מג"ר רונית מינקוב
פרופ' צופיה איש שלום

ד"ר סיגל אילת-אדר - יו"ר
פרופ' יעקב הנקין
פרופ' אורי גולדבורט
ד"ר יצחק גביזון
פרופ' חיים יוספי
ד"ר נסטור ליפובצקי
פרופ' איריס שי
פרופ' מיכאל שכטר
פרופ' רונית אנדוולט
ד"ר אסף בוך
ד"ר מורן בלייכפלד-מגנאזי

בשם:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל
עמותת עתיד - עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל
משרד הבריאות

אפריל 2021

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

(עידכון מאפריל 2011, 2015)

מחברי המסמך:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל:

המכללה האקדמית בוינגייט; החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א	ד"ר סיגל אילת-אדר - יו"ר [*]
המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי סורוקה, אוניברסיטת בן גוריון בנגב	פרופ' יעקב הנקין (לפי סדר א-ב):
החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א; המכון לחקר הלב ע"ש נויפלד, תל השומר ואוניברסיטת תל אביב	פרופ' אורי גולדבורט
המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי סורוקה, אוניברסיטת בן גוריון בנגב	ד"ר יצחק גביזון
המרכז הרפואי האוניברסיטאי, ברזילי, אשקלון, אוניברסיטת בן גוריון בנגב	פרופ' חיים יוספי
מכבי שירותי בריאות	ד"ר נסטור ליפובצקי [*]
הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון; בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת הרווארד	פרופ' איריס שי [*]
מרכז הלב ע"ש לבייב, מרכז רפואי ע"ש שיבא, תל השומר הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א	פרופ' מיכאל שכטר

[*] שיוך משותף לאיגוד הקרדיולוגי ולעמותת עתיד

משרד הבריאות

האגף לתזונה משרד הבריאות; בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה	פרופ' רונית אנדוולט
אחראית מחלקת מחקר באגף התזונה במשרד הבריאות	ד"ר מורן בלייכפלד - מגנאזי

עמותת התזונאים והדיאטנים בישראל (עתיד)

	(לפי סדר א-ב):
המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת, מטבוליזם ולחץ דם. המרכז הרפואי תל אביב איכילוב	ד"ר אסף בוך
המכון לאנדוקרינולוגיה וסוכרת והיחידה לתזונה, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, הפקולטה למדעים, מכללת סמינר הקיבוצים	ד"ר מיכל גילאון קרן
שירותי בריאות כללית, מחוז שרון-שומרון	ד"ר נוהא זיידאן-יונס
החוג למדעי התזונה, המכללה האקדמית תל-חי	ד"ר סיגל טפר
בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות, אוניברסיטת חיפה, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א	פרופ' שירה זלבר-שגיא
היחידה למחקרי תזונה, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות; בית הספר למדעי התזונה, הפקולטה לחקלאות מזון וסביבה ע"ש סמית, האוניברסיטה העברית בירושלים	ד"ר טלי סיני

המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי תל אביב
המחלקה למדעי התזונה, בית הספר למדעי הבריאות, אוניברסיטת אריאל
החוג למדעי התזונה, המכללה האקדמית תל-חי
אסותא מרכזים רפואיים והמחלקה למדעי התזונה, בית הספר למדעי
הבריאות, אוניברסיטת אריאל

ד"ר נעמי פליס-איסקוב
ד"ר ורד קאופמן-שריקי
מר גיא שלמון, M.Sc.
ד"ר שירי שרף-דגן

מומחים שאינם חברים באיגודים

שפר (מ.נ.) שרותי פרמקולוגיה ורפואה בע"מ, החוג למדעי התזונה, המכללה
האקדמית אשקלון
סיו"ר העמותה הישראלית לאוסטיאופורוזיס ומחלות עצם. מרכז מחקר
אנדוקריני לין, חיפה, בית חולים אלישע, חיפה

מ"גר רונית מינקוב

פרופ' צופיה איש שלום

תודה לחוג לאפידמיולוגיה ומניעה קרדיואסקולרית

מרכז הלב ע"ש לבייב, מרכז רפואי ע"ש שיבא, תל השומר הפקולטה לרפואה,
אוניברסיטת ת"א
מערך הלב, מרכז רפואי ע"ש סוראסקי תל אביב והפקולטה לרפואה,
אוניברסיטת ת"א

יו"ר - פרופ' מיכאל שכטר

מזכיר. פרופ' ירון ארבל

תודה לעמותת עתיד:

מנכ"לית: גב' עמית גנור, M.Sc.

יו"ר: עדינה בכר, M.Sc.

ולפורום קרדיוולוגיה של עמותת עתיד:

יו"ר דנה דיסון MHA

גילוי נאות - 3 שנים אחרונות

חברת המועצה המדעית של איגוד תעשיות המזון
ייעוץ מדעי לחברת ויסוצקי
אין ניגוד עניינים
אין ניגוד עניינים
אין ניגוד עניינים
אין ניגוד עניינים
אין ניגוד עניינים
ייעוץ מדעי לחברות מגנזיום בארץ ובעולם. יועץ לוועדת הכנסת בנושא
הוספת מגנזיום למי השתייה

ד"ר סיגל אילת-אדר

פרופ' יעקב הנקין

פרופ' אורי גולדבורט

ד"ר יצחק גביזון

פרופ' חיים יוספי

ד"ר נסטור ליפובצקי

פרופ' איריס שי

פרופ' מיכאל שכטר

משרד הבריאות

אין ניגוד עניינים

אין ניגוד עניינים

פרופ' רונית אנדוולט

ד"ר מורן בלייכפלד - מגנאזי

עמותת התזונאים והדיאטנים בישראל (עתיד)

ייעוץ מדעי לחברת אבוט ישראל ולחברת YOFIX	ד"ר אסף בוך
אין ניגוד עניינים	ד"ר מיכל גילאון קרן
אין ניגוד עניינים	ד"ר נוהא זיידאן-יונס
אין ניגוד עניינים	פרופ' שירה זלבר-שגיא
ייעוץ מדעי לחברת אלטמן	ד"ר סיגל טפר
אין ניגוד עניינים	ד"ר טלי סיני
אין ניגוד עניינים	ד"ר נעמי פליס-איסקוב
אין ניגוד עניינים	ד"ר ורד קאופמן-שריקי
ייעוץ מדעי ליבואנים של אבקות חלבון	מר גיא שלמון, M.Sc
ייעוץ מדעי לחברת תרופארם	ד"ר שירי שרף-דגן

מומחים שאינם חברים באיגודים

אין ניגוד עניינים	מג"ר רונית מינקוב
ייעוץ מדעי לחברת כצ"ט, MSD, מועצת החלב	פרופ' צופיה איש שלום

תקציר

הרגלי אורח החיים, הכוללים הרגלי תזונה, מהווים גורם חשוב באטיולוגיה של מחלות קרדיוואסקולריות. נייר עמדה זה נכתב בשיתוף פעולה בין האיגוד הקרדיוולוגי בישראל ועמותת התזונאים והדיאטנים בישראל, בחסות משרד הבריאות וההסתדרות הרפואית בישראל (הר"י). המסמך מסכם את הספרות המקצועית העדכנית על הקשר בין תזונה למחלות קרדיוואסקולריות תוך שימת דגש על רמת ההוכחה וחוזק ההמלצה. נייר עמדה זה, הינו עידכון של ההמלצות התזונתיות לאנשים בריאים, עם גורמי סיכון או עם תחלואה קרדיוואסקולרית מגיל 18 ומעלה.

אין המסמך מתיימר לתת המלצות לאנשים עם מחלות כרוניות אחרות כגון: אי ספיקת כליות, סוכרת וכדומה.

עיקרי ההמלצות:

מזונות ודפוסי תזונה: מומלץ, להעדיף מזון טרי, ללא תוספת של סוכר, מלח או רטבים עתירי קלוריות ולהשתמש בשיטות בישול, שמשמרות את רכיבי התזונה הטבעיים המצויים במזונות (אידיוי, הקפצה וכדומה). רצוי לכלול בתזונה דגנים מלאים, קטניות, שומן מהצומח עם עדיפות לשומן חד בלתי רווי (כגון שמן זית), 2-3 מוצרי חלב (רצוי מותססים) ולפחות 5 ירקות ופירות מסוגים שונים ביום, 2-3 מנות דגי ים שמנים לשבוע, ולהגיע לכמות היומית המומלצת במזונות עשירים בסיידן. ניתן להוסיף אגוזים ושקדים, שום, קינמון ומזונות עשירים בליקופן, סידן, ויטמין D ומגנזיום, כחלק מהתזונה היומית המאוזנת. מומלץ, להמעיט ככל האפשר, בצריכת בשרים עתירי שומן, בעיקר, בשרים מעובדים שהם גם עתירי נתרן, מזונות המכילים שומן טרנס ו/או מלח ו/או תוספת סוכר.

מאפיינים אלה מרכיבים את דפוסי האכילה הים תיכונית ודיאטת (DASH) Dietary Approach to Stop Hypertension. דפוסי אכילה נוספים יכולים להתאים למניעה קרדיוואסקולרית. למשל, דיאטה צמחונית או טבעונית מאוזנת, או דיאטה שאינה צמחונית אבל מבוססת, בעיקר, על מזון מהצומח. דיאטה קטוגנית לזמן קצר ודיאטה דלת פחמימות, מתאימות בעיקר לאנשים עם משקל עודף ולאנשים עם תסמונת מטאבולית. צום לסירוגין, בשילוב אחת מאסטרטגיות התזונה שלמעלה, עשוי לעזור לירידה במשקל ולשיפור גורמי הסיכון. יש להדגיש, שהועדה לא ממליצה לאמץ דפוס אכילה קטוגני או פליאוליתי לטווח ארוך וממליצה, להימנע מאכילת מזונות מעובדים ומתועשים.

המלצות לשתייה: מומלץ לשתות כמות מרובה של מים, להמעיט במיצים טבעיים ולהימנע ממשקאות ממותקים בסוכר ומתחליפי סוכר.

ממחקרים תצפיתיים נראה, ששתיית תה (בעיקר ירוק) או קפה קשורה להיארעות נמוכה יותר של מחלות קרדיוואסקולריות. כמות מתונה של אלכוהול קשורה אף היא להיארעות נמוכה יותר של מחלות תקרדיוואסקולריות וגם שתיית חלב (אם כי זה האחרון מוגזר יותר כמזון). עם זאת, יש להדגיש כי מחקרים אלה אינם מוכיחים קיומו של קשר סיבתי.

תוספי תזונה: ניתן לשקול תוספת 1.5-2.0 גרם ליממה פיטוסטרולים להפחתה מתונה של רמות LDL-Cholesterol. תוצאות המחקרים על תוספי שמן דגים לצורך מניעה וטיפול קרדיוואסקולריים, עדיין שנויות במחלוקת, אך נראה כי לאנשים עם או בלי סוכרת, הסובלים ממחלת לב כלילית ידועה ויציבה (המטופלים רובם ככולם בסטטינים ואספירין), ניתן לשקול תוספת של 1-2 גרם ליום חומצות שומן אומגה-3 ולאנשים עם גורמי סיכון ורמות טריגליצרידים מעל 500 מ"ג/ד"ל, ניתן לשקול ליטול EPA+DHA במינון של 3-4 גרם ביום, תחת מעקב רפואי. רצוי לשקול צריכת מגנזיום ממקורות תזונתיים לקבלת צריכה יומית מספקת ולהשלים, במידת הצורך, בתוסף עד 600 מ"ג ליום.

לא מומלץ לקחת תוספי סידן, ויטמין D או אורז שמרים אדום (Red Yeast Rice) למניעה קרדיוואסקולרית. לחולי אי ספיקת לב מתקדמת, רצוי לשקול מתן תוסף של 300 מ"ג ליום קואניזים Q10. תוסף זה, לא הוכח כמועיל למניעה וטיפול קרדיוואסקולריים בכל מצב רפואי אחר.

תוכן העניינים:

107.....	חלק ג' - תוספים	7.....	הקדמה
107.....	א. מלח ונתרן	9.....	קיצורים
112.....	ב. מגנזיום	10.....	חלק א' - אסטרטגיות תזונה
117.....	ג. סידן - Calcium	10.....	א. דיאטה דלת שומן
122.....	ד. ויטמין D	13.....	ב. דיאטה דלת פחמימות
125.....	ה. ויטמינים הנחשבים נוגדי חימצון במזון	17.....	ג. דיאטה ים תיכונית
125.....	ו. שמן דגים (נספח 3 - תכולת EPA, DHA	21.....	ד. דיאטת DASH
128.....	ז. בכמוסות)	25.....	ה. צמחונות וטבעונות
134.....	ח. פוטוסטרולים	28.....	ו. הפחתת חלבון מן החי ואימוץ דפוס
138.....	ט. קואנינים Q10	31.....	ז. דיאטה קטוגנית
144.....	י. אורז שמרים אדום	33.....	ח. דיאטה פליאוליטית
147.....	חלק ד' - סיכום	35.....	ט. צום לסירוגין
149.....	חלק ה' - נספחים	38.....	חלק ב' - סוגי מזונות
149.....	נספח 1: שמות נפוצים לסוכר	38.....	א. מזון מעובד ואולטרה-מעובד
149.....	נספח 2: כמות הקפאין במשקאות	41.....	ב. דגנים מלאים וסיבים תזונתיים
150.....	ובמזונות נבחרים	44.....	ג. קטניות
150.....	נספח 3: תכולת נתרן	47.....	ד. ירקות ופירות
151.....	נספח 4: צריכת נתרן ומחלות	51.....	ה. אגוזים ושקדים
151.....	קרדיוואסקולרית	54.....	ו. סויה
155.....	נספח 5: ההרכב התזונתי של דגי הבריכות	57.....	ז. חלב ומוצריו
	בישראל, ל-100 גרם פילה דג	60.....	ח. בשר אדום
		63.....	ט. בשר אולטרה-מעובד
		66.....	י. ביצים
		71.....	יא. סוכר מוסף ושתייה מתוקה
		75.....	יב. ממתקים מלאכותיים ותחליפי סוכר
		78.....	יג. אלכוהול
		81.....	יד. קפה וקפאין
		84.....	טו. תה ירוק
		88.....	טז. קקאו ושוקולד
		91.....	יז. שום
		94.....	יח. אשכולית
		96.....	יט. רימון
		99.....	כ. ליקופן
		102.....	כא. קינמון
		104.....	כב. כורכומין

הקדמה

האטיולוגיה של המחלות הקרדיוואסקולריות כוללת מרכיבים רבים, ומשלבת בין גורמים בלתי הפיכים (גיל, מין ותורשה) להשפעות סביבתיות והתנהגותיות. רפואה מונעת הכוללת אורח חיים בריא. אורח חיים בריא הכולל תזונה נכונה, הימנעות מעישון ופעילות גופנית סדירה מהווה כלי חשוב במניעת מחלות קרדיוואסקולריות ותוצאותיהן. רבים מגורמי הסיכון העיקריים למחלה (כגון השמנת יתר, סוכרת, יתר לחץ דם ודיסליפידמיה) מושפעים על ידי התזונה. המחקר העוסק בהשפעות התזונה על התחלואה הקרדיוואסקולרית הינו עתיק יומין וענף, וידע רב הצטבר על השפעתם של מרכיבי תזונה בודדים ודפוסי תזונה על גורמי הסיכון ועל המחלה עצמה. מודעות הציבור לחשיבות התזונה לקידום הבריאות, עולה והולכת. יחד עם זאת, מקורות המידע המגוונים מושפעים מגורמים רבים ביניהם אמונות, מחשבות ואינטרסים הגורמים לבלבול ולעתים להטעייה. בנוסף, מרבית הידע מתבסס על מחקרי תצפית מסוגים שונים וקיים חסר במחקרים התערבותיים מבוקרים. הסיבות לכך הינן רבות וכוללות מגבלות של מימון (בהיעדר תמיכה של חברות מסחריות בעלות עניין בנושא), מורכבות ההערכה התזונתית והקושי בשמירה על היענות הנבדקים לאורך זמן. לאור כל אלה, ראינו לנכון לסכם בשנת 2011 את המידע הקיים ולגבש המלצות הנוגעות למניעת תחלואה קרדיוואסקולרית באמצעים תזונתיים. לאור השינויים שחלים בעקבות מחקרים וסקירות חדשות בתחום, החלטנו על עדכון ההמלצות אחת למספר שנים. ההמלצות עודכנו ב-2015 וכעת ב-2020.

במסמך הנוכחי עדכנו את הסיכומים מהספרות, בחלק מהפרקים, נערכו שינויים בחוזק ההמלצה והוספו המלצות לדעת המומחים. הוספו פרקים בנושאים: הפחתת חלבון ודפוס אכילה מבוסס צומח, דיאטה קטוגנית, דיאטה פליאוליתית, צום לסירוגין, מזון מעובד ואולטרה-מעובד, בשר אולטרה-מעובד, בשר אדום, אשכולית, רימון, ליקופן, קינמון, כורכמן, ואורז שמרים אדום (Red yeast rice).

שיטת העבודה:

את המטלה לקחו על עצמם החוג לאפידמיולוגיה ומניעה קרדיוואסקולרית (מטעם האיגוד הקרדיוולוגי בישראל) בשיתוף פעולה עם עמותת עתיד (עמותת התזונאים והדיאטנים בישראל), הגוף הרשמי המקצועי המאגד את הדיאטנים/תזונאים בישראל. כל חבר ועדה חתם על היעדר ניגוד עניינים לגבי הנושאים אותם הוא סקר. לאחר מכן, חילקנו את הקבוצה לזוגות. כל זוג ערך סקירת ספרות של 2-4 פרקים וגיבש המלצות וכל משתתף סיכם שני נושאים. כל אלה הועברו לביקורת ותיקון של יתר חברי הועדה. לאחר סיום הכתיבה הראשונית, הוצגה הטיטה לדיון במפגשים מיוחדים של הועדה ולאחר גיבוש נוסף, הועבר המסמך לנציגי האיגוד הקרדיוולוגי ועמותת התזונאים והדיאטנים.

נייר עמדה זה מהווה עיכון של ההמלצות העדכניות, המבוססות על המידע הרפואי הקיים כיום בתחום. שאפנו לגבש המלצות קצרות, ברורות וקלות יחסית לביצוע. המטפל יוכל להעביר את המסרים הללו למטופליו על מנת לשמור על בריאותם, לסייע באיזון גורמי הסיכון ולמנוע תחלואה ותמותה עתידיים. המסמך מכיל פירוט על כל אחד מהנושאים, כולל דגש על חוזק ההמלצה וחוזק ההוכחות המדעיות, כמקובל, ברוב קווי הנחיות של האיגוד הקרדיוולוגי האירופאי.

שיטת ציון ההמלצה:

על מנת להדגיש את חוזקה של כל המלצה ועד כמה היא מבוססת על עובדות מחקריות, השתמשנו בהגדרות הבאות המבוססות על השיטה הנהוגה במסמכי הנחיות של גופים בינלאומיים מוכרים⁽¹⁾.

חוזק ההמלצה	הגדרה	המלצה לאופן ניסוח
דרגה I	קיימת הוכחה ו/או הסכמה כללית שהטיפול יעיל ומומלץ	מומלץ
דרגה II	נתונים סותרים ו/או דיעות שונות לגבי יעילות הטיפול	
IIa	רוב הדעות/הוכחות נוטות לתמוך בטיפול	רצוי לשקול
IIb	יעילות הטיפול פחות מבוססת במחקרים ו/או דעת מומחים	ניתן לשקול
דרגה III	קיימות הוכחות ו/או הסכמה כללית שהטיפול אינו יעיל ובמקרים מסויימים אף מזיק	לא מומלץ

חוזק ההוכחות	
דרגה A	המידע מבוסס על מחקרים התערבותיים מבוקרים מרובים ו/או מטה-אנליזות של מחקרי התערבות
דרגה B	המידע מבוסס על מחקרי עוקבה תצפיתיים גדולים ו/או על מיעוט מחקרי התערבות מבוקרים
דרגה C	קיימת תמימות דעים של מומחים ו/או מחקרים קטנים, מחקרי תצפית

מקורות עיקריים: דירוג רמות ההוכחה

1. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J 28:88-136

קיצורים

MUFA - חומצות שומן חד בלתי רוויות	אס"ל - אי ספיקת לב
n3 - חומצות שומן מסוג אומגה-3	גר' - גרם
n6 - חומצות שומן מסוג אומגה-6	ד"ל - דציליטר
Proton-pump inhibitors - PPI	דמ"פ - דיאטות דלות מאד בפחמימות
PUFA - חומצות שומן רב בלתי רוויות	יחב"ל - יחידות בינלאומיות International units
SFA - חומצות שומן רוויות	יל"ד - יתר לחץ דם
TFA - חומצות שומן טרנס	כבד שומני לא אלכוהולי - כבד שומני
TG - טריגליצרידים (Triglycerides)	כל"ד - כלי דם
ADA - American Diabetes Association	מ"ג - מיליגרם
AHA - American Heart Association	מחלות קרדיוואסקולריות - מחלות לב וכלי דם
CDC - Centers for Disease Control and Prevention	מל"כ - מחלת לב כלילית - Coronary heart disease
DRI - Dietary reference intakes	נ"ג - ננוגרם
HgA1C - Glycated hemoglobin	Confidence Interval - 95%CI 95%
HR - Hazard ratio	CRP-C - reactive protein
IOM - Institute of Medicine	DHA - חומצה דוקוסא-הקסאנואית (DHA,22:6n-3)
NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey	EPA - חומצת שומן איקוסא-פנטאנואית (EPA,20:5n-3)
RR - Relative risk	FDA - מנהל המזון והתרופות האמריקאי
UL - Tolerable Upper Intake Level	HDL-C - כולסטרול על HDL
WHO - World Health Organization	LDL-C - כולסטרול על LDL

חלק א: אסטרטגיות תזונה - Dietary patterns

א. דיאטה דלת שומן וכולסטרול

הגדרות

את השומנים במזון ניתן לחלק למספר סוגים, על פי תכונות חומצות השומן המרכיבות אותם.

- שומן רווי (SFA):** כל הקשרים בשרשרת חומצת השומן בודדים, מוצק בטמפרטורת החדר. מצוי בעיקר, במוצרים מהחי, כמותו רבה יותר ככל שאחוז השומן במוצר גבוה יותר. המקורות העיקריים לשומנים רוויים הם מוצרי חלב שמנים (כגון חמאה, חלב מלא, שמנת וגבינה שמנה), בשר שמן לסוגיו, שומן מן החי ושומנים צמחיים מדקלים, לבבות דקל וקוקוס.
- שומן טרנס (TFA):** שומן צמחי שעבר הקשייה באמצעות הפיכתו ממבנה "ציס" ל"טרנס". שומן טרנס מופיע בעיקר, במוצרים מעובדים כגון: קרקרים, חטיפים, בורקסים, עוגיות/עוגות קנויות וכמעט בכל מזון מהיר/מעובד המוכן לחימום במקרוגל כגון: פופקורן או מוצר בעל חיי מדף ארוכים. שומן טרנס מצוי עדיין בחלק מהמרגרינות הקשות. חומצות שומן טרנס המצויות באופן טבעי במזון (כגון בשר בקר וחלב), כנראה אינן מזיקות באותה מידה. המגמה היום בעולם הינה, להוציא את שומן הטרנס מהמזון המתועש. יצרני מזון רבים הפחיתו באופן משמעותי את תכולת השומנים הרוויים ושומני הטרנס במזונות. לפיכך, היום המרגרינות המשווקות בארץ מכילות כמות זניחה של שומן טרנס. לאחרונה, יצאה תקנה של משרד הבריאות המחייבת את היצרנים לסמן רמות TFA במזון ארוז מראש. זאת בנוסף, לחובה הקיימת לסימון שומן כללי, חומצות שומן רוויות וכולסטרול. בנוסף, התקנות מחייבות סימון של השומנים על הרכבם במוצרים המכילים 2% שומן ומעלה. אולם, אם בחר היצרן להתייחס בסימון של מוצר מזון, המכיל פחות מ-2% שומן, לתכולה של אחד או יותר מרכיבי השומן (כלומר, איזכור או טיעון לגבי חומצות שומן רוויות, כולסטרול או חומצות שומן טראנס), יכלול הסימון התזונתי את שיעורם של כל רכיבי השומן האחרים.⁽¹⁾
- שומן רב בלתי רווי (PUFA):** חומצות השומן מכילות מספר קשרים כפולים בשרשרת, נזלי בטמפרטורת החדר. מקורות עיקריים לשומנים לא רוויים כוללים שמנים צמחיים, כגון: סויה, חמניות, תירס וקנולה, דגים שמנים, שמן דגים, אגוזים, זרעים ומוצריהם, מרגרינות רכות ומיונז. לקבוצה זו שייכות חומצות שומן מסוג אומגה-3 (n-3) המוזכרות בהמשך מסמך זה.
- שומן חד בלתי רווי (MUFA):** חומצות השומן מכילות קשר כפול אחד בשרשרת, נזלי בטמפרטורת החדר. דוגמאות למזונות המכילים כמות גבוהה של חומצות שומן חד בלתי רוויות הינן שמן זית (כ-70%), שמן קנולה (כ-60%), אבוקדו, בוטנים, אגוזי לוז (אילסר), קשיו, פקאן, ופיסטוקים. לשומנים אלה תכונות מגינות הן בפני עצמן, והוא מהווה חלק מהדיאטה הים תיכונית (ראה פרקים בהמשך מסמך זה).

סקירת ספרות

בעבר, ההמלצות התזונתיות האמריקאיות^(2,3) והאירופאיות⁽⁴⁾ להפחתת רמות הכולסטרול בדם ולמניעת מחלות קרדיוואסקולריות, היו באופן חד-משמעי הקפדה על דיאטה דלת שומן, הכוללת הגבלה של צריכת השומן, בעיקר, השומן הרווי, ושל צריכת הכולסטרול מהמזון.

המאפיינים של הדיאטה דלת השומן הם^(2,3):

- סך השומן: 25%-35% מהאנרגיה.
- SFA: עד 10%-7% מהאנרגיה.
- PUFA: עד 10% מהאנרגיה.
- MUFA: עד 20% מהאנרגיה.
- כולסטרול: עד 200-300 מ"ג ליום.
- TFA: להפחית את הצריכה ככל שניתן.

אולם, המלצות אלה השתנו בשנים האחרונות.

אחת הסיבות לכך, היא ההבנה, שהכולסטרול במזון הוא וסת פחות חזק לריכוז הכולסטרול בנסיוב, מאשר חומצות שומן⁽⁵⁾. תגובת LDL-C בנסיוב לצריכת הכולסטרול ולחומצות שומן במזון, יכולה להיות מושפעת מגורמים גנטיים כמו למשל, הגנוטיפ APOE. לנשאי האלל ε4 יש קצב ספיגה גבוה של כולסטרול והם המגיבים בירידה גבוהה יותר ברמות LDL-C בתגובה לדיאטה דלת שומן⁽⁶⁾. לפיכך, בההמלצות האמריקאיות משנת 2013 מוזכר, שאין ראיות מספיקות על מנת לקבוע האם הפחתת כולסטרול בדיאטה מורידה רמות LDL-C⁽⁷⁾.

בדוח המדעי החדש משנת 2015 של הוועדה המייעצת למשרד החקלאות האמריקאי נאמר, כי הוועדה אינה תומכת בהמלצה הקודמת להגביל כולסטרול בדיאטה, כיוון שאין ראיות לקשר בין צריכתו ובין רמות הכולסטרול בנסיוב. אולם, המלצות אלו אינן מתייחסות לאוכלוסיות חולות, כמו חולי סוכרת וחולי לב⁽⁸⁾.

למרות חילוקי דעות אלה, כאשר מבצעים את ההנחיות להפחתת SFA בדיאטה, כפועל יוצא, תהיה גם הפחתה של צריכת כולסטרול שכן, רוב הכולסטרול נמצא במזונות המכילים שומן רווי. יוצאי הדופן הם מאכלים כדוגמת שרימפס (sea food) וביצים, שמכילים כולסטרול למרות תכולה נמוכה יחסית של שומן רווי. אולם, השפעתם של אלה, לא נבדקה מספיק⁽⁹⁾. לפיכך, נראה כי בהנחיות לדיאטה בריאה אין צורך לתת הנחייה ספציפית על צריכת שומן וכולסטרול, אלא להתייחס לסוג השומן. המלצות לגבי צריכת ביצים נמצאות בפרק נפרד בהמשך מסמך זה.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הוועדה
A	I	מומלץ, לצרוך שומן בתזונה בכמות של 25%-40% מהאנרגיה
A	I	מומלץ, להעדיף צריכת שומן חד בלתי רווי ממקור צמחי או חומצות שומן רב בלתי רוויות מסוג אומגה-3 על פני שומן רווי
B	I	יש להימנע, ככל האפשר, מצריכת חומצות שומן טרנס משמנים צמחיים מוקשים
B	III	לא מומלץ, לצרוך פחמימות פשוטות במקום שומן רווי במטרה להפחית את הסיכון הקרדיוואסקולרי
B	I	מומלץ, להעלות צריכת שומן מסוג אומגה-3 בעיקר, ממקור דגים למניעה ראשונית של מל"כ היחס האופטימלי בין חומצות שומן אומגה-3 לאומגה-6 עדיין לא הוגדר
B	III	אין המלצה להעדיף חומצות שומן רוויה אחת על פני האחרת למניעה קרדיוואסקולרית

מקורות עיקריים לפרק: כולסטרול ושומן בדיאטה

1. נוסח התקנה: <http://www.health.gov.il/LegislationLibrary/kt7019.pdf> Accessed March 2rd 2015
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
3. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation 2006 ;114:82-96.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217:3-46.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Atherosclerosis 2012;223:1-68.
6. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. Am J Clin Nutr 2002;75:191-212.
7. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:S76-99.
8. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee (Advisory Report). <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/PDFs/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf> Accessed March 24th 2015.
9. Oehlenschlager J. Cholesterol content in seafood, data from the last decade: A review. 1st ed. In: Seafood research from fish to dish. 1st ed. Washington Academic Publishers, the Netherlands 2006: pp 41-57.

ב. דיאטה דלת פחמימות

הגדרה

1. דיאטה דלת פחמימות: מכילה בין 35 גר' פחמימות ליום ועד 40% מסך הקלוריות⁽¹⁾.
2. דיאטה קטוגנית דלה מאוד בפחמימות: מכילה פחות מ-35 גר' פחמימות ביום⁽¹⁾.

מחקרים תצפיתיים

במטה-אנליזה משנת 2013 של 17 מחקרים שכללו 272,216 משתתפים מ-4 מחקרי עוקבה, נמצא כי הסיכון לתמותה כללית היה גבוה יותר כאשר התזונה הייתה דלה יותר בפחמימות, אם כי, לא נמצא הבדל מובהק בהיארעות ותמותה קרדיואסקולרית בהתאמה⁽²⁾. תוצאות אלה, קיבלו לאחרונה תמיכה על ידי מטה-אנליזה נוספת, שהראתה מגמות דומות - תמותה גבוהה יותר בתזונה דלת פחמימות, עם מגמת תמותה קרדיואסקולרית נמוכה יותר, אך לא מובהקת⁽³⁾. ניתוח של הרכב התזונה דלת הפחמימות מצביע על כך, שהחלפה של הפחמימות בחלבון מן הצומח קשורה להפחתת התמותה הכללית והקרדיואסקולרית, אך החלפתן בחלבון ושומן מן החי קשורה לעלייה בתמותה הן הכללית והן הקרדיואסקולרית.

במסגרת סקירת שאלונים תזונתיים שנאספו במסגרת ה-NHANES (1999-2014) בקרב 37,233 מבוגרים מגיל 20, נמצא, כי ציוני דיאטה דלת פחמימות ודיאטה דלת שומן לא היו בקשר עם תמותה כוללת⁽⁴⁾. יחד עם זאת, כאשר בחנו את הרכב הדיאטות, בחלוקה לחמישוני צריכה, ציוני תזונה דלת פחמימות לא בריאה (חושבה על פי אחוז האנרגיה מפחמימות איכותיות, חלבון מן החי ושומן רווי) וציוני דיאטה דלת שומן לא בריאה (החישוב התבסס על צריכת שומן בלתי רווי, פחמימות לא איכותיות וחלבון מן החי) היו קשורים לתמותה כללית גבוהה יותר. ציונים עבור דיאטה דלה בפחמימות בריאה (חושבה על פי אחוז האנרגיה מפחמימות לא איכותיות, חלבון מן הצומח ושומן בלתי רווי) ודיאטה דלת שומן בריאה (חישוב אשר התבסס על צריכת שומן רווי, פחמימות איכותיות וחלבון מן החי) היו קשורים לתמותה כללית נמוכה יותר (הכל בהשוואת החמישון התחתון לעליון). ממצאים אלה מראים כי הקשר בין תזונה דלת פחמימות ודלת שומן לתמותה עשוי להיות תלוי באיכות ובמקורות המזון.

מחקרי התערבות

במטה-אנליזות שונות מהשנים 2012-2015, הושו התערבויות בדיאטה דלת פחמימות (כמויות פחמימות משתנות) לדיאטה דלה בשומן או לקבוצת ביקורת, עם משך מחקרים בין 8 שבועות לשנתיים. נמצאה ירידה גדולה יותר ומובהקת בקבוצת הדיאטה דלת הפחמימות במשקל^(5,6), בהיקף המותן⁽⁵⁾, ב-BMI^(5,6), במסת השומן⁽⁷⁾, בכולסטרול⁽⁶⁾, ב-TG⁽⁵⁻¹⁰⁾, ב-HbA1c⁽⁹⁾, ב-בל"ד סיסטולי^(5,6), בגלוקוז בצום⁽⁵⁾, באינסולין^(5,7), ב-CRP⁽⁵⁾ ועלייה ב-HDL-C^(5,6,8-10). ב-LDL-C נצפתה ירידה⁽⁶⁾, עלייה⁽⁸⁾, או היעדר שינוי מובהק^(5,10).

לעומת זאת, במטה-אנליזה מאוחרת משנת 2017, שכללה 19 מחקרים התערבותיים ו-3,209 משתתפים עם השמנה ומשך מעקב של שנתיים, לא נמצאו הבדלים מובהקים בין דיאטות להרזייה דלות פחמימות מול דיאטות רגילות בהשפעתן על סמני סיכון קרדיואסקולרי, לא בקרב המשתתפים הבריאים ולא בקרב חולי הסוכרת⁽¹¹⁾. במטה-אנליזה נוספת נמצא הבדל לטובת הדיאטה הים תיכונית⁽¹²⁾.

במחקר ה-DIRECT הישראלי, נערכה התערבות במשך שנתיים בקרב 320 נחקרים⁽¹³⁾ ומעקב לאורך 4 שנים נוספות⁽¹⁴⁾. נמצא כי בהשוואה לדיאטה דלת-שומן, דיאטה דלת פחמימות היתה עדיפה מבחינת הפחתה במשקל ובמיוחד, בשיפור רמות HDL-C, ApoA, TG ונטייה לשיפור רמות אינסולין^(13,15). בכל הדיאטות הייתה הפחתה משמעותית ומובהקת של נפח הדופן של עורק הקרוטיד, כל עוד נשמרה ירידה במשקל של לפחות 5.5 ק"ג במשך שנתיים והפחתה של כ-5 יחידות בלחץ הדם הסיסטולי, ללא הבדל משמעותי בין הדיאטות⁽¹⁵⁾. דיאטה דלת פחמימות נמצאה במחקר זה בטוחה ויעילה מבחינת סמני תפקוד כלייתי⁽¹⁶⁾ ומדדי כבד ודלקת⁽¹³⁾. לאחר ארבע שנות מעקב נוספות, היתרון בשיפור פרופיל שומני הדם נשמר בדיאטה דלת הפחמימות למרות שנצפתה עלייה חלקית במשקל⁽¹⁴⁾.

במחקר ה-CENTRAL, שנערך בישראל והשווה צריכת דיאטה דלת שומן (LF) ודיאטה דלת פחמימה ים תיכונית (MED/LC) בקרב 278 משתתפים למשך 18 חודשים, תוך מעקב בהדמיית MRI על מאגרי השומן השונים, נמצאה ירידה דומה במשקל בשתי קבוצות הניסוי וביחס ישיר אליה ירידה בשומן באגן הכלייה⁽¹⁷⁾, כמו גם, ירידה דומה בין הקבוצות ברמות אינסולין בדם. לעומת זאת, ירידה גדולה באופן מובהק נצפתה בהיקף המותן, בל"ד דיאסטולי, ב-TG, ביחס TG\HDL, ובמדדים לסמנים קרדיוואסקולריים, ה-SCORE (Systematic Framingham risk score, Coronary Risk Evaluation), וה-American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). בנוסף, ובעיקר נמצאה ירידה גדולה יותר באופן מובהק בקרב הקבוצה הים תיכונית/דלה בפחמימות (קבוצת ה-MED/LC) בשומן הויסראלי⁽¹⁹⁾, שומן ברקמת הכבד⁽¹⁸⁾, הלב, Interpericardial (IPF) ו-Extrapericardial (EPF)⁽²⁰⁾, והלבלב (אך לא באגן הכלייה או בשריר), כאשר הירידה בשומן בלבלב נמצאה בקשר עם צריכה של PUFA⁽²¹⁾.

ניסויי הזנה מטבוליים מראים כי עבור כל 1% החלפה איזוקלורית של פחמימות לטובת שומן צמחי ישנה הפחתה של 1-2% ברמות TG⁽²²⁾.

מנגנונים מוצעים

דיאטה דלת פחמימות מפחיתה את העומס הגליקמי, משפרת את המאזן ההורמונלי, משפרת פרופיל ליפידים ומפחיתה התמיינות אדיפוציטים במאגרי שומן ספציפיים. עם זאת, דיאטה כזו עלולה להיות דלה בצריכת פירות וסיבים תזונתיים ועשירה בחלבון ושומן מהחי.

סיכום

דיאטה דלה בפחמימות הינה אלטרנטיבה טובה לשיפור פרופיל השומנים, מאזן הסוכר, משקל הגוף, היקף המותן והרכב שומן הגוף כל עוד החלפת הפחמימות נעשית בעיקרה בחלבון ובשומן מהצומח ולא מן החי.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	דיאטה דלת פחמימות מביאה להפחתת משקל ולשיפור סמנים קרדיומטאבוליים
B	I	בדיאטה דלת פחמימות מומלץ, שהחלפת הפחמימות תגיע משומן מהצומח ולא משומן רווי

מקורות עיקריים לפרק: דיאטה דלת פחמימות

1. Hite AH, Goldstein-Berkowitz V, Berkowitz K. Low-Carbohydrate Diet Review. *Nutr Clin Pract* 2011;26:300–8.
2. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2013;8:e55030.
3. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2018;3:e419–28. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30135-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X).
4. Shan Z, Guo Y, Hu FB, Liu L, Qi Q. Association of low-carbohydrate and low-fat diets with mortality among US adults. *JAMA Internal Medicine*. 2020 Apr 1;180(4):513-23.
5. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WSJ, Nunes JPL. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012;13:1048–66.
6. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary intervention for overweight and obese adults: comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. a meta- analysis. *PLoS One* 2015;10:1–19.
7. Clifton PM, Condo D, Keogh JB. Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets—a systematic review and meta analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:224-235.
8. Hu T, M2014;24:224–35. ills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WSJ, Kelly TN, He J, Bazzano LA. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2012;176 Suppl:S44-54.
9. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet] 2017;131:124–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.006>
10. Gjuladin-Hellon T, Davies IG, Penson P, Amiri Baghbadorani R. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2019;77:161–80.
11. Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014;9: e100652.
12. Pan B, Wu Y, Yang Q, Ge L, Gao C, Xun Y, Tian J, Ding G. The impact of major dietary patterns on glycemic control , cardiovascular risk factors , and weight loss in patients with type 2 diabetes : A network meta-analysis. *J Evid Based Med* 2019;12 :29-39.
13. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Bluher M, Stumvoll M, Stampfer MJ. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229–41.
14. Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I. Four-year follow-up after two-year dietary interventions. *N Engl J Med* 2012;367:1373-4
15. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A, Fenster A, Mallett C, Liel-Cohen N, Tirosh A, Bolotin A, Thiery J, Fiedler GM, Bluher M, Stumvoll M, Stampfer MJ. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation* 2010;121:1200–8.
16. Tirosh A, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Rudich A, Kovsan J, Fiedler GM, Bluher M, Stumvoll M, Thiery J, Stampfer MJ, Shai I. Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:2225–32.
17. Zelicha H, Schwarzfuchs D, Shelef I, Gepner Y, Tsaban G, Tene L, Yaskolka Meir A, Bilitzky A, Komy O, Cohen N, Bril N, Rein M, Serfaty D, Kenigsbuch S, Chassidim Y, Sarusi B, Thiery J, Ceglarek U, Stumvoll M, Bluher M, Haviv YS, Stampfer MJ, Rudich A, Shai I. Changes of renal sinus fat and renal parenchymal fat during an 18-month randomized weight loss trial. *Clin Nutr* 2018;37:1145–53.
18. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, Rein M, Serfaty D, Kenigsbuch S, Zelicha H, Yaskolka Meir A, Tene L, Bilitzky A, Tsaban G, Chassidim Y, Sarusy B, Ceglarek U, Thiery J, Stumvoll M, Bluher M, Stampfer MJ, Rudich A, Shai I. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol* 2019;71:379–88.
19. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, Tsaban G, Cohen N, Bril N, Rein M, Serfaty D, Kenigsbuch S, Komy O, Wolak A, Chassidim Y, Golan R, Avni-Hassid H, Bilitzky A, Sarusi B, Goshen E, Shemesh

- E, Henkin Y, Stumvoll M, Bluher M, Thiery J, Ceglarek U, Rudich A, Stampfer MJ, Shai I. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2018;137:1143–57.
20. Tsaban G, Wolak A, Avni-Hassid H, Gepner Y, Shelef I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Cohen N, Bril N, Rein M, Serfaty D, Kenigsbuch S, Tene L, Zelicha H, Yaskolka-Meir A, Komy O, Bilitzky A, Chassidim Y, Ceglarek U, Stumvoll M, Bluher M, Thiery J, Dicker D, Rudich A, Stampfer MJ, Shai I. Dynamics of intrapericardial and extrapericardial fat tissues during long-term, dietary-induced, moderate weight loss. *Am J Clin Nutr* 2017;106:984–95.
21. Tene L, Shelef I, Schwarzfuchs D, Gepner Y, Yaskolka Meir A, Tsaban G, Zelicha H, Bilitzky A, Komy O, Cohen N, Bril N, Rein M, Serfaty D, Kenigsbuch S, Chassidim Y, Sarusy B, Ceglarek U, Stumvoll M, Bluher M, Thiery J, Stampfer MJ, Rudich A, Shai I. The effect of long-term weight-loss intervention strategies on the dynamics of pancreatic-fat and morphology: An MRI RCT study. *Clin Nutr ESPEN* 2018;24:82–9.
22. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* ;77:1146–55.

ג. דיאטה ים תיכונית

הגדרה

התזונה הים-תיכונית מייצגת את התזונה המקומית, שהייתה נהוגה בקרב אוכלוסיות באזור אגן הים התיכון בשנות השישים, במיוחד, בכרתים וביוון. התזונה מתבססת על מזון מהצומח, מזון עונתי, מקומי, טרי וכמעט לא מעובד. היא עשירה בירקות, פירות, לחם ודגנים מלאים, קטניות, אגוזים גרעינים ושמן זית. מוצרי חלב נצרכים בכמות מתונה וכך גם ביצים, דגים ועוף. בשר אדום נצרך בכמות מעטה. הארוחות מלוות בשתיית יין בכמות מעטה עד מתונה (1,2).

התזונה הים-תיכונית מאופיינת בצריכה גבוהה יחסית של שומן (30%-40% מסך האנרגיה), אולם, הרכב השומן בה שונה מהתזונה המערבית הרגילה: תכולת השומן הרווי נמוכה יחסית ומהווה פחות מ-8% מהאנרגיה ותכולת ה-MUFA גבוהה ומהווה 25%-15% מסך האנרגיה. התזונה הים-תיכונית מתאפיינת גם בצריכה גבוהה של חומצות שומן n3 מדגים וממקורות צמחיים, המתבטאת ביחס נמוך של חומצות שומן מסוג n6 ל-n3, העומד על 1:2:1 לעומת 1:14 בתזונה האופיינית באירופה (1,2).

מחקרי תצפית

במאמרי סקירה ובמטה-אנליזות נמצא קשר הפוך בין היצמדות לדפוס התזונה הים תיכונית לבין תמותה ותחלואה קרדיוואסקולרית (3-6). עלייה של 2 נקודות בניקוד המייצג את היצמדות לתזונה הים-תיכונית, נמצאה קשורה לסיכון נמוך ב-9% לסך התמותה (RR 0.91; 95%CI 0.89-0.93) וב-11% לתמותה ותחלואה קרדיוואסקולרית (RR 0.89; 95%CI 0.87-0.92) (7).

בהשוואה בין הקטגוריה הגבוהה לנמוכה של היצמדות לתזונה הים-תיכונית, נמצא סיכון נמוך ב-25% לתמותה ממחלות קרדיוואסקולריות (RR 0.75; 95%CI 0.68-0.83), ב-27% להיארעות מחלות קרדיוואסקולריות (RR 0.73; 95%CI 0.66-0.80), ב-28% להיארעות CHD (RR 0.72; 95%CI 0.60-0.86), ב-33% לאוטם שריר הלב (RR 0.67; 95%CI 0.54-0.83) (8) וב-16% לשבץ מוחי (RR 0.84; 95%CI 0.81-0.88) (9).

במחקרי עוקבה נוספים, נמצא קשר הפוך בין תזונה ים-תיכונית לגורמי הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות בעיקר, יתר לחץ דם, תסמונת מטבולית וסוכרת מסוג 2 (3).

מעבר לכך, נמצא קשר בין תזונה ים-תיכונית לסיכון נמוך לסוגים מסויימים של מחלות ממאירות, הפרעות קוגניטיביות, אלצהיימר ומחלות נוספות (4-5).

מחקרי התערבות

במחקרים התערבותיים, התזונה הים-תיכונית נמצאה יעילה בהפחתת גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם כגון: התסמונת המטבולית (10) ומרכיביה, ביניהם, השמנה והשמנה ביטנית (11-13), עמידות לאינסולין וכן, סוכרת (10-12), תהליכי דלקת ותפקוד האנדוטל (14). בהשוואה לדיאטה דלת שומן, דיאטה ים-תיכונית דלת-פחמימות נמצאה יעילה יותר בהפחתת השומן הויסראלי, ברקמת הכבד, הלב והלבלב (15).

במטה-אנליזה של מחקרים התערבותיים נמצא, כי בהשוואה לקבוצת ביקורת ללא התערבות או עם התערבות מינימלית, אכילה על פי הדיאטה הים-תיכונית תרמה לירידה בלחץ הדם הסיסטולי (-2.53) (-2.99; 95%CI -3.45) והדיאסטולי (-1.71) (-2.29; 95%CI -2.0) מ"מ כספית) וברמות הכולסטרול הכללי, אולם, לא היתה לה השפעה משמעותית על רמות HDL-C, LDL-C ו-TG. בהשוואה לקבוצת ביקורת, שכללה התערבות תזונתית אחרת (בעיקר דיאטה דלת שומן), אכילה על פי הדיאטה הים-תיכונית תרמה לירידה מועטה ברמות LDL-C ו-TG, ללא השפעה משמעותית על רמות HDL-C ועל לחץ הדם (16). במטה-אנליזות שונות של מחקרים התערבותיים נמצאו תוצאות מעורבות לגבי הקשר בין התזונה הים-תיכונית למניעה ראשונית של מחלות קרדיוואסקולריות, בשל קריטריוני הכללה שונים והכללה של מחקרים על מניעה שניונית (8, 16, 17). מחקר ההתערבות המשמעותי ביותר למניעה ראשונית הוא ה-PREDIMED, שפורסם לראשונה ב-2013 (18). ביקורת נמתחה עליו עקב חוסר סדרים, במיוחד, בגיוס המשתתפים

ובחלוקה לא אקראית לקבוצות המחקר⁽¹⁹⁾, ועל כן, הוא הוסר ופורסם מחדש לאחר תיקון⁽²⁰⁾. במחקר השתתפו גברים ונשים בגילאי 55-80 שנים, שהיו בסיכון גבוה למחלות קרדיווסקולריות. הם חולקו באופן אקראי ל-3 קבוצות דיאטה: דיאטה דלת שומן, דיאטה ים-תיכונית עם תוספת שמן זית בכמות של ליטר לשבוע למשפחה, דיאטה ים-תיכונית עם 30 גרם אגוזים ביום (15 גרם אגוזי מלך, 7.5 גרם אגוזי לוז ו-7.5 גרם שקדים). לא ניתנו המלצות ספציפיות להגבלה קלורית או לפעילות גופנית. במחקר, שכלל 7,447 משתתפים (57% נשים), חלה ירידה של כ-30% בסיכון לתחלואה או תמותה קרדיווסקולרית במהלך מעקב חציוני של 4.8 שנים (בקבוצת שמן הזית HR 0.69; 95%CI 0.53-0.91 ובקבוצת האגוזים HR 0.72; 95%CI 0.54-0.95). התוצאות נשמרו גם לאחר השמטת המשתתפים שלא גויסו על פי הפרוטוקול. במחקר זה נמצא גם כי תזונה ים-תיכונית הפחיתה את הסיכון לשבץ מוחי בכ-40% (בקבוצת שמן הזית HR 0.65; 95%CI 0.44-0.95 ובקבוצת האגוזים HR 0.54; 95%CI 0.35-0.82)⁽²⁰⁾.

מחקרי התערבות בודדים, בדקו את היעילות של התזונה הים-תיכונית במניעה שניונית של מחלות קרדיווסקולריות⁽¹⁶⁾. המחקר המשמעותי ביותר הוא Lyon Diet Heart שפורסם בשנת 1999, בו השתתפו 605 מטופלים עם CAD. בקרב המשתתפים שאימצו את הדיאטה הים-תיכונית (שכללה מרגרינה על בסיס שמן קנולה, מועשרת ב-ALA), חלה ירידה בהיארעות הקרדיווסקולרית. הסיכון לתמותה קרדיאלית ירד ב-65% (HR 0.35; 95%CI 0.15-0.83) והסיכון לתמותה כללית ירד ב-56% (HR 0.44; 95%CI 0.21-0.94) במשך כ-4 שנות מעקב⁽²¹⁾.

מנגנונים אפשריים

מנגנון הפעולה, מיוחס להשפעה הסינרגיסטית של מכלול רכיבי התזונה המאפיינים את הדיאטה וכוללים: סיבים תזונתיים, אנטיאוקסידנטים (ויטמינים A,C,E), קרוטנואידים (בטא-קררוטן, ליקופן, לוטאין ועוד), שמקורם בירקות ובפירות; MUFA משמן הזית, חומצות שומן מסוג n3 מדגים, ויין⁽⁸⁾.

לתזונה הים-תיכונית יש השפעה מיטיבה על גורמי הסיכון למחלות קרדיווסקולריות, לרבות, עמידות לאינסולין, השמנה, סוכרת ויתר לחץ דם. לרכיבי התזונה המצויים בה יש תכונות נוגדות חמצון ונוגדות דלקת, שיכולות גם לשפר את תפקוד האנדותרל בכלי הדם^(14,16).

השערה נוספת היא, כי התזונה הים-תיכונית מפחיתה את הסיכון הקרדיווסקולרי דרך ההשפעה שלה על הרכב המיקרוביוטה במעי⁽²²⁻³²⁾.

המלצות של איגודים

אכילה על פי עקרונות התזונה הים-תיכונית מהווה חלק מההמלצות האירופאיות למניעת מחלות קרדיווסקולריות⁽²⁴⁾ ושל המלצות האיגוד הקרדיוולוגי האמריקני 2019 (AHA)⁽²⁵⁾, וכן, של איגוד הסוכרת האמריקני, למניעה וטיפול בסוכרת⁽²⁶⁻²⁷⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	תזונה ים-תיכונית מומלצת, למניעה וטיפול במחלות קרדיווסקולריות
A	I	תזונה ים-תיכונית מומלצת, למניעת גורמי הסיכון למחלות קרדיווסקולריות: סוכרת, תסמונת מטבולית, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה והשמנה

מקורות עיקריים לפרק: תזונה ים-תיכונית

1. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;55:383-9.
2. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Jeor S, Bazzarre TL; Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001;103:1823-5.
3. Shen J, Wilmot KA, Ghasemzadeh N, Molloy DL, Burkman G, Mekonnen G, Gongora MC, Quyyumi AA, Sperling LS. Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. *Annu Rev Nutr* 2015;35:425-49.
4. Galbete C, Schwingshackl L, Schwedhelm C, Boeing H, Schulze MB. Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2018;33:909-31.
5. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:30-43.
6. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr* 2019;58:173-91.
7. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 2014;17:2769-82.
8. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, Galvano F, Kales SN. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3218-32.
9. Chen GC, Neelakantan N, Martín-Calvo N, Koh WP, Yuan JM, Bonaccio M, Iacoviello L, Martínez-González MA, Qin LQ, van Dam RM. Adherence to the Mediterranean diet and risk of stroke and stroke subtypes. *Eur J Epidemiol* 2019;34:337-49.
10. Kastorini CM, Millionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-313.
11. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015;5:e008222.
12. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
13. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, Tsaban G, Cohen N, Bril N, Rein M, Serfaty D, Kenigsbuch S, Komy O, Wolak A, Chassidim Y, Golan R, Avni-Hassid H, Bilitzky A, Sarusi B, Goshen E, Shemesha E, Henkin Y, Stumvoll M, Bluher M, Thiery J, Ceglarek U, Rudich A, Stampfer MJ, Shai I. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2018;137:1143-57.
14. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:929-39.
15. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, Tsaban G, Cohen N, Bril N, Rein M, et al. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2018;137:1143-57.
16. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, Das A, Hartley L, Stranges S. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD009825.
17. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, Neal B, Jun M, Wong MG, Jardine M, Hillis GS, Perkovic V. Effects of the Mediterranean Diet on Cardiovascular Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0159252.
18. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
19. Agarwal A, Ioannidis JPA. PREDIMED trial of Mediterranean diet: retracted, republished, still trusted? *BMJ* 2019;364:l341.
20. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, et

- al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
21. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
 22. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018;362:776-80.
 23. Jin Q, Black A, Kales SN, Vatter D, Ruiz-Canela M, Sotos-Prieto M. Metabolomics and Microbiomes as Potential Tools to Evaluate the Effects of the Mediterranean Diet. *Nutrients* 2019;11.E207.
 24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
 25. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646.
 26. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42:S29-S33.
 27. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42:S46-S60.

28. משרד הבריאות. ההמלצות התזונתיות החדשות 2019

<https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/dietary-guidelines.pdf> Accessed October 15, 2019

ד. DASH diet (דיאטת דאש)

הגדרה

דיאטת DASH (Dietary Approaches to stop Hypertension) היא תכנית תזונתית, שהורכבה במטרה להפחית את לחץ הדם כגורם סיכון קרדיוואסקולרי.

דיאטת DASH עשירה בירקות ובפירות, ומשלבת מוצרי חלב דלי שומן, דגנים מלאים, עוף, דגים ואגוזים. מנגד, היא דלה בשומן, בבשר בקר, בממתקים ובמשקאות ממותקים. בהשוואה לדיאטה מערבית, דיאטת DASH מספקת יותר סידן, אשלגן, מגנזיום וסיבים תזונתיים, ופחות שומן, שומן רווי, כולסטרול ונתרן⁽¹⁾ (ראה טבלה להלן).

הרכב דיאטת DASH⁽¹⁾

שומן	27% מסך הקלוריות
שומן רווי	6% מסך הקלוריות
כולסטרול	150 מ"ג ביממה
פחמימות	55% מסך הקלוריות
חלבונים	18% מסך הקלוריות
סיבים תזונתיים	31 גר' ביממה
אשלגן	4700 מ"ג ביממה
מגנזיום	500 מ"ג ביממה
סידן	1240 מ"ג ביממה

מחקרי תצפית

במטה-אנליזה, שפורסמה ב-2019 נכללו 7 מחקרי עוקבה פרוספקטיביים עם סך של 377,725 משתתפים. רמת ההיצמדות לדיאטת DASH נמצאה קשורה לסיכון פחות ב-18% למל"כ (RR 0.82; 95%CI 0.78-0.87). באוכלוסייה ללא יתר לחץ דם סיכון פחות ב-20% ואילו בקרב בעלי היסטוריה של יתר לחץ דם – 11%⁽²⁾.

במטה-אנליזה נוספת בה נכללו 12 מחקרי עוקבה פרוספקטיביים ו-548,632 משתתפים, נמצא כי דבקות בדיאטת DASH הייתה קשורה לסיכון פחות ב-12% לשבץ (RR 0.88; 95%CI 0.83-0.93) במשך מעקב של 5.7-24 שנים⁽³⁾.

באנליזה פרוספקטיבית שהתבססה על מחקר ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) נכללו 12,413 משתתפים. במעקב ארוך טווח (חציון – 24 שנים) נצפה סיכון פחות לתחלואה כלילית (HR 0.84; 95%CI 0.76-0.93) ולתמותה ממחלת לב כלילית (HR 0.68; 95%CI 0.58-0.80) באנשים שנצמדו לדפוס דיאטה DASH⁽⁴⁾.

במטה-אנליזה נוספת, שפורסמה ב-2015 וכללה 11 מחקרים ו-783,732 משתתפים, נצפה סיכון פחות היצמדות לדיאטה זו⁽⁵⁾. תוצאות דומות נצפו גם במחקרים בחולי סוכרת⁽⁶⁾.

מחקרי התערבות

יעילותה של דיאטת DASH למניעה וטיפול ביתר לחץ דם, נבחנה ופורסמה לראשונה בשנת 1997 במחקר שנערך בקרב 459 משתתפים עם יתר לחץ דם ללא טיפול תרופתי, לעומת דיאטה עשירה בירקות ובפירות בלבד, או דיאטה אמריקאית טיפוסית. דיאטת DASH הביאה לירידה בלחץ דם סיסטולי ודיאסטולי של 11.4 ו-5.5 מילימטר (מ"מ) כספית בהתאמה, לעומת 7.2 ו-2.8 מ"מ כספית בדיאטה העשירה בירקות ופירות, בהשוואה לדיאטה האמריקאית הטיפוסית. מחקר זה, נערך ללא שינוי בגורמים נוספים הידועים כמשפיעים על לחץ הדם בהם ירידה במשקל, פעילות גופנית, הרגלי עישון וצריכת נתרן⁽⁷⁾. שילוב דיאטת DASH עם תכנית המתמקדת באורח חיים בריא הפחית עוד יותר את לחץ הדם הן במעקב של 6 חודשים⁽⁸⁾ והן במעקב של 18 חודשים⁽⁹⁾. במשתתפים עם מדד מסת גוף ממוצע של 33.1 ק"ג/מ² ולחץ דם התחלתי ממוצע של 138/86 מ"מ כספית, נמצאה ירידה משמעותית בלחץ הדם⁽¹⁰⁾, ללא קשר לנוכחות התסמונת המטבולית⁽¹¹⁾. במטה-אנליזה, שכללה 33 מחקרי התערבות מבוקרים בחולי סוכרת נצפו, בנוסף להפחתת לחץ הדם, גם ירידה במשקל (-1.42 ק"ג) וכן, שיפור ברמות האינסולין (-0.15 יחידות/מ"ל) וב-HbA1C (-0.53%) בצום, ללא שינוי משמעותי ברמות הגלוקוז בצום. כמו כן, נצפה בהשפעת דיאטת DASH שיפור ברמת הכולסטרול הכללי (-7.9 מ"ג/ד"ל) וב-LDL-C (4.0 מ"ג/ד"ל), ללא שינוי ברמות HDL כולסטרול⁽¹²⁾.

בשילוב רמות שונות של נתרן, דיאטת DASH הפחיתה את לחץ הדם בכל רמות הנתרן בהשוואה לקבוצת ביקורת. ההפחתה הבולטת ביותר בלחץ הדם נצפתה, כשצריכת הנתרן הייתה הנמוכה ביותר (1200 מ"ג ליום)⁽¹³⁾. בדיקה עדכנית שכללה את השפעת השילוב של דיאטת DASH דלת נתרן איששה את הממצאים, ואף הראתה כי השילוב יעיל עבור רמות התחלתיות שונות של לחץ דם בקרב משתתפים עם טרום-יתר לחץ דם, ובבעלי יתר לחץ דם מדרגה ראשונה⁽¹⁴⁾. דיאטת DASH דלת נתרן מנעה את העלייה הטיפוסית בלחץ הדם, המתרחשת עם הגיל⁽¹⁵⁾. הוכח, שדיאטת DASH דלה בנתרן, תורמת בנוסף להורדת לחץ הדם לתפקוד החדר השמאלי⁽¹⁶⁾, לשיפור בתפקוד האוטונומי והווסקולרי, ולירידה במסת חדר שמאל אצל הסובלים מיתר לחץ דם ומעודף משקל. השפעה זו הייתה בולטת יותר בתוספת פעילות גופנית והורדה במשקל⁽¹⁷⁾.

מנגנונים אפשריים

דיאטת DASH עשירה בסיבים תזונתיים במיוחד, בסיבים מסיסים, שהינם בעלי השפעה על השובע ומשקל הגוף, וכן במינרלים (סידן, אשלגן, מגנזיום), בוויטמינים (פולאט, ויטמין C) ובפיטוכימיקלים כמו פלאבנואידים, קרוטנואידים, ופיטוסטרולים. רכיבים אלה, יכולים להגביר פעילות נוגדת חמצון, להפחית את לחץ הדם, לשפר את פרופיל שומני הדם, להעלות את הרגישות לאינסולין ולהפחית מדדי דלקת ולצמצם את הדחק החמצוני⁽¹⁸⁾. במחקר חתך שפורסם ב-2019 בקרב 1493 מבוגרים, אימוץ דיאטת DASH נמצא קשור באופן הפוך למדדי בריאות קרדיומטבוליים, בהם BMI, היקף ירך ומותן נמוכים יותר, פחות עמידות לאינסולין, ופרופיל טוב יותר של מדדים לדלקת, לקרישה ולטרשת וסיכון פחות ב-48% לתסמונת מטבולית⁽¹⁹⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	דיאטת DASH מומלצת, למניעה וטיפול ביתר לחץ דם
B	I	דיאטת DASH מומלצת, להפחתת הסיכון לאירועים קרדיוואסקולריים באנשים עם יתר לחץ דם וסוכרת

מקורות עיקריים לפרק: דיאטת דאש (DASH diet)

1. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, Karanja N, Lin PH, Steele P, Proschan MA, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH): a multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol* 1995;5:108-18.
2. Zi-Qi Yang, Zhen Yang & Mei-Li Duan. Dietary approach to stop hypertension diet and risk of coronary artery disease: a meta-analysis of prospective cohort studies, *Int J Food Sci Nutr* 2019;70:668-74, DOI: 10.1080/09637486.2019.1570490.
3. Feng Q, Fan S, Wu Y, Zhou D, Zhao R, Liu M, Song Y. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension diet and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12450. doi: 10.1097/MD.00000000000012450.
4. Emily A Hu, Lyn M Steffen, Josef Coresh, Lawrence J Appel, Casey M Rebholz, Adherence to the Healthy Eating Index-2015 and other dietary patterns may reduce risk of cardiovascular disease, cardiovascular mortality, and all-cause mortality, *J Nutr* 2019; 150:312-21. doi: 10.1093/jn/nxz218.
5. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:780-800.e5. doi:10.1016/j.jand.2014.12.009.
6. Kahleova H, Salas-Salvad J, Rahelić D, Kendall CW, Rembert E, Sievenpiper JL. Dietary patterns and cardiometabolic outcomes in diabetes: A summary of systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2019;11(9). pii: 2209. doi: 10.3390/nu11092209.
7. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. The effect of dietary patterns on blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *New Eng J Med* 1997;336:1117-24.
8. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control: Main Results of the PREMIER Clinical Trial. *JAMA* 2003;289:2083-93.
9. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ; PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-95.
10. Hinderliter AL, Sherwood A, Craighead LW, Lin PH, Watkins L, Babyak MA, Blumenthal JA et al. The long-term effects of lifestyle change on blood pressure: One-year follow-up of the ENCORE study. *Am J Hypertens* 2014 ;27:734-41.
11. Hikmat F, Appel LJ. Effects of the DASH diet on blood pressure in patients with and without metabolic syndrome: results from the DASH trial. *J Hum Hypertens* 2014;28:170-5.
12. Kahleova H, Salas-Salvadó J, Rahelió D, Kendall CW, Rembert E, Sievenpiper JL. Dietary Patterns and Cardiometabolic Outcomes in Diabetes: A Summary of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients* 2019;11. pii: E2209. doi: 10.3390/nu11092209.
13. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New Eng J Med* 2001;344:3-10.
14. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Weaver CM, Appel LJ. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2841-8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.011.
15. Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ. A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. *Am J Cardiol* 2004; 94:222-7.
16. Nguyen HT, Bertoni AG, Nettleton JA, Bluemke DA, Levitan EB, Burke GL. DASH eating pattern is associated with favorable left ventricular function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 2012;31:401-7.
17. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010;170:126-35.
18. Akhlaghi M. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH): potential mechanisms of action against risk factors of

the metabolic syndrome. Nutr Res Rev 2019; 30:1-18. doi: 10.1017/S0954422419000155.

19. Phillips CM, Harrington JM, Perry IJ. Relationship between dietary quality, determined by DASH score, and cardiometabolic health biomarkers: Across-sectional analysis in adults. Clin Nutr 2019;38:1620-28. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.028.

ה. צמחונות וטבעונות

הגדרות

צמחוניים נמנעים מאכילת בעלי חיים וטבעוניים נמנעים מאכילת כל מזון שמקורו מהחי. אנשים בוחרים לאמץ תזונה צמחונית או טבעונית מסיבות שונות כגון: חמלה כלפי בעלי החיים, שמירה על הסביבה ו/או ממניעים בריאותיים⁽¹⁾.

קיימים סוגים שונים של דפוסי אכילה צמחוניים וטבעוניים⁽¹⁾:

1. Vegetarian: נמנעים מבשר, עופות ודגים, עשויים להימנע או שלא להימנע מביצים ומוצרי חלב.
2. Lacto-ovo vegetarians: נמנעים מבשר, דגים ועופות, אך אוכלים גם מוצרי חלב וביצים.
3. Lacto vegetarians: נמנעים מבשר, עופות, דגים וביצים, אך אוכלים מוצרי חלב.
4. Ovo vegetarians: נמנעים מבשר, עופות, דגים ומוצרי חלב, אך אוכלים ביצים.
5. Vegans: טבעונים. נמנעים מבשר, עופות, דגים, מוצרי חלב, ביצים, ג'לטין, דבש ותוספי מזון שמקורם מבעלי חיים.

במחקרים שונים, ההגדרה של דיאטה צמחונית/טבעונית מבוססת על מזון מהצומח אינה אחידה. כפי שמתואר לעיל, תזונה צמחונית כוללת אוסף של דפוסי תזונה. כמו כן, בחלק מן המחקרים מתייחסים לכלל המזונות מן הצומח באופן שווה, למרות, שחלק מהמזונות הצמחוניים קשורים בסיכון קרדיו מטבולי גבוה יותר כגון דגנים מעובדים ושתייה ממותקת. בחלק מן המחקרים, התגברו על מגבלה זו והתייחסו לאינדקס של תזונה מבוססת מזונות מהצומח תוך סיווג לתזונה צמחונית בריאה ולא בריאה.

מחקרי תצפית

גורמי סיכון למחלות קרדיואסקולריות

במטה-אנליזה של 86 מחקרי חתך ו-10 מחקרי עוקבה נמצאו בקרב צמחוניים וטבעוניים רמות נמוכות יותר של BMI, כולסטרול, LDL-C וגלוקוז בדם בהשוואה לאוכלי כל⁽²⁾.

בנוסף, נמצאו במחקרי עוקבה, רמות נמוכות יותר של רקמת שומן^(3,4), לחץ דם, רמות כולסטרול נמוכות ב-32%, רמות LDL-C נמוכות ב-44%^(2,3) ושכיחות נמוכה יותר של סוכרת⁽⁵⁾ בהשוואה לאוכלי כל. במחקר סיני נמצא, כי ככל שמשך ההיצמדות לצמחונות היה ארוך יותר, כך רמות שומני הדם היו מאוזנות יותר ושכבת הטרשת על עורק התרדמה הייתה קטנה יותר⁽⁶⁾.

במטה-אנליזה בה השווה לחץ הדם בקרב יותר מ-21,000 נבדקים ברחבי העולם, נמצאו ערכי לחץ דם סיסטולי נמוכים בכ-7 מ"מ כספית ולחץ דם דיאסטולי נמוך בכ-5 מ"מ כספית בקרב צמחוניים לעומת אוכלי כל⁽⁷⁾.

במחקר Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford (EPIC-Oxford), שכלל 44,561 משתתפים, נמצא בקרב טבעוניים וצמחוניים משקל גוף, רמות כולסטרול ולחץ דם נמוכים ביותר בהשוואה לאוכלי כל⁽⁸⁾. תוצאות אלה חזרו על עצמן גם במטה-אנליזה של 40 מחקרים תצפיתיים בטבעוניים (12,619 טבעוניים ו-179,630 אוכלי כל)⁽⁹⁾.

תחלואה ותמותה ממחלות קרדיואסקולריות

במטה-אנליזה של עשרה מחקרי עוקבה אחרי 72,298 משתתפים, נמצא כי לצמחוניים סיכון פחות ב-25% לתחלואה במחלות לב איסכמיות (RR 0.75; 95%CI 0.68-0.82) וסיכון פחות ב-7% לתחלואה ממחלות לב (RR 0.93; 95%CI 0.86-1)⁽²⁾.

במטה-אנליזה נוספת של 7 מחקרי עוקבה, שכללה 124,706 משתתפים, הסיכון היחסי בקרב צמחוניים בהשוואה ללא צמחוניים לסך תמותה היה נמוך ב-9% (RR 0.91; 95%CI 0.66-1.16) ולתמותה ממחלת לב חסימתית נמוך ב-29%, (RR 0.71; 95%CI 0.56-0.87)⁽¹⁰⁾. באנליזה ממחקר ה-EPIC נמצא, כי לאחר 11.6 שנות מעקב במוצע, לצמחוניים היה סיכון נמוך יותר ב-32% לאשפוז או לתמותה ממחלות לב איסכמיות⁽⁸⁾.

באנליזה מאוחרת יותר מתוך ה-EPIC-Oxford, שנעשתה לאחר 18 שנות מעקב, נמצא כי לצמחוניים, לטבעוניים ולאוכלי דגים, הסיכון נמוך יותר למחלת לב כלילית בהשוואה לאוכלי כל: 22% ו-13% בהתאמה ($p < 0.001$). סיכון זה שווה ערך לעשרה מקרי מחלת לב כלילית נמוכים יותר בקרב צמחוניים לעומת אוכלי כל (HR 95%CI 6.7-13.1 פחות מקרים). לעומת זאת, נמצא כי לצמחוניים וטבעוניים סיכון גבוה יותר לדמם תוך מוחי, בהשוואה לאוכלי כל (HR 1.2; 95%CI 1.02-1.4). אם כי הסיכון שנמצא, שווה ערך ל-3 מקרים יותר ל-1000 אנשים למשך 10 שנים. במחקר זה, לא התייחסו למקור הקלורי ולטיב דפוס התזונה⁽¹¹⁾.

מחקרי התערבות

במטה-אנליזה, שכללה 14 מחקרי התערבות, נמצאה ירידה של עד 35% ברמות ה-LDL-C בקרב צמחוניים וטבעוניים (טווח ירידה 25%-35%)⁽¹²⁾. במטה אנליזות נוספות שכללו 11, ו-19 מחקרי התערבות נמצאה ירידה ברמות ה-LDL-C (בממוצע 22- ו-12 מ"ג לד"ל בשני המחקרים בהתאמה), אך גם ירידה ברמות ה-HDL-C במשתתפים שקבלו דיאטה צמחונית (בממוצע 3.9- ו-3.4 מ"ג לד"ל)^(13,14).

במטה-אנליזה של 7 מחקרי התערבות הכללה 311 נבדקים ברחבי העולם נמצא, שדיאטה צמחונית הביאה לירידה של-4.8 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי ושל 2.2 מ"מ כספית בלחץ הדם הדיאסטולי⁽⁷⁾.

מנגנונים אפשריים

דיאטות צמחוניות וטבעוניות מאוזנות בדרך כלל ועשירות בירקות, פירות, דגנים מלאים, קטניות ואגוזים ועל כן, מכילות יותר סיבים תזונתיים, שומנים חד ורב בלתי רוויים, נוגדי חמצון, מיקורונטריאנטים, ויטמינים וסטרולים בהשוואה לדיאטה מערבית. כמו כן, דיאטות אלו דלות יותר בקלוריות, שומן רווי וכולסטרול (כפי שנמצא במטה-אנליזה של 40 מחקרי תצפית⁽⁹⁾) ולרוב מכילות מעט, אם בכלל, מזונות מעובדים. יחד עם זאת, יש חשיבות להבדיל בין דיאטה צמחונית "בריאה" ל"לא בריאה" (ראה פרק דפוס תזונה).

גורמים תזונתיים אלה משפיעים לטובה על גורמי הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות כמו משקל גוף, לחץ דם, רבדים טרשתיים בכלי הדם ועקה חמצונית⁽¹⁵⁾. בנוסף, ייתכן, שלצמחוניים ולטבעוניים יש אורח חיים בריא יותר, הכולל פחות עישון ויותר פעילות גופנית, שמשפיע על הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות.

חשוב לוודא, שהדיאטות אכן מאוזנות, כדי למנוע חסרים בוויטמין B₁₂, ויטמין D, חומצות שומן מסוג אומגה-3, סידן, ברזל, אבץ ויוד⁽¹⁶⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	דיאטה טבעונית או צמחונית מאוזנת, משפרת את הפרופיל המטבולי
B	I	דיאטה טבעונית או צמחונית מאוזנת קשורה לסיכון פחות לתחלואה ולתמותה כללית וקרדיוואסקולרית

מקורות עיקריים לפרק: צמחונות וטבעונות

1. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:1970–80.
2. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;57:3640–9.
3. Fraser GE. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? *Am J Clin Nutr* 2009;89:1607S–1612S.
4. Zhang Z, Ma G, Chen S, Li Z, Xia E, Sun Y, Yang F, Zheng L, Feng X. Comparison of plasma triacylglycerol levels in vegetarians and omnivores: a meta-analysis. *Nutrition* 2013;29:426–30.
5. Orlich MJ, Fraser GE. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2 : a review of initial published finding. *Am J Clin Nutr* 2014;100:2–7.
6. Yang S-Y, Zhang H-J, Sun S-Y, Wang L-Y, Yan B, Liu C-Q, Zhang W, Li X-J. Relationship of carotid intima-media thickness and duration of vegetarian diet in Chinese male vegetarians. *Nutr Metab* 2011;8:63.
7. Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard NND, Takegami M, Watanabe M, Sekikawa A, Okamura T, Miyamoto Y. Vegetarian Diets and Blood Pressure: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:577–87.
8. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013;97:597–603.
9. Benatar JR, Stewart RAH. Cardiometabolic risk factors in vegans; A meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2018;13:e0209086.
10. Huang T, Yang B, Zheng J, Li G, Wahlqvist ML, Li D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. *Ann Nutr Metab* 2012;60:233–40.
11. Tong TYN, Appleby PN, Bradbury KE, Perez-Cornago A, Travis RC, Clarke R, Key TJ. Risks of ischaemic heart disease and stroke in meat eaters, fish eaters, and vegetarians over 18 years of follow-up: Results from the prospective EPIC-Oxford study. *BMJ* 2019;366.
12. Ferdowsian HR, Barnard ND. Effects of plant-based diets on plasma lipids. *Am J Cardio* 2009;104:947–56.
13. Wang F, Zheng J, Yang B, Jiang J, Fu Y, Li D. Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002408.
14. Yokoyama Y, Levin SM, Barnard ND. Association between plant-based diets and plasma lipids: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2017;75:683–98.
15. Kahleova H. Cardio-Metabolic Benefits of Plant-Based Diets. *Nutrients* 2017;1–13.
16. Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutr Clin Pract* 2010;25:613–20.

1. הפחתת חלבון מן החי ואימוץ דפוס אכילה מבוסס צומח

הגדרה

דפוס אכילה מבוסס צומח מכיל ברובו מזונות מן הצומח, אך עשוי להכיל מעט מזונות מן החי. דיאטה ים תיכונית ודיאטה צמחונית וטבעונית נכללות תחת דפוס תזונה זה, אך נידונו בפרקים נפרדים (ראה/י פרק צמחונית טבעונית ופרק דיאטה ים תיכונית). דפוס בריא של תזונה מבוססת צומח כולל דגנים מלאים, קטניות, זרעים, אגוזים, ירקות ופירות, בעוד שדפוס תזונה מבוססת צומח לא בריאה, כולל לדוגמה: צריכת דגנים לא מלאים, חטיפים, ממתקים ושתייה ממותקת. חלק מהמחקרים המוצגים להלן, ביצעו הפרדה בין דפוסים אלו, אך לא כולם. כמו כן, מוצגים גם מחקרים העוסקים בהפחתת צריכה של חלבון מן החי והחלפתו בחלבון צמחי.

מחקרי תצפית

בכל מחקרי התצפית שנסקרו, נמצא קשר בין אכילת דפוס תזונה מהצומח לסיכון פחות לתחלואה קרדיוואסקולרית. במחקרי האחיות והרופאים שעקבו אחר משתתפים מ-3 מחקרי עוקבה גדולים (92,329 נשים ו-43,259 גברים), נמצא, כי דבקות בתזונה מבוססת צומח קשורה בסיכון יחסי נמוך ב-8% בהשוואה לעשירון הקיצוני בציון אינדקס מבוסס צומח. כאשר חושב האינדקס בהתבסס על מזונות בריאים מן הצומח, הקשר היה חזק יותר, נמצא, כי דבקות בדיאטה מבוססת צומח בריאה קשורה בסיכון יחסי נמוך ב-25% למל"כ ואילו דבקות בתזונה מבוססת מזונות מהצומח לא-בריאה, קשורה בסיכון יחסי הגבוה ב-32% למל"כ, בהשוואה לעשירונים הקיצוניים⁽¹⁾. בנייתו נוסף מתוך מחקרי עוקבה אלו⁽²⁾ נמצא, כי צריכה גבוהה של חלבון מן החי קשורה לסיכון גבוה יותר לתמותה מל"כ, ואילו צריכה גבוהה של חלבון מן הצומח נמצאה קשורה בסיכון נמוך יותר לתמותה כללית ותמותה ממל"כ. החוקרים חישובו כי על כל החלפה של 3% מהקלוריות מחלבון מהחי בחלבון מהצומח, הסיכון נמוך יותר לתמותה ממל"כ כמפורט להלן: עבור החלפה של בשר אדום מעובד (HR 0.61; 95%CI 0.48-0.78), בשר אדום לא מעובד (HR 0.83; 95%CI 0.76-0.91), עוף (HR 0.91; 95%CI 0.83-1), דגים (HR 0.88; 95%CI 0.8-0.97), ביצים (HR 0.88; 95%CI 0.75-1.04), ומוצרי חלב (HR 0.89; 95%CI 0.8-0.98).

תוצאות דומות התקבלו בנייתו שלישי מתוך מחקר הרופאים והאחיות בקרב 53,553 נשים ו-27,916 גברים, שהתמקד בדיווח על שינוי בצריכת בשר אדום ובשר מעובד⁽³⁾.

במחקר נוסף, ערכו ניתוח שהתבסס על נתוני 11,879 משתתפים ממחקר ה-NHANES-3 ו-National Health and Nutrition Examination Survey) בו נבחן הקשר בין תזונה מבוססת צומח בריאה ולא בריאה תמותה מכל הסיבות תמותה ממחלות קרדיוואסקולריות. נמצא, כי ציון מעל החציון בדיאטה מבוססת צומח בריאה היה קשור לסיכון פחות לתמותה מכל הסיבות. כל עלייה ב-10 נקודות בציון הייתה קשורה בסיכון נמוך ב-5% לתמותה מכל הסיבות נמצא קשר, בין תזונה מבוססת צומח בריאה או לא בריאה לבין תמותה ספציפית ממחלות קרדיוואסקולריות⁽⁴⁾.

במחקר עוקבה בקרב 12,168 משתתפים במסגרת מחקר ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) שהתבצע בין השנים 1987-2016 נמצא, כי דבקות גבוהה יותר בתזונה מבוססת צומח בריאה קשורה לסיכון נמוך ב-19% לתמותה ממל"כ וב-11% לתמותה כללית⁽⁵⁾.

תוצאות דומות נצפו גם במחקר עוקבה מיפן, עבור החלפה איזוקלורית של 3% של בשר אדום לחלבון צמחי נמצא קשר לסיכון נמוך יותר לתמותה כללית ולתמותה ממחלות קרדיוואסקולריות (HR 0.58; 95%CI 0.39-0.86)⁽⁶⁾.

בנייתו מתוך מחקר האדוונטיסטים שעקב במשך כ-9 שנים אחר 81,337 משתתפים, נבחן הקשר בין מקור החלבון (צמחי או מן החי) על תמותה ממחלות לב⁽⁷⁾. נמצא, כי הסיכון לתמותה ממחלות קרדיוואסקולריות היה גבוה יותר באלו שצרכו את כמויות הבשר הגבוהות ביותר (החמישון העליון); בהשוואה לאילו שצרכו את כמויות הבשר הנמוכות ביותר (החמישון התחתון): (P-trend<0.001; HR 1.61; 95%CI 1.12-1.32). בעוד שאלו שצרכו את הכמויות הגבוהות ביותר של אגוזים וזרעים (חמישון עליון לעומת תחתון) היו מצויים בסיכון נמוך לתמותה ממחלות קרדיוואסקולריות

(P-trend<0.001; RR 0.60; 95%CI 0.42-0.86). לגבי מקורות חלבון אחרים לא נמצא קשר מובהק.

במחקר עוקבה נוסף, שבדק את הקשר בין צריכת חלבון מן הצומח בהשוואה לחלבון מהחי בקרב 416,104 אנשים, במשך 16 שנים, נמצא כי צריכת חלבון ממקור צמחי קשורה לסיכון נמוך יותר לתמותה בשני המינים. החוקרים חישבו כי על כל החלפה של 3% מהקלוריות מחלבון מהחי בחלבון מהצומח, הסיכון נמוך יותר לתמותה כללית בגברים (HR 0.90; 95%CI 0.88-0.93) ונשים (HR 0.90; 95%CI 0.87-0.93). כמו כן, בקרב גברים נמצא סיכון נמוך יותר לתמותה ממחלות לב (HR 0.91; 95%CI 0.86-0.96) ותמותה משבץ (HR 0.78; 95%CI 0.68-0.90). בקרב נשים נראו תוצאות דומות, ו- (HR 0.90; 95%CI 0.84-0.98) ו- (HR 0.81; 95%CI 0.70-0.94) עבור תמותה ממחלות לב ושבץ בהתאמה. הסיכון לתמותה כללית נמצא נמוך, במיוחד, בהחלפה של חלבון ביצה בחלבון צמחי (סיכון פחות ב-24% בקרב גברים ו-21% פחות בנשים) והחלפה של בשר אדום (סיכון פחות ב-13% בקרב גברים ו-15% פחות בנשים)⁽⁸⁾.

במטה-אנליזה, שפורסמה במאי 2020 בקרב 715,128 משתתפים, הושוותה תזונה מבוססת חלבון ממקור צמחי, לעומת תזונה מבוססת חלבון ממקור בעלי חיים, מחזקת נתונים אלו וגם בה נמצא סיכון פחות לתמותה כללית ב-8% ולמחלות קרדיואסקולריות ב-12%. σ pooled = 0.92; 95%CI 0.87-0.97. HR 0.88; 95%CI 0.8-0.96 לב ב-8% ולמחלות לב ב-12%⁽⁹⁾.

מחקרי התערבות

בהם נבדקה ההשפעה של תזונה מבוססת צומח על גורמי סיכון קרדיואסקולריים ועל תוצאים קליניים, מפורטים בפרקים נפרדים כגון: דיאטה ים תיכונית ודיאטה צמחונית וטבעונית. כמו כן, מחקרי התערבות המתייחסים למרכיבים מדפוס בריא של תזונה מבוססת צומח כגון: דגנים מלאים, קטניות, זרעים, אגוזים, ירקות ופירות⁽¹⁰⁾.

מנגנונים מוצעים

האפקט המגן של תזונה מבוססת צומח בפני תחלואה ותמותה קרדיואסקולרית, יכול להיות קשור לפרופיל חומצות האמינו, להשפעה על מערכת העיכול והמיקרוביום ולמרכיבים נוספים הנמצאים במזון השלם מן הצומח⁽¹⁰⁾. בנייר עמדה זה, ישנם גם פרקים העוסקים בנפרד בקטניות, סויה, אגוזים, ירקות ופירות מחד, ופרק המתמקד בבשר מעובד מאידך. פרקים אילו יכולים לסייע בקבלת תמונה שלמה יותר לגבי הפחתה בצריכת מזון מהחי ובריאות הלב.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	I	ממחקרי תצפית מומלץ, להפחית צריכת מזון מן החי ולהגביר צריכת מזונות באיכות גבוהה, מן הצומח, כאחת מהאסטרטגיות להפחית סיכון לתחלואה ולתמותה כללית וקרדיואסקולרית

מקורות עיקריים לפרק: הפחתת חלבון מן החי ואימוץ דפוס אכילה מבוסס צומח

1. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, Chiuve SE, Manson JAE, Willett W, Rexrode KM, Rimm EB, Hu FB. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. adults. *J Am Coll Cardiol*; 2017;70:411–22.
2. Song M, Fung TT, Hu FB, Willett WC, Longo V, Chan AT, Giovannucci EL. Animal and plant protein intake and all-cause and cause-specific mortality: results from two prospective US cohort studies. *JAMA Intern Med* 2016;176:1453–63.
3. Zheng Y, Li Y, Satija A, Pan A, Sotos-Prieto M, Rimm E, Willett WC, Hu FB. Association of changes in red meat consumption with total and cause specific mortality among US women and men: Two prospective cohort studies. *BMJ* 2019;365:1-11.
4. Kim H, Caulfield LE, Rebholz CM. Healthy plant-based diets are associated with lower risk of all-cause mortality in US Adults. *J Nutr* 2018;148:624–31.
5. Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, Steffen LM, Coresh J, Rebholz CM. Plant-based diets are associated with a lower risk of incident cardiovascular disease, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in a general population of middle-aged adults. *J Am Heart Assoc* 2019;8:1-13.
6. Budhathoki S, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Goto A, Kotemori A, Ishihara J, Takachi R, Charvat H, Mizoue T, et al. Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality in a Japanese cohort. *JAMA Intern Med* 2019;179:1509–18.
7. Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, Barbillon P, Delattre M, Fraser GE. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: The Adventist Health Study-2 cohort. *Int J Epidemiol* 2018;47:1603–12.
8. Huang J, Liao LM, Weinstein SJ, Sinha R, Graubard BI, Albanes D. Association between plant and animal protein intake and overall and cause-specific mortality. *JAMA* 2020; 2790:1-12.
9. Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, Esmailzadeh A. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2020; 370: 1-17.
10. Chesney K Richter, Ann C Skulas-Ray CMC and PMK-E. Plant protein and animal proteins: Do They Differentially Affect Cardiovascular Disease Risk? *Nutr* 2015;6: 712–28.

ז. דיאטה קטוגנית

הגדרה

דיאטה דלה מאד בפחמימות (דמ"פ), מאלצת את הגוף להשתמש בשומן לצורך הפקת אנרגיה ומתאפיינת ביצירת קטונים ובעליית רמתם בדם לרמה מקסימלית של 7-8 מילימול לליטר ללא שינוי ברמת החומציות⁽¹⁾. דיאטות קטוגניות מאופיינות בצריכה נמוכה של פחמימות, בד"כ מתחת ל-50 גר' ליום. המחקרים שבדקו את הדיאטה הקטוגנית, הינם מחקרי התערבות, קצרי טווח.

מחקרי התערבות

במטה-אנליזה של מחקרי התערבות, שכללה 11 מחקרים, עם 1369 משתתפים, הושוו דיאטות דלות-שומן ודיאטות דמ"פ, שנמשכו 6 חודשים ומעלה. קבוצת הדמ"פ, הוגדרה כתזונה תואמת דיאטת אטקינס או צריכת פחמימות נמוכה מ-20% מכלל צריכת האנרגיה. נמצא, כי בהשוואה לדיאטות דלות השומן, למשתתפים בקבוצת הדמ"פ, נצפתה ירידה גדולה יותר במשקל וב-TG (weighted mean difference = -2.17 kg; 95%CI -3.36, -0.99) (weighted mean difference = -1.196 mg/dL; 95%CI -0.37-0.15), אך גם עלייה ניכרת ב-HDL-C (weighted mean difference = 0.644 mg/dL; 95%CI 0.09, 0.19) (weighted mean difference = 0.736 mg/dL; 95%CI 0.003, 0.33)⁽²⁾.

במטה-אנליזה של 8 מחקרי התערבות עם 1633 משתתפים, לא נמצא שינוי מובהק ברמות LDL-C בקרב קבוצת הדמ"פ לאחר 6, 12, ו-24 חודשים. לעומת זאת, בדיאטות דלות השומן נצפתה ירידה גדולה יותר ב-LDL-C, אך שינוי זה נצפה כזניח קלינית. לעומת זאת, נצפו שינויים מובהקים ברמות ה-HDL-C והטריגליצרידים בדיאטות דלות-פחמימות לעומת דלות-שומן, כאשר ההבדל המובהק ביותר נמצא בדמ"פ. במחקרים אלו נצפתה עלייה ברמות HDL-C וירידה ברמות הטריגליצרידים (0.55 mg/dL; P = 0.02; -0.87 mg/dL; 95%CI 0.26-0.12; P < 0.00001; 95%CI 0.10-0.14; בהתאמה)⁽³⁾.

במחקר התערבות לא אקראי של 349 חולי סוכרת למשך שנה, 262 משתתפים קיבלו הנחיות תזונתיות לשהיה בקטוזיס (לא מדווח מקור השומן או החלבון), מול קבוצת ביקורת, שקבלה הנחיות לתזונה סטנדרטית, לפי המלצות איגוד הסוכרת האמריקאי. לאחר שנה, נצפו עליות מובהקות ברמת ה-LDL-C אך גם ברמות ה-HDL-C עם שיפור ביחס ApoB/ApoA1. יתר על כן, נצפתה עלייה בגודל חלקיקי ה-LDL וה-VLDL וירידה ברמת הטריגליצרידים ולחץ הדם⁽⁴⁾.

תוצאות דומות נצפו במחקר התערבות לא מבוקר בקרב 31 משתתפים הסובלים מהשמנה, שקבלו דיאטה קטוגנית ים-תיכונית ספרדית, הכוללת: שומן בעיקר משמן זית, צריכה מתונה של יין אדום, פחמימות מירקות ירוקים וחלבון בעיקר מדגים, ללא הגבלה קלורית למשך 12 שבועות. נמצאה הפחתה משמעותית במשקל, BMI, ל"ד סיסטולי ודיאסטולי, כולסטרול, וגלוקוז בדם. הפרמטר שבו נצפה השינוי המשמעותי ביותר היה TG (ירידה של 47.91%). כמו כן, נצפתה גם ירידה מובהקת ב-LDL-C ועלייה מובהקת ב-HDL-C⁽⁵⁾.

במחקר התערבות נוסף, נבדקה השפעת דיאטת אטקינס ב-37 חולי אפילפסיה, שקיבלו הוראה לצרוך פחות מ-20 גר' פחמימה ליום, למשך זמן מעקב ממוצע של 16 חודשים (טווח 3-41 חודשים). במהלך שלושת החודשים הראשונים, רמות הכולסטרול וה-LDL-C עלו באופן מובהק, אך לאחר שנה הן לא נבדלו בהשוואה לתחילת ההתערבות. כמו כן, בשלושה חודשים הראשונים, הייתה נטייה לעלייה ב-HDL-C ללא שינוי מובהק ב-TG⁽⁶⁾.

מנגנונים מוצעים

הורדת רמות ה-TG בדם בדיאטה הקטוגנית, עשויה להסביר את העלייה שניצפתה בגודל ובכמות חלקיקי ה-LDL⁽¹⁴⁾. עם זאת, המנגנון שבו דיאטה קטוגנית גורמת לשינויים שנמצאו אינו ידוע.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	IIb	ניתן לשקול אימוץ דיאטה קטוגנית (דצ"פ) לטווח הקצר, עד שנה לצורך הפחתת משקל ושיפור מהיר של מדדים מטאבוליים
C	III	בהיעדר נתונים ארוכי טווח, מומלץ, להימנע מדצ"פ מעבר לשנה

למקורות עיקריים ראה מקורות בפרק הבא.

ח. דיאטה פליאוליתית

הגדרה

דיאטה פליאוליתית מתיימרת לתקן את אי-ההלימה האבולוציונית בין דיאטה ואורח חיים של האדם הנבון (Homo Sapiens) לפני המהפכה החקלאית ובתקופה המודרנית. הדיאטה אמורה להידמות לדיאטת ציידים-לקטים ומאופיינת בצריכה של מוצרים לא מעובדים ובכללם ביצים, בשר, דגים ומגוון מזונות מן הצומח, פירות, ירקות ואגוזים, ואינה כוללת דגנים וקמח, קטניות, מוצרי חלב, סוכר או מלח ומזונות מעובדים.

מחקרים תצפיתיים

מחקר עוקבה פרספקטיבי (REGARDS) אחד עקב אחר 21,423 משתתפים למשך 6.25 שנים בממוצע ובו נבדק הקשר בין אינדקס היצמדות לדפוס תזונה הדומים לדיאטות פליאוליתיות וים-תיכוניות ותמותה⁽⁷⁾. החמישון העליון בדפוס התזונה הפליאוליתית לעומת החמישון התחתון נמצא כגורם מגן מפני מוות מכל הסיבות $HR\ 77.0; 95\%CI\ 0.67,0.89; P<0.01$, אם כי, התמותה ממחלות קרדיווסקולריות היתה, רק כמעט, מובהקת $HR\ 0.78; 95\%CI\ 0.61, 1.00; P=0.06$. יש לציין, כי בכל האנליזות, תזונה ים תיכונית הראתה מדדי סיכון טובים יותר מאשר תזונה פליאוליתית, למרות, שהחוקרים לא ביצעו השוואה ישירה בין שתי הדיאטות.

מחקרי התערבות

במטה-אנליזה, שכללה 4 מאמרי התערבות וסה"כ 159 משתתפים, נבחנו השפעות דיאטה פליאוליתית אל מול דיאטות סטנדרטיות עפ"י המלצות תזונתיות לאומיות⁽⁸⁾. נמצא, כי דיאטה פליאוליתית תרמה לשיפור גדול יותר בטווח הקצר להיקף המותניים, TG, ל"ד סיסטולי ודיאסטולי, HDL-C, וסוכר בצום. החוקרים קבעו כי איכות הנתונים הייתה בינונית. מתוך מחקרים אלה, המחקר היחיד ארוך הטווח, היה מחקר התערבות בנשים בריאות לאחר גיל המעבר בשוודיה⁽⁹⁾ בו הושוה דיאטה פליאוליתית (30% חלבון, 40% שומן, 30% פחמימות) עם דיאטה נורדית סטנדרטית (15% חלבון, 25%-30% שומן, 55%-60% פחמימות). שתי הקבוצות, הפחיתו את מסת השומן לאחר 6 ו-24 חודשים. קבוצת הדיאטה הפליאוליתית הפחיתה יותר את מסת השומן והיקף המותניים לאחר שישה חודשים, אך לאחר 24 חודשים כבר לא היה הבדל מובהק בין הקבוצות. רמות ה-TG ירדו בדיאטה הפליאוליתית יותר מאשר בדיאטה הסטנדרטית גם לאחר 6 וגם לאחר 24 חודשים. בהמשך, נבחנה השפעת הדיאטות על הצטברות TG בשריר הלב ומסת החדר השמאלי⁽¹⁰⁾. בשתי הדיאטות נמצאה ירידה במסת החדר השמאלי ובלחץ הדם לאחר 6 חודשים, אך גם עלייה חזרה לאחר 24 חודשים ולא נמצאו הבדלים מובהקים בין הדיאטה הפליאוליתית לדיאטה הסטנדרטית. מחקר התערבות נוסף בדק השפעות דיאטה פליאוליתית מול דיאטה לפי ההמלצות האוסטרליות, על 39 נשים בריאות למשך 4 שבועות ומצא ירידה גדולה יותר במשקל בקבוצת הדיאטה הפליאוליתית, ללא הבדלים בתוצאים מטבוליים⁽¹¹⁾. במחקר התערבות נוסף, ב-32 משתתפים חולי סוכרת סוג 2 נמצא כי דיאטה פליאוליתית שיפרה את מסת השומן וסמנים מטבוליים כולל רגישות לאינסולין, תגובה גליקמית ורמות לפטין⁽¹²⁾. לא נמצאו מחקרים ארוכי טווח של ההשפעה של הדיאטה הפליאוליתית על מדדי בריאות קליניים או מטבוליים. חשוב לציין, שבתצפיות לא מחקריות במרפאות, יש דיווחים רבים על עלייה ברמות ה-LDL-C לערכים קיצוניים (400 מג"ד"ל ומעלה) במטופלים הצורכים דיאטה פליאוליתית. תצפיות אלה דורשות מחקר יסודי יותר.

מנגנונים מוצעים

הפחתה של מגוון פריטי המזון בתזונה ובעיקר, הפחתת צריכת מזון מעובד, בדומה לדיאטה ים-תיכונית והפחתת מזון עשיר בפחמימות (דגנים וקטניות) – בדומה לדיאטה דלת פחמימות, יכולים לתרום להשפעה של הדיאטה הפליאוליתית על המדדים הקרדיווסקולאריים.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
C	III	בהיעדר נתונים מספקים על השפעת הדיאטה הפליאוליתית על מדדי בריאות, מומלץ, להימנע משימוש בדיאטה הפליאוליתית לטווח הארוך.

מקורות עיקריים לפרקים: דיאטה קטוגנית ודיאטה פליאוליתית

1. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:789–96.
2. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, Retterstol K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2016;115:466–79.
3. Gjuladin-Hellon T, Davies IG, Penson P, Amiri Baghbadorani R. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2019;77:161–80.
4. Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT, McKenzie AL, Ballard KD, Campbell WW, McCarter JP, Phinney SD, Volek JS. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: An open label, non-randomized, controlled study. *Cardiovasc Diabetol. BioMed* 2018;17:56.
5. Pérez-guisado J, Muñoz-serrano A, Alonso-moraga Á. Spanish Ketogenic Mediterranean diet : a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutrition Journal*, 2008; 7:30-30.
6. Cervenka MC, Patton K, Eloyan A, Henry B, Eric H, Cervenka MC, Patton K, Eloyan A, Henry B, Kossoff EH. The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy. *Nutr Neurosci* 2016;19:131–7.
7. Whalen KA, Judd S, McCullough ML, Flanders WD, Hartman TJ. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults. *J Nutr* 2017;147:612–20.
8. Manheimer EW, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;102:922–32.
9. Mellberg C, Sandberg S, Ryberg M, Eriksson M, Brage S, Larsson C, Olsson T, Lindahl B. Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women : a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:350-7.
10. Andersson J, Mellberg C, Otten J, Ryberg M, Rinnström D, Larsson C, Lindahl B, Hauksson J, Johansson B, Olsson T. Left ventricular remodelling changes without concomitant loss of myocardial fat after long-term dietary intervention. *Int J Cardiol* 2016; 216: 92-96.
11. Genoni A, Lyons-Wall P, Lo J, Devine A. Cardiovascular, Metabolic Effects and Dietary Composition of Ad-Libitum Paleolithic vs. Australian Guide to Healthy Eating Diets: A 4-Week Randomised Trial. *Nutrients* 2016;8:314.
12. Otten J, Stomby A, Waling M, Isaksson A, Tellström A. Effects of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass , insulin sensitivity , and glycemic control : a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33:1–21.

ט. צום לסירוגין

הגדרה

צום לסירוגין (Intermittent Fasting) היא אחת הגישות התזונתיות, שנחקרות בשנים האחרונות בהקשר של ירידה במשקל ושיפור הבריאות המטבולית. בגישה זו, ההימנעות ממזון נעשית מרצון (להבדיל מהרעבה), במטרה לחקות את הדרך הקדמונית, בה בני האדם לא אכלו במשך שעות ואף במשך ימים, בהתאם לזמינות המזון⁽¹⁾.

קיימות אפשרויות מגוונות לאכילה או לצום בפרקי זמן משתנים, הנחלקות ל-3 קבוצות עיקריות:

הראשונה נקראת Alternate-day fasting (ADF) ובה צמים במשך יממה (או שאוכלים עד 25% מהדרישה האנרגטית היומית) וניתן לאכול באופן חופשי ביממה שלאחריה. ניתן לאכול כך באופן רצוף יום כן יום לא, או להגביל את ימי הצום למספר פעמים בשבוע. למשל 5:2, כלומר שבמהלך השבוע אוכלים כרגיל במשך 5 ימים וביומיים לא עוקבים אוכלים רק 500 קק"ל ביום, בארוחה אחת או במספר ארוחות במשך היום.

הגישה השנייה נקראת Time-restricted feeding (TRF) ובה, ניתן לאכול באופן חופשי בחלון זמן מוגבל של היממה. למשל, בגישת 16:8, במשך יממה צמים במשך 16 שעות רצופות וניתן לאכול בטווח של 8 שעות. בגישה זו לרוב, אוכלים 2-3 ארוחות, למשל מ-11:00 עד 19:00. אפשרויות נוספות הן 18:6, כלומר, צום במשך 18 שעות ואכילה בטווח זמן של 6 שעות או 20:4, שבה אוכלים לרב 1-2 ארוחות, למשל מ-14:00 עד 18:00 ובשאר היממה צמים.

בגישה השלישית הצום ממושך יותר, למשל, גישת 36 שעות, בה צמים מארוחת הערב ביום הראשון עד לארוחת הבוקר ביום השלישי⁽²⁻³⁾.

מחקרי תצפית

במחקרי חתך ומחקרים פרוספקטיביים, נמצא קשר הפוך בין מספר הארוחות במשך היום לבין גורמי הסיכון הקרדיוואסקולריים, כולל השמנה ורמות LDL-C⁽⁴⁾.

במחקר פרוספקטיבי, שנערך בקרב 26,902 גברים בגילאי 45-82 שנים במשך 16 שנות מעקב, לא נמצא קשר בין מספר הארוחות ביום לבין הסיכון למל"כ. בהשוואה לגברים שאכלו 3 ארוחות ביום, הסיכון לגברים שאכלו 1-2 ארוחות ביום היה 1.10; 95%CI 0.92-1.32, הסיכון לגברים שאכלו 4-5 פעמים ביום היה 1.05; 95%CI 0.94-1.18, והסיכון לגברים שאכלו 6 ארוחות יותר ביום היה 1.26; 95%CI 0.90-1.77⁽⁵⁾.

במחקר חתך, שנערך בארה"ב בקרב 448 אנשים המשתייכים לכנסייה המורמונית (69% גברים) ושעברו אנגיוגרפיה, נמצא כי הסיכון למל"כ היה נמוך ב-54% בקרב הצמים, בהשוואה לאלה שאינם צמים באופן קבוע (OR 0.46, 95%CI 0.27-0.81) בתקנון לגורמי סיכון ידועים. באוכלוסייה זו נהוג לצום פעם בחודש במשך 24 שעות⁽⁶⁾. במטה-אנליזה שנערכה על מחקר זה יחד עם מחקר שנערך בקרב 200 משתתפים נוספים, נמצא סיכון נמוך ב-35% למל"כ בקרב האנשים, שצמים באופן קבוע בהשוואה לאלה שאינם צמים (OR 0.65; 95%CI 0.46-0.94) וכן, סיכון נמוך ב-44% לסוכרת (OR 0.56; 95%CI 0.36-0.88), בתקנון למין ולגיל⁽⁷⁾.

מחקרי התערבות

בחלק מהמחקרים ההתערבותיים (אך לא בכלם), גישות שונות של צום לסירוגין נמצאו יעילות בהפחתת גורמי הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות כגון: ירידה במשקל (ירידה של 3%-8% במשך 3-24 שבועות) ובמסת השומן, הפחתה בלחץ הדם הסיסטולי (ירידה של 3%-6%) והדיאסטולי (ירידה של 6%-10%), ירידה ברמות האינסולין בצום (ירידה של 11%-57%) ובמידת העמידות לאינסולין, ושיפור פרופיל השומנים בדם כולל הפחתת רמות ה-TC (ירידה של 6%-21%), LDL-C (ירידה של 7%-32%) וטריגליצרידים (16%-42%). בחלק מהמחקרים הללו, השינוי היה תלוי במידת ההגבלה הקלורית ו/או הירידה במשקל או ברמות הבסיס של גורמי הסיכון^(1,4,8-9).

במחקר שנערך בקרב 100 משתתפים (86% נשים), נערכה השוואה בין צום לסירוגין (ADF) לדיאטה מוגבלת קלורית

וקבוצת ביקורת ללא התערבות. הירידה במשקל בשתי קבוצות ההתערבות היתה דומה לאחר חצי שנה ולאחר שנה של מעקב, לא נמצאו הבדלים בלחץ הדם, רמות הגלוקוז והאינסולין בצום, עמידות לאינסולין וטריגליצרידים. לאחר שנת מעקב, רמות ה-LDL-C היו גבוהות יותר בקרב המשתתפים בקבוצת ה-ADF בהשוואה לאלה ששמרו על דיאטה מוגבלת קלורית (1.9-21.1 mg/dL, 95%CI 11.5), ללא הבדל ברמות ה-HDL-C⁽¹⁰⁾. במחקר נוסף, שנערך בקרב 109 משתתפים עם מעקב של שנתיים, לא נמצאו הבדלים בירידה במשקל, ברמות הגלוקוז ורמות הליפידים בדם, בין סגנונות שונים של צום לסירוגין לבין הגבלה קלורית קבועה⁽¹¹⁾.

במטה-אנליזה, שכללה 19 מחקרים קליניים, שנמשכו 4 ימים עד 3 חודשים ושנערכו בקרב 475 משתתפים (54% נשים, 10 מחקרים שנערכו בקרב אנשים בריאים ו-9 מחקרים בקרב אנשים עם השמנה ו/או תסמונת מטבולית או כבד שומני), נמצא, כי בהשוואה לקבוצת הביקורת, צום לסירוגין תרם לירידה גדולה יותר במשקל [הפרש של -0.9 ק"ג (-0.1-1.7) 95%CI] ובמסת השומן [הפרש של -1.6 ק"ג (-0.5-2.6) 95%CI] ללא פגיעה במסת הגוף הרזה. צום לסירוגין, נמצא יעיל במיוחד, באנשים עם עודף משקל או עם השמנה (בהשוואה לאנשים במשקל תקין). עוד נמצא, כי צום לסירוגין הפחית את לחץ הדם הסיסטולי [-5.8 (-0.4-3.1) mmHg 95%CI], את רמות הגלוקוז בצום [-3.0 mg/dl 95%CI -5.6 (-0.3)] ואת רמות הטריגליצרידים [-23.3 (-0.3-11.6) mg/dl 95%CI], ללא השפעה על רמות ה-LDL-C ו-HDL-C⁽¹²⁾.

מנגנונים

המנגנונים האפשריים בהם צום לסירוגין יכול להשפיע לטובה על גורמי הסיכון הקרדיוואסקולריים הם ירידה במשקל, השפעה מטבולית ייחודית של הצום או שילוב ביניהם. דיאטה המבוססת על צום לסירוגין יכולה לתרום לירידה במשקל אולם, אין הוכחה שהיא יעילה יותר לאורך זמן בהשוואה לדיאטה מופחתת קלורית. בנוסף, שיעור הנשירה מדיאטה המבוססת על צום לסירוגין גבוה יותר⁽⁹⁻¹⁰⁾.

בשעות הצום או בימים בהם האכילה מועטה (כ-500 קק"ל ביום) חלים שינויים מטבוליים, המתאפיינים בהידרוליזה של טריגליצרידים לחומצות שומן חופשיות והיווצרות גופי קטו בכבד. שימוש בגופי קטו כמקור אנרגיה מלווה בירידה ברמות הגלוקוז, האינסולין וה-IGF-1 ועלייה ברמות הגלוקגון. תהליכים אלה, מעוררים תגובות תאיות, המשפרות את ויסות הגלוקוז ומדכאות תהליכי דלקת. במהלך הצום, התאים מפעילים מסלולים המגבירים את העמידות לעקה חמצונית ומטבולית ומתקנים או מסירים מולקולות פגומות. מנגנונים אלה יכולים לעודד ירידה במשקל, בין היתר, בגלל הפחתה בתאבון, והפחתת גורמי הסיכון נוספים^(1,3). מנגנון משוער נוסף הוא התאמה לשעון הצירקדי (Circadian), השעון הביולוגי שנמשך כ-24 שעות ואחראי על שעות הערות והשינה. השעון הצירקדי מסתנכר על ידי חישה של שינויי אור, טמפרטורה ומזון, ויש לו השפעה על המטבוליזם ועל מגוון תהליכים פיזיולוגיים בגוף. למשל, הוא קשור לרמות שונות של הפרשת אינסולין ביום ובלילה, כך שאכילה בלילה, גורמת לעלייה גדולה יותר ברמות הסוכר לאחר הארוחות ולחשיפה גבוהה יותר של אינסולין, מה שעלול לגרום לעלייה בסיכון לסוכרת מסוג 2⁽¹³⁾. בהקשר הזה, העלו השערות שונות לגבי הקשר בין אכילה או דילוג על ארוחת הבוקר ו/או פיזור שונה של הארוחות במשך היום, בהיבט של שעות הארוחות ובהיבט של גודל הארוחות, על הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות וגורמי הסיכון שלהן. אולם, מיעוט המחקרים הקליניים שנערך בתחום זה אינו מספיק דיו כדי לענות על שאלות אלה באופן חד משמעי⁽⁴⁾.

באופן דומה, אין מספיק מחקרים כדי לקבוע איזו גישה של צום לסירוגין יעילה יותר (TRF, ADF או צום ממושך יותר), והאם יש לשים את הדגש על השעות ביממה בהן צמים (בוקר או לילה) או על משך זמן הצום. כמו כן, לא ידוע איזו אוכלוסייה תיהנה יותר מהיתרונות האפשריים של צום לסירוגין (אנשים בריאים או אנשים עם גורמי סיכון כמו השמנה ותסמונת מטבולית), כמו גם, מהן ההשלכות של שיטת אכילה זו לאורך זמן⁽³⁻⁴⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIb	ניתן לשקול, שימוש בשיטות שונות של צום לסירוגין מאוכל, ללא הגבלת שתיה, כאחת האסטרטגיות להפחתת צריכה קלורית ולירידה במשקל

מקורות עיקריים לפרק: צום לסירוגין

1. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019;381:2541-51.
2. Malinowski B, Zalewska K, **Węsierska** A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, Pawlak-Osińska K, Wiciński M. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders- An Overview. *Nutrients* 2019;11:673.
3. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG 3rd, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity* 2018;26:254-68.
4. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, Varady K; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e96-e121.
5. Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA, Jensen MK, Flint AJ, Hu FB, Rimm EB. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation* 2013;128:337-43.
6. Horne BD, May HT, Anderson JL, Kfoury AG, Bailey BM, McClure BS, Renlund DG, Lappé DL, Carlquist JF, Fisher PW, Pearson RR, Bair TL, Adams TD, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008;102:814-9.
7. Horne BD, Muhlestein JB, May HT, Carlquist JF, Lappé DL, Bair TL, Anderson JL; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2012;109:1558-62.
8. Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol* 2017;595:3691-700.
9. Tinsley GM, Horne BD. Intermittent fasting and cardiovascular disease: current evidence and unresolved questions. *Future Cardiol* 2018;14:47-54.
10. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, Gabel K, Freels S, Rigdon J, Rood J, Ravussin E, Varady KA. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:930-8.
11. Headland ML, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults *Int J Obes (Lond)* 2019;43:2028-36.
12. Moon S, Kang J, Kim SH, Chung HS, Kim YJ, Yu JM, Cho ST, Oh CM, Kim T. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12:E1267.
13. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr* 2017;37:371-93.

חלק ב: סוגי מזונות

א. מזון מעובד ואולטרה-מעובד

הגדרות

"מזון אולטרה-מעובד" הינו מזון ושתייה שעברו עיבוד בעזרת שיטות טכנולוגיות בתעשייה, במטרה לשפר את המרקם, הצבע, הטעם ולהאריך את חיי המדף ובדרך כלל, הוספו להם תוספי מזון שונים⁽¹⁻²⁾.

קיימות מספר הגדרות למזון מעובד-ברוב המחקרים בסקירה זו, הוגדר מזון אולטרה-מעובד על פי שיטת ה-NOVA. שיטה זו הגדירה את מידת עיבוד מזון המוכרת בעולם למחקר ולקביעת מדיניות⁽³⁾.

ה-NOVA מתייחסת למזונות לפי מידת עיבודם, ולא לפי הרכבם התזונתי.

לפי הגדרה זו קיימות 4 קטגוריות לעיבוד מזון:

1. **NOVA 1: מזון לא מעובד או מעובד מינימלית:** מזון 'טרי' או 'מלא', שמקורו בצומח או בחי, לאחר הפרדתו מהטבע. לדוגמה: חלקי צמח כגון זרעים, פירות, עלים, שורשים. מהחי: עוף, דגים, ביצים, חלב. ובנוסף: פטריות, אצות ומים או מזון מעובד מינימלית: מזון שמקורו בטבע ועבר שינוי כגון הוצאת חלקים לא רצויים, ייבוש, סחיטה, מעיכה, טחינה, חיתוך, סינון, קלייה, הרתחה, פסטור, קירור, הקפאה, אריזה בוואקום ותסיסה לא אלכוהולית. תהליכים אלו לא כוללים תוספים כגון מלח, סוכר, שמנים או שומנים.
 2. **NOVA 2: רכיבים קולינריים מעובדים:** מזונות שמוצו מתוך מזונות מהטבע ומשמשים לתיבול ולבישול כגון שמן, סוכר ומלח. מזונות אלו עברו עיבוד כגון לחץ, זיקוק, טחינה וייבוש בריסוס.
 3. **NOVA 3: מזונות מעובדים:** שילוב של מזונות מקטגוריה 1 ו-2. העיבוד כולל, מגוון שיטות שימור, בישול ותסיסה לא אלכוהולית. לדוגמה: תבשילים, לחמים, סלטים, קינוחים ביתיים ועוד.
 4. **NOVA 4: מזונות ומשקאות אולטרה-מעובדים:** מוצרים שמוצריהם בצורה תעשייתית, מתקבלים כתוצאה ממיצוי, עידון וטרנספורמציה של מזון טרי⁽¹⁻²⁾. במזון אולטרה-מעובד ישנם רכיבים כגון סוכר, שמן, מלח, נוגדי חמצון, מייצבים, משמרים ותוספי מזון נוספים, שלא נועדו לצורך קולינרי. לרוב, המזונות מכילים רמות גבוהות של שומן, שומן רווי, צפיפות אנרגטית, סוכר ומלח בעלי ערך תזונתי נמוך⁽⁴⁻⁵⁾. לדוגמה: חטיפים, דגני בוקר, משקאות קלים ועוד.
- במספר מחקרים, הפרידו בין צריכת מזון מעובד למזון אולטרה-מעובד ומחקרים אחרים חיברו אותם לאותה קבוצה.
- מזון אולטרה-מעובד עלול להכיל גם מזהמים (neo-formed), שנוצרים בעקבות התהליך הפיזיקאלי, הכימי והביולוגי שעובר המזון. למזון אולטרה-מעובד השפעות סביבתיות, תרבותיות ובריאותיות.

מחקרי תצפית

במחקר עוקבה, נבדק הקשר בין צריכת מזון אולטרה-מועבד וסיכון קרדיווסקולרי בקרב 105,159 משתתפים, ומשך מעקב חציוני של 5.2 שנים, על סמך שאלוני 24 שעות לצריכת מזון, נמצא קשר בין צריכת מזון אולטרה-מועבד לבין מחלות קרדיווסקולריות, HR=1.12; 95%CI 1.05-1.20. מחלת לב כלילית 1.02-1.24; 95%CI 1.13; HR ומחלת כלי דם במוח 1.01-1.21; 95%CI 1.11; HR. הקשר נשמר גם לאחר תקנון למרכיבים של סך הדיאטה כגון: סוג חומצות השומן, נתרן, סוכר, סיבים תזונתיים ואיכות דפוס הדיאטה הנצרכת⁽⁴⁾.

במחקר עוקבה בספרד, בו נבדק הקשר בין צריכת מזון אולטרה-מועבד ותמותה בקרב 11,898 אנשים במשך מעקב של 7.7 שנים, נמצא, כי צריכה ממוצעת בגרמים של מזון אולטרה-מועבד היוותה כ-24.4% מהצריכה הקלורית היומית, כ-385 g/day. הסיכון לתמותה בקרב צורכי המזון האולטרה-מועבד ברבעון העליון, בהשוואה לרבעון התחתון (אחוז מקלוריות) היה 1.01-2.07; 95%CI 1.44; HR⁽⁵⁾.

במחקר חתך בקרב 56 מטופלים (גיל 7.9±65.2 שנים, BMI 5.1±28.4 kg/m²), נבדק הקשר בין צריכת אולטרה-מועבד מעובד לסיכון קרדיווסקולרי בחולים עם דלקת מפרקים שגרונית, צריכה גבוהה יותר של מזון אולטרה-מועבד נמצאה קשורה לסיכון קרדיווסקולרי גבוה לפי מדד פרמינגהם (β=0.06, 95%CI 0.001-0.11) ורמות גבוהות יותר של המוגלובין מסוכר (β= 0.04, 95%CI 0.01,0.08). לעומת זאת, צריכה גבוהה של מזון לא מעובד/צריכה מנימלית של מזון מועבד, נמצאה בקשר סיכון קרדיווסקולרי פחות לפי מדד פרמינגהם (β= -0.05, 95%CI -0.09, -0.003)⁽⁶⁾.

במחקר חתך בברזיל, נבדקו משקי בית בערים שונות, על מנת, להעריך את הצריכה התזונתית במשך 20 שנים 1987-88 ו-2008-09. נמצא, כי אומנם לא חלה ירידה בצריכת המזון הבריא (ירקות ופירות) אך, הייתה עלייה בצריכת המזון הלא בריא (משקאות ממותקים, מזון מעובד ובשר אדום). לפי חישובי החוקרים 3195 מקרי מוות ממחלת לב כלילית, 5340 מקרי מוות ממחלות קרדיווסקולריות ו-16,970 מקרי תמותה שהיו יכולים להימנע⁽⁷⁾.

במאמר סקירה של 21 מחקרים, בו נבחן הקשר בין צריכת מזון אולטרה-מועבד (18 מחקרים בהם השתמשו בשיטת ה-NOVA) למשקל גוף, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה ותסמונת מטבולית, נמצא קשר ישיר בין צריכה גבוהה של מזון אולטרה-מועבד לרמה חמורה יותר של מדדים אלו. יחד עם זאת, קיימים ערפלים רבים וקושי לבצע הערכה תזונתית, לסווג את הצריכה ולהשוות בין המחקרים⁽²⁾.

בעיבוד נתונים מסקר התזונה בבריטניה, סיווגו את המזונות שדווחו בשאלון צריכת מזון, לקטגוריות לפי רמת עיבוד עפ"י קריטריוני NOVA. הוערך פוטנציאל הקשר בין צריכת מזון מעובד ואולטרה-מועבד על הסיכון לתמותה ממחלות קרדיווסקולריות. במודל ניבוי לתמותה ממחלות לב בשנת 2030 צריכה של מזון מעובד ואולטרה-מועבד נמצאה כמנבאת יותר מקרי מוות, בהשוואה לצריכת מזון לא מעובד או מעובד מנימלית (22,055 מקרים בהשוואה ל-14,235 מקרים)⁽¹⁾.

מחקרי התערבות

במחקר התערבות, נבדקה השפעת צריכת מזון אולטרה-מועבד על הצריכה הקלורית בקרב 20 מבוגרים בריאים בגילאי 1.6±31.2 שנים עם BMI 1.5±27 kg/m². הם חולקו באופן אקראי לדיאטה ממזון אולטרה-מועבד ודיאטה עם מזון לא מעובד למשך 14 יום בשיטת ההצלבה בין ההתערבויות. הארוחות הותאמו מבחינה קלורית, צפיפות אנרגטית, מאקרונוטריינטים, סוכר, נתרן וסיבים תזונתיים. סופקו למשתתפים 3 ארוחות ביום, ללא הגבלה בכמות המזון הנצרכת באותה ארוחה. מים וארוחות ביניים נצרכו באופן חופשי ללא הגבלה, בהתאם לסוג הדיאטה.

צריכת מזון אולטרה-מועבד הביאה לצריכה קלורית מוגברת מובהקת ב-508±106 קק"ל/יום. צריכה גבוהה יותר של פחמימות 280±54 קק"ל/יום ולעלייה במשקל הקשורה לעלייה בצריכה הקלורית r=0.8 בהשוואה לצריכת מזון לא מעובד.

בנוסף, לאחר צריכת הדיאטה שהכילה מזון אולטרה-מועבד, חלה עלייה של 0.9±0.3 ק"ג לעומת ירידה של 0.9±0.3 ק"ג לאחר צריכת מזון לא מעובד. כמו כן, רמות הכולסטרול היו, באופן מובהק, גבוהות יותר לאחר צריכת המזון האולטרה-מועבד, בהשוואה לצריכת מזון לא מעובד (152 מ"ג/ד"ל בהשוואה ל-137 מ"ג/ד"ל)⁽⁸⁾.

מנגנונים אפשריים

מזון אולטרה-מעובד הוא לרוב בעל צפיפות קלורית גבוהה ומכיל שומן, סוכר, מלח ותוספים שונים שצריכתם ידועה כקשורה לסיכון קרדיוואסקולרי (ראה פרקים נתרן, סוכר מוסף). מזון אולטרה-מעובד הוא בעל טעימות גבוהה, גודלי מנה גדולים ומעודד אכילה לא מודעת וצריכה בכמות גבוהה יותר, בין היתר, בשל משך הכנה מינימלי. צריכה של מזון אולטרה-מעובד לרוב מחליפה את התזונה המקומית, העונתית המאפיינת את התזונה הים תיכונית.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	I	דיאטה המבוססת על מזון לא מעובד או מעובד באופן מינמלי, קשורה לסיכון מופחת לתחלואה ולתמותה כללית ולכן יש לתת לו עדיפות בדיאטה על פני מזון מעובד ואולטרה מעובד
B	I	מומלץ, להפחית צריכת מזון אולטרה-מעובד

מקורות עיקריים לפרק: מזון מעובד ואולטרה-מעובד

1. Moreira PVL, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, O'Flaherty M. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: Impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. PLoS One 2015;10:1-14.
2. Silva MT, Viana HJ, Hermsdorff HHM, Zulet M^Á, Martínez JA, Bressan J. Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. Int J Food Sci Nutr 2020; 12:1-15.
3. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, Moubarac JC, Jaime P, Paula MA, Canella D, Louzada M, Parra D, Ricardo C, Calixto G, et al. The star shines bright. Position paper 2. World Nutr J 2016;7:28-38.
4. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, Chazelas E, Deschasaux M, Hercberg S, Galan P, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. BMJ 2019;365:1-14.
5. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insausti H, López-García E, Graciani A, Ordovás JM, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Consumption of ultra-processed foods and mortality: a national prospective cohort in Spain. Mayo Clin Proc 2019;94:2178-88.
6. Smaira FI, Mazzolani BC, Peçanha T, dos Santos KM, Rezende DAN, Araujo ME, Bonfiglioli K, Scagliusi FB, Benatti FB, de Sá Pinto AL, et al. Ultra-processed food consumption associates with higher cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2020;39:1423-8.
7. Rezende LF, Azeredo CM, Canella DS, Luiz ODC, Levy RB, Eluf-Neto J. Coronary heart disease mortality, cardiovascular disease mortality and all-cause mortality attributable to dietary intake over 20 years in Brazil. Int J Cardiol 2016; 217:64-8.
8. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, Chung ST, Costa E, Courville A, Darcey V, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. Cell Metab 2019;30:67-77.

ב. דגנים מלאים וסיבים תזונתיים

דגנים מלאים, הינם דגנים המכילים את הקליפה, האנדוספרם והנבט, לדוגמה: אורז מלא, חיטה מלאה ושיבולת שועל. דגנים מלאים עשירים בסיבים תזונתיים, נוגדי-חימצון, פיטו-אסטרוגנים, ויטמינים ומינרלים חשובים. בתהליך העיבוד של דגנים מלאים, מרבית הקליפה וחלק ניכר מהנבט מוסרים והדגן המעובד מכיל בעיקר, את חלקי האנדוספרם העמילניים. במוצרי מזון מעובדים המכילים דגנים מלאים, קיימת הסכמה כי היחסים בין חלקי הדגן צריכים להישמר כפי שהיו בגרעין המקורי, עם זאת, קייים חוסר אחידות בהגדרות⁽¹⁾.

סיבים תזונתיים הם פחמימות (פוליסכרידים) וליגנין, המצויים בצמחים בשלמותם ואינם מתעכלים ונספגים במעי הדק אלא, עוברים למעי הגס, שם הם עוברים תסיסה חלקית עד מלאה⁽²⁾. ניתן לחלקם לשני סוגים: סיבים בלתי מסיסים: תאית וליגנין, מצויים בירקות, בפירות ובדגנים מלאים (כולל סובין החיטה).

סיבים מסיסים: פקטין, גואר-גם ומוצילג, מצויים בקטניות ובסובין שיבולת שועל⁽²⁾.

מרבית המחקרים הבוחנים את השפעת הדגנים המלאים ו/או הסיבים התזונתיים על מניעה והתפתחות של מחלות כרוניות, אינם מבחינים בין סוגי הדגנים ובין רמות העיבוד של הדגן והמזון⁽²⁾.

מחקרי תצפית

במחקרים פרוספקטיביים, נמצא קשר הפוך בין צריכת דגנים מלאים וסיבים תזונתיים לסיכון לתמותה, תחלואה קרדיוואסקולרית, שבץ, השמנת יתר וסוכרת⁽³⁻⁷⁾. במחקר PREDIMED, שארך 7 שנים, בקרב מדגם של 7216 מבוגרים בין הגילאים 55-80 בסיכון גבוה לפתח תחלואה קרדיוואסקולרית, נמצא קשר הפוך בין צריכה גבוהה של סיבים (35 גרם/יום) בתחילת המחקר לסך תמותה⁽⁸⁾, אך לא נמצא קשר בין צריכת הסיבים במהלך המחקר להיארעות קרדיוואסקולרית לאחר תיקנון מלא⁽⁹⁾.

במטה-אנליזה של מחקרים פרוספקטיביים בקרב 786,076 משתתפים מארצות הברית, בריטניה ומדינות סקנדינביה, נמצא כי בקרב אנשים שאכלו 70 גרם/יום דגנים מלאים, לעומת אלו שאכלו מעט או ללא דגנים מלאים היה סיכון נמוך ב-22% לתמותה מכל סיבה, 23% לתמותה ממחלות לב ו-20% לתמותה מסרטן⁽⁷⁾. ניתוח מנה-תגובה ממחקר זה, תומך בהמלצות התזונה לאמריקאים בשנים 2015-2020⁽¹⁰⁾ ומראה, כי צריכה שווה או גבוהה ל-48 גרם של דגנים מלאים ביום קשורה להיארעות קרדיוואסקולרית נמוכה יותר. ממצאים מסדרת סקירות ומטה אנליזות עם מעקב של כ-135 מיליון שנות אדם (person years) יחד עם 185 מחקרים פרוספקטיביים, פורסמו לאחרונה, בשיתוף עם ה-WHO. בסדרת מחקרים נמצא שיעור נמוך יותר של 15%-30% בתמותה, תחלואה קרדיוואסקולרית, שבץ סוכרת וסרטן המעי הגס⁽¹¹⁾. בנוסף, הממצאים מצביעים על יחס ישר של מנה-תגובה⁽¹¹⁾. החוקרים ממליצים על צריכת 25-29 גרם סיבים ליום⁽¹¹⁾. מעניין לציין, את קווי ההנחייה לתזונה לאמריקאים לשנים 2015-2020 (שפורסמו בשנת 2015) בהם מצויין, כי חסר ביסוס מדעי מספק לקביעת כמות סיבים המומלצת ליום, אבל לפי מספר המנות המומלצות ליום של דגנים מלאים, פירות, ירקות, אגוזים וקטניות, צריכת הסיבים התזונתיים ליום תסתכם ב-48 גרם ומעלה⁽¹⁰⁾.

מחקרי התערבות

במחקרי התערבות, נבחנה התועלת של צריכת דגנים מלאים וסיבים תזונתיים לשינוי בגורמי סיכון קרדיוואסקולריים. סקירת ספרות של Cochrane משנת 2016 בחנה את התועלת של תזונה עשירה בסיבים תזונתיים מכל מקור (מזון לא מעובד, תוספי מזון ומזונות מועשרים בסיבים פונקציונלים), לעומת תזונה דלה בסיבים ב-1067 אנשים מ-17 מחקרי התערבות. נמצאה ירידה ברמת סך הכולסטרול (mean difference, MD) של 9.6 מ"ג/ד"ל (-2.9 - 16.3, 95%CI), ירידה של 6.7 מ"ג/ד"ל ב-LDL-C (-2.9 - 10.6, 95%CI), ללא ירידה ברמות טריגליצרידים. לעומת זאת, בסקירת Cochrane משנת 2017, בקרב 1414 אנשים מ-9 מחקרי התערבות, לא נמצאה השפעה לדיאטה עשירה בדגנים מלאים, לעומת דיאטה מערבית רגילה, או דיאטות, בהן נצרכו דגנים לא מלאים, על גורמי סיכון למחלות לב, תחלואה או תמותה⁽¹³⁾. אפשר אולי להסביר את ההבדלים בין המחקרים בסוגי הסיבים התזונתיים שנבדקו. באנליזה הראשונה נכללו סך הסיבים התזונתיים, ובשנייה רק סיבים מדגנים מלאים. סיבים אלה אינם מסיסים וייתכן שזו הסיבה להבדלים

בתוצאות. יתכן, שההבדל נובע מכך, שבסקירה השניה בדקו תוצאות ארוכות טווח ולא רק גורמי סיכון. ממצאים מסדרת סקירות ומטה-אנליזות שפורסמו ב-2019, בהם נכללו 58 מחקרי התערבות עם 4635 משתתפים אשר צרכו דגנים מלאים או סיבים תזונתיים מראים שצריכה גבוהה יותר של סיבים תזונתיים מכל המקורות (חמישון עליון) לעומת צריכה בחמישון התחתון, הפחיתה את רמות ה-BMI, הכולסטרול, לחץ הדם וההמוגלובין המסוכרר. תועלת מיטבית הושגה בצריכת 25-29 גרם סיבים תזונתיים ממזון, ליום, כלומר, דגנים מלאים טבעיים או מזונות המכילים דגנים מלאים, אך לא סיבים מוספים, ניכרה השפעה טובה יותר עם עליית המינון⁽¹¹⁾. יש לציין, שלפי הקודקס, גם מזון מעובד, שמכיל סיבים תזונתיים בכמות שהיו בדגן המקורי – נחשב דגן מלא⁽¹⁴⁾.

ממצאים אלו, נתמכים גם במספר מחקרים מהתקופה האחרונה, בהם נמצאה השפעה של צריכת דגנים מלאים על עלייה בהוצאה קלורית, הפחתה בלחץ הדם הסיסטולי⁽¹⁵⁾, בלחץ הדם הדיאסטולי וב-BMI⁽¹⁶⁾.

מנגנונים אפשריים

מנגנון הפעולה של הסיבים במניעת מחלות קרדיוואסקולריות, וזהות הרכיב המגן שמצוי בהם אינם ידועים עד תום, אולם, סביר להניח שהסיבים המסיסים מפחיתים את הספיגה מחדש של חומצות המרה וכתוצאה מכך, עולה ייצור חומצות המרה מכולסטרול בכבד, יורדת כמות הכולסטרול בכבד, וישנה יצירה מוגברת של רצפטורים אשר מגבירים את פינוי ה-LDL מהדם לכבד. בנוסף, סיבים תזונתיים משפיעים על הרכב ותפקוד חיידקי המיקרוביום במעי, מערכת אשר ממלאת תפקיד מרכזי בויסות מערכת החיסון ועשויה להשפיע גם על גורמי סיכון למחלות קרדיוואסקולריות⁽¹⁷⁾. ממצאים ראשוניים מניסוי קליני מבוקר שנערך לאחרונה, הראו כי בקרב משתתפים בקבוצת מחקר שאכלה דיאטה עשירה לעומת דלה בדגנים מלאים, ניכרה הפחתה בסמני דלקת ללא שינוי בהרכב חיידקי המיקרוביום. השערת החוקרים הינה, כי החיידקים הגיבו באופן שונה לדיאטה ותרמו לכך, שבגוף יוצרו פחות חומרי דלקת בקרב אוכלי דיאטה עשירה בסיבים⁽³⁾. במחקרים נוספים, נמצא קשר בין ירידה בלחץ דם דיאסטולי ורמות אדיפונקטין⁽¹⁶⁾.

למספר רכיבי תזונה המצויים בדגנים מלאים יש פוטנציאל להפחתת גורמי סיכון למחלות קרדיוואסקולריות מעבר לסיבים התזונתיים, ביניהם: חומצת שומן לינולאית, ויטמין E, סלניום, מגנזיום, חומצה פולית/פולאט, ויטמין B6, פיטואסטרוגנים, חומצות פנוליות המשמשות כנוגדי חימצון, אולם מנגנון הפעולה המדויק אינו ידוע⁽¹²⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	I	מומלץ, לצרוך את מרבית הדגנים בתפריט כדגנים מלאים
B	I	מומלץ, לצרוך סיבים תזונתיים מהמזון לשם הפחתת הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות, סרטן, השמנת יתר וסוכרת
B	IIa	כמות הסיבים התזונתיים המומלצת מגיל שנתיים ואילך לשם הפחתת הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות, סרטן, השמנת יתר וסוכרת, הינה 14 גרם ליום ל-1000 קק"ל או 25-29 גרם ליום לפחות. לשם כך, יש לצרוך לפחות 5 מנות ירקות ופירות ביום ולשלב קטניות ודגנים מלאים בתפריט היומי

מקורות עיקריים: דגנים מלאים וסיבים תזונתיים

1. Korczak R, Marquart L, Slavin JL, Ringling K, Chu Y, O'Shea M, Harriman C, Toups K, de Vries J, Jacques P, et al. Thinking critically about whole-grain definitions: summary report of an interdisciplinary roundtable discussion at the 2015 Whole Grains Summit. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1508-14.
2. Poutanen KS, Fiszman S, Marsaux CFM, Pentikainen SP, Steinert RE, Mela DJ. Recommendations for characterization and reporting of dietary fibers in nutrition research. *Am J Clin Nutr* 2018;108:437-44.
3. Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrugger S, Maerkedahl RB, Bahl MI, Lind MV, Nielsen RL, Frokiaer H, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut* 2019;68:83-93.
4. AlEsa HB, Cohen R, Malik VS, Adebamowo SN, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Carbohydrate quality and quantity and risk of coronary heart disease among US women and men. *Am J Clin Nutr* 2018;107:257-67.
5. Zhang B, Zhao Q, Guo W, Bao W, Wang X. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis from prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:57-65.
6. Helnaes A, Kyro C, Andersen I, Lacoppidan S, Overvad K, Christensen J, Tjonneland A, Olsen A. Intake of whole grains is associated with lower risk of myocardial infarction: the Danish Diet, Cancer and Health Cohort. *Am J Clin Nutr* 2016;103:999-1007.
7. Zong G, Gao A, Hu FB, Sun Q. Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2016;133:2370-80.
8. Buil-Cosiales P, Zazpe I, Toledo E, Corella D, Salas-Salvado J, Diez-Espino J, Ros E, Fernandez-Creuet Navajas J, Santos-Lozano JM, Aros F, et al. Fiber intake and all-cause mortality in the Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1498-507.
9. Buil-Cosiales P, Toledo E, Salas-Salvado J, Zazpe I, Farras M, Basterra-Gortari FJ, Diez-Espino J, Estruch R, Corella D, Ros E, et al. Association between dietary fibre intake and fruit, vegetable or whole-grain consumption and the risk of CVD: results from the PREvencion con Dieta MEDiterranea (PREDIMED) trial. *Br J Nutr* 2016;116:534-46.
10. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. 2015.
11. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393:434-45.
12. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7(1).
13. Kelly SA, Hartley L, Loveman E, Colquitt JL, Jones HM, Al-Khudairy L, Clar C, Germano R, Lunn HR, Frost G, et al. Whole grain cereals for the primary or secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;24. CD005051.
14. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutr J* 2014;13:1475-2891.
15. Karl JP, Meydani M, Barnett JB, Vanegas SM, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, Saltzman E, Vangay P, Knights D, et al. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial favorably affects energy-balance metrics in healthy men and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2017;105:589-99.
16. Kirwan JP, Malin SK, Scelsi AR, Kullman EL, Navaneethan SD, Pagadala MR, Haus JM, Filion J, Godin JP, Kochhar S, et al. A Whole-Grain Diet Reduces Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2016; 146:2244-51.
17. Vanegas SM, Meydani M, Barnett JB, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, Brown C, Vangay P, Knights D, Jonnalagadda S, et al. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2017;105:635-50.

ג. קטניות

משפחת הקטניות כוללת עדשים, שעועית לסוגיה, חמוס, פול, אפונה, פולי מש, פולי אזוקי, תורמוס וסויה (סויה - ראו פרק נפרד). הקטניות דלות בשומן ועשירות בחלבון, בברזל, באשלגן, באבץ, במגוון פיטוכימיקלים, וחלקן (כגון שעועית לבנה ופולי סויה) גם בסיידן. בנוסף, הקטניות עשירות בסיבים תזונתיים, ובמיוחד, בסיבים מסיסים^(1,2).

מחקרי תצפית

במטה-אנליזה של 6 מחקרי עוקבה, שהתפרסמו בין השנים 2005-2016 וכללו 218,997 משתתפים, צריכה גבוהה של קטניות נמצאה קשורה לסיכון נמוך יותר לתמותה כללית, (RR 0.93; 95%CI 0.87-0.99; P=0.03), אך לא לתחלואה קרדיואסקולרית. במחקר ה-PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological), עוקבה שנעשתה אחר 135,335 משתתפים מאוכלוסיות עם הכנסה נמוכה, בינונית וגבוהה, נמצא קשר הפוך בין צריכה גבוהה של קטניות לתמותה כללית, אך לא לתמותה קרדיואסקולרית⁽⁵⁾.

במטה-אנליזה של 14 מחקרים מהם, 11 מחקרי עוקבה עם 367,000 משתתפים, צריכה גבוהה של קטניות הייתה קשורה לסיכון של פחות ב-10% לתחלואה קרדיואסקולרית וכללית, (RR 0.90; 95% CI 0.84, 0.97)⁽⁶⁾. סיכון פחות למחלת לב חסימתית נצפה גם במטה-אנליזה של 25 מחקרי תצפית ו-2 מחקרי התערבות - סה"כ 501,791 משתתפים, באכילת 100 גרם קטניות ארבע פעמים בשבוע, בהשוואה לאלו שלא צורכים קטניות כלל⁽⁷⁾.

מחקרי התערבות

במאמר סקירה (אשר סקר 23 מחקרי תצפית והתערבות) נמצא כי תפריט עשיר בקטניות ובעיקר שעועית (*Phaseolus vulgaris species*), עשוי להפחית את הסיכון למחלות קרדיואסקולריות⁽⁸⁾.

במטה-אנליזה של 26 מחקרי התערבות עם 1037 משתתפים נמצא כי תוספת של כ-130 גרם קטניות בממוצע ליום, הפחיתה באופן מובהק את רמות ה-LDL-C כולסטרול בהשוואה לקבוצת הביקורת⁽⁹⁾ (mean difference -6.6 mg/DL, 95% CI, -9.7, -3.5 mg/DL).

במטה-אנליזה נוספת מ-2011 אשר כללה 10 מחקרי התערבות (סה"כ 268 משתתפים) עם מינימום זמן התערבות של 3 שבועות, נמצא כי דיאטה עשירה בקטניות עשויה לסייע בהורדה הן של רמות כולסטרול כללי והן רמות LDL כולסטרול⁽¹⁰⁾.

במטה-אנליזה של 8 מחקרי התערבות עם 554 משתתפים עם משך התערבות 3 שבועות ומעלה, נמצא שתוספת -81-275 גרם קטניות מבושלות ליום, 162 גרם בממוצע, הפחיתה לחץ דם סיסטולי, הן בנבדקים שסובלים מלחץ דם גבוה, והן באלו שלחץ הדם שלהם תקין⁽¹¹⁾ (Mean Difference MD=-2.25 mmHg, 95% CI -4.22 to -0.28, p=0.03).

מנגנונים אפשריים

מנגנון הפעולה מיוחס להרכב הייחודי של הקטניות. קטניות הן מקור טוב לסיבים תזונתיים, ובעיקר, לסיבים מסיסים. אלו מפחיתים את התגובה הגליקמית ואת רמות הכולסטרול. הן עשירות בפיטוסטרולים, חומרים הדומים במבנה שלהם למולקולות הכולסטרול, וכך, מעכבים ספיגת כולסטרול מהמעיים ומפחיתים את רמתו בדם.

הקטניות עשירות בפוליפנולים, חומרים בעלי פעילות נוגדת חימצון ונוגדת דלקת. הן עשירות בחומצה פולית (ויטמין B9) המסייעת להפחתת רמות ההומוציסטאין בדם⁽¹³⁾. הקטניות עשירות באשלגן ובמגנזיום וכך, עשויות להפחית את לחץ הדם. בהמלצות תזונה חדשות ברחבי העולם, הקטניות מקוטלגות כמקור החלבון המועדף⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. כאשר הקטניות נצרכות במקום המנה הבשרית, הן מספקות את הרכיבים המגנים שצוינו לעיל ומחליפות מזונות עם שומן רווי וכולסטרול.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	Ia	צריכה של 130-160 גרם קטניות מוכנות ביום (כמות שווה ל-1 כוס) עשויה להפחית LDL-C ולחץ דם
B	Ia	ניתן לשקול, להחליף מנת חלבון מהחי בקטניות על מנת להפחית את הסיכון הקרדיואסקולרי

מקורות עיקריים לפרק: קטניות

1. Mahan L, Foster L, Dahl WJ. Beans, Peas, and Lentils: Health Benefits. 2020;6–8.
2. Trinidad TP, Mallillin AC, Loyola AS, Sagum RS, Encabo RR. The potential health benefits of legumes as a good source of dietary fibre. *Br J Nutr.* 2010;103:569–74.
3. Pattern D, Adults O. Gender Differences in the Association between in Middle-Aged and Older Adults. 2018; 10:252.
4. Li H, Li J, Shen Y, Wang J, Zhou D. Legume consumption and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Biomed Res Int. Hindawi;* 2017;2017.
5. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390:2037–49.
6. Marventano S, Izquierdo Pulido M, Sánchez-González C, Godos J, Speciani A, Galvano F, Grosso G. Legume consumption and CVD risk: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2017;20:245–54.
7. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:278–88.
8. Hutchins AM, Winham DM, Thompson S V. Phaseolus beans: Impact on glycaemic response and chronic disease risk in human subjects. *Br J Nutr.* 2012;108:52-65.
9. Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Jayalath VH, Mirrahimi A, Agarwal A, Chiavaroli L, Mejia SB, Sacks FM, Di Buono M, et al. Effect of dietary pulse intake on established therapeutic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J.* 2014;186:252–62.
10. Bazzano LA, Thompson AM, Tees MT, Nguyen CH Winham DM. Non-Soy Legume Consumption Lowers Cholesterol Levels: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2016;21:94–103.
11. Jayalath VH, De Souza RJ, Sievenpiper JL, Ha V, Chiavaroli L, Mirrahimi A, Di Buono M, Bernstein AM, Leiter LA, Kris-Etherton PM, et al. Effect of dietary pulses on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Am J Hypertens.* 2014;27:56–64.
12. Salehi-Abargouei A, Saraf-Bank S, Bellissimo N, Azadbakht L. Effects of non-soy legume consumption on C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2015;31:631–9.
13. Johnston C. Functional Foods as Modifiers of Cardiovascular Disease. *Am J Lifestyle Med* 2009 ;23:1–7.
14. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, Garnett T, Tilman D, DeClerck F, Wood A, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet.* 2019;393:447–92.
15. Health Canada. Canada's Dietary Guidelines for Health Professionals and Policy Makers [Internet]. Health Canada. 2019. 62.
16. Public Health England. The Eatwell Guide. Eatwell Guid [Internet]. 2016;1.
17. Eating and Activity Guidelines | Ministry of Health NZ [Internet]. 2015.

ד. ירקות ופירות

הגדרה

ירקות ופירות, מהווים את החלקים האכילים מצמחים, כמו פירות (תפוח, אפרסק), פרחים (כרובית, ברוקולי), עלים (חסה, כרוב), גבעולים (אספרגוס) ושורשים, בצלים ופקעות (גזר, בצל, שום). מבחינה תזונתית, מנה של ירק או פרי טריים שוקלת בממוצע 100 גרם ומכילה כ-20 קלוריות לירקות וכ-60 קלוריות וכ-15 גרם פחמימות לפירות. רוב הירקות והפירות, מכילים סיבים תזונתיים, ויטמינים, אנטיאוקסידנטים, ופוליפנולים מסוגים שונים⁽¹⁾.

מחקרי תצפית

ממחקרי עוקבה תצפיתיים עולה, כי קיים קשר הפוך בין צריכת ירקות ופירות לבין סיכון לתחלואה ותמותה קרדיואסקולרית⁽²⁻⁴⁾.

במטה-אנליזה של מחקרי עוקבה, נמצא כי הסיכון ל-CHD היה נמוך ב-10% (RR 0.90; 95%CI 0.86-0.94) לצריכה של 200 גרם פירות ביום (24 מחקרים שכללו 1,555,553 משתתפים), וב-16% (RR 0.84; 95%CI 0.79-0.90) לצריכה של 200 גרם ירקות ביום (20 מחקרים שכללו 1,047,071 משתתפים). צריכה של 200 גרם ירקות ופירות ביום, נמצאה קשורה לסיכון נמוך ב-8% ל-CHD (RR 0.92; 95%CI 0.90-0.94; 15 מחקרים), ב-16% לשבץ (RR 0.84; 95%CI 0.76-0.92; 10 מחקרים), וב-8% לתחלואה קרדיואסקולרית (RR 0.92; 95%CI 0.90-0.95; 13 מחקרים). הסיכון הנמוך ביותר, נמצא עבור צריכה של 800 גרם ירקות ופירות ליום והיה 24% ל-CHD, 33% לשבץ ו-28% לתחלואה קרדיואסקולרית⁽⁵⁾.

במטה-אנליזה נוספת של 38 מחקרי עוקבה, שכללו כ-1.5 מיליון משתתפים במעקב חצויני של 10.5 שנים, נמצאו ממצאים דומים. גם במחקר זה, קשר מנה-תגובה התקיים עד לצריכה של 800 גרם ירקות ופירות ביום, בה נצפה הסיכון הנמוך ביותר⁽⁶⁾.

במטה-אנליזה של 4 מחקרים פרוספקטיביים, נמצא כי כל תוספת של מנת פרי או ירק ביום קשורה לסיכון נמוך ב-4% (HR 0.96; 95%CI 0.92-0.99; p=0.02) לתמותה קרדיואסקולרית. צריכה של יותר מ-5 מנות ביום לא נמצאה קשורה עם ירידה נוספת בתמותה⁽⁷⁾.

במחקרי עוקבה נוספים, נמצא קשר הפוך בין צריכת ירקות ופירות לגורמי סיכון למחלות קרדיואסקולריות בעיקר, יתר לחץ דם⁽⁸⁾ וסוכרת מסוג 2⁽⁹⁻¹⁰⁾.

מחקרי התערבות

מחקרי התערבות בודדים בדקו את ההשפעה של מתן ירקות ופירות, או המלצה להגברת הצריכה שלהם כהתערבות יחידה, על מניעת מחלות קרדיואסקולריות. מחקרים אלה, היו קצרי טווח ולא כללו משתני תוצאה של תחלואה ותמותה קרדיואסקולרית⁽¹¹⁻¹²⁾.

במטה-אנליזה שכללה 2 מחקרים עם 891 משתתפים, המלצה תזונתית להגברת הצריכה של ירקות ופירות גרמה להפחתת לחץ הדם הסיסטולי ב-3 מ"מ כספית (-1.09; 95%CI -4.92 - (-3.0)), אולם הירידה בלחץ הדם הדיאסטולי לא הייתה מובהקת סטטיסטית (0.24; 95%CI -2.03 - (0.9)). מ"מ כספית⁽¹¹⁾. במטה-אנליזה שכללה 7 מחקרים, לא נמצאה השפעה משמעותית על רמות הליפידים בדם⁽¹¹⁾.

במחקרים קליניים, בהם נבדקה הצריכה של ירקות ופירות בודדים, נמצא כי לעגבניות, שום, ברוקולי, פירות יער, תפוחים וענבים יש השפעה מיטיבה על סמנים של עקה חימצונית ושל דלקת⁽¹³⁻¹⁵⁾.

במחקרים התערבותיים, בהם צריכת ירקות ופירות היתה חלק מההמלצות התזונתיות, כמו במחקרים על הדיאטה הים-תיכונית ודיאטת DASH, נמצאה תועלת בהפחתת הסיכון ל-CHD וגורמי הסיכון הקרדיואסקולריים⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ (הרחבה בפרקים בנושאים אלה).

מנגנונים

קיימים מספר מנגנוני פעולה אפשריים, שיכולים להסביר את הקשר בין צריכת ירקות ופירות לבין שיעור נמוך יותר של מחלות קרדיוואסקולריות, ביניהם פעילויות נוגדות חמצון, דלקת וקרישה, ויסות לחץ הדם וריכוזי הגלוקוז והליפידים בדם, כמו גם, פעילות אנזימים וביטוי גנים מסוימים הקשורים למחלות קרדיוואסקולריות. אלה מיוחסים לריכוז ולסוג הסיבים התזונתיים המצויים בירקות ופירות וכן, לתכולת ויטמינים, מינרלים (כמו אשלגן), פוליפנולים (הכוללים: פלבנואידים, חומצות פנוליות, ליגנינים ועוד), סטרולים, נוגדי חמצון ורכיבי תזונה ייחודיים נוספים המצויים בהם. בנוסף, לירקות ולפירות יש ערך גליקמי נמוך והצפיפות הקלורית שלהם נמוכה, כך, שבהשוואה למזונות אחרים, הם מהווים תחליף משביע, דל קלוריות ודל נתרן^(11-15, 18-19).

המלצות

כל ההמלצות לתזונה בריאה, כוללות המלצה חד - משמעית לצריכת ירקות ופירות, אולם, הכמות המומלצת משתנה בין מדינות שונות וארגוני בריאות שונים בעולם. כך למשל, ההמלצות של ארגון הבריאות העולמי⁽²⁰⁾ (WHO) ושל בריטניה, הן לצרוך לפחות 5 מנות (400 גרם) ביום⁽²¹⁾. ההנחיות האמריקאיות כוללות המלצה לצריכה של 1-3 כוסות ביום של ירקות ועוד 1-2 כוסות ביום של פירות⁽²²⁻²³⁾, ואילו בהנחיות הקנדיות לא מפורטת מהי הכמות המומלצת⁽²⁴⁾. גם בהמלצות של האיגוד הקרדיולוגי האמריקני (AHA) משנת 2019, לא מצויינת במפורש כמות הירקות והפירות שיש לצרוך, אך קיימת המלצה ברורה לאימוץ דפוסי תזונה שכוללים לפחות 5 מנות של ירקות ופירות ביום⁽²⁵⁻²⁶⁾. ההמלצות האירופאיות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות הן לאכול לפחות 200 גרם ירקות מדי יום ולפחות 200 גרם פירות, עם העדפה לירקות ולפירות עתירים באשלגן⁽²⁷⁾.

באופן כללי, מומלץ, לצרוך מגוון ירקות ופירות. ההבדלים בהשפעה על תחלואה קרדיוואסקולרית של קבוצות מסוימות של ירקות ופירות, השילוב ביניהן, וההשפעה של כמות לעומת מגוון, עדיין אינה ברורה דיה^(12,28).

מומלץ, לאכול את הפרי השלם במקום לשתות מיץ פירות בגלל תכולת הסיבים ותחושת השובע⁽²⁹⁾. מומלץ, להשתמש בשיטות בישול שמשמרות את רכיבי התזונה המצויים בירקות ופירות. אידוי עדיף על בישול ואפייה, ללא תוספת מיותרת של קלוריות, שומן רווי או שומן טרנס, מלח או סוכר⁽³⁰⁻³¹⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	I	לאור הקורלציה החזקה במחקרי תצפית בין אכילת ירקות ופירות לסיכון מופחת לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית מומלץ, לאכול מגוון ירקות ופירות מידי יום
C	I	מומלץ, לאכול לפחות 5 מנות של ירקות ופירות ליממה (400 גרם)
A	I	רצוי, להעדיף את הפרי השלם על פני מיץ
A	I	מומלץ, להשתמש בשיטות בישול (אידוי, הקפצה וכדומה), שמשמרות את רכיבי התזונה המצויים בפירות ובירקות ללא תוספת מיותרת של קלוריות, שומן רווי או שומן טרנס, מלח או סוכר
A	I	במקרים של מחלות המושפעות מרמת הפחמימות, האשלגן או הנתרן (סוכרת, כליות, קרישה, כבד שומני) יש להתאים באופן אישי את צריכת הירקות והפירות

מקורות עיקריים לפרק: ירקות ופירות

1. Pennington JAT, Fisher RA. Classification of fruits and vegetables. *J Food Compos Anal* 2009;22:S23-S31.
2. Woodside JV, Young IS, McKinley MC. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc* 2013;72:399-406.
3. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Müller MJ, Oberritter H, Schulze M, Stehle P, Watzl B. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 2012;51:637-63.
4. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA* 2017;317:912-24.
5. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, Greenwood DC, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017;46:1029-56.
6. Zhan J, Liu YJ, Cai LB, Xu FR, Xie T, He QQ. Fruit and vegetable consumption and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:1650-63.
7. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
8. Wu L, Sun D, He Y. Fruit and vegetables consumption and incident hypertension: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hum Hypertens* 2016;30:573-80.
9. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, Bechthold A, Schlesinger S, Boeing H. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017;32:363-75.
10. Li M, Fan Y, Zhang X, Hou W, Tang Z. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014;4:e005497.
11. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, Flowers N, Thorogood M, Clarke A, Stranges S, Hooper L, Rees K. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009874.
12. Alissa EM, Ferns GA. Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:1950-62.
13. Lapuente M, Estruch R, Shahbaz M, Casas R. Relation of Fruits and Vegetables with Major Cardiometabolic Risk Factors, Markers of Oxidation, and Inflammation. *Nutrients* 2019;11(10).
14. Tang GY, Meng X, Li Y, Zhao CN, Liu Q, Li HB. Effects of vegetables on cardiovascular diseases and related mechanisms. *Nutrients* 2017;9(8).
15. Dreher ML. Whole Fruits and Fruit Fiber Emerging Health Effects. *Nutrients* 2018;10(12).
16. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
17. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, et al. The effect of dietary patterns on blood pressure: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *New Engl J Med* 1997;336:1117-24.
18. Wu Y, Qian Y, Pan Y, Li P, Yang J, Ye X, Xu G. Association between dietary fiber intake and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Clin Nutr* 2015;34:603-11.
19. Serino A, Salazar G. Protective role of polyphenols against vascular inflammation, aging and cardiovascular disease. *Nutrients* 2018;11(1).
20. World Health Organization. Increasing Fruit and Vegetable Consumption to Reduce the Risk of Noncommunicable Diseases. https://www.who.int/elena/titles/fruit_vegetables_ncds/en/ (accessed October 15, 2019).
21. British Nutrition Foundation. The eatwell guide - A revised healthy eating model <https://www.nutrition.org.uk/healthyliving/healthydiet/eatwell.html> (accessed October 15, 2019).
22. US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. December 2015.
23. US Department of Agriculture. ChooseMyPlate.gov. <http://www.choosemyplate.gov> (accessed October 15, 2019).

24. Canada's food guide. <https://food-guide.canada.ca/en/healthy-eating-recommendations/make-it-a-habit-to-eat-vegetables-fruit-whole-grains-and-protein-foods/eat-vegetables-and-fruits/> (accessed October 15, 2019).
25. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S76-99.
26. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646.
27. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
28. Blekkenhorst LC, Sim M, Bondonno CP, Bondonno NP, Ward NC, Prince RL, Devine A, Lewis JR, Hodgson JM. Cardiovascular Health Benefits of Specific Vegetable Types: A Narrative Review. *Nutrients* 2018;10(5).
29. Bolton RP, Heaton KW, Burroughs LF. The role of dietary fiber in satiety, glucose, and insulin: studies with fruit and fruit juice. *Am J Clin Nutr* 1981;34:211-7.
30. Palermo M, Pellegrini N, Fogliano V. The effect of cooking on the phytochemical content of vegetables. *J Sci Food Agric* 2014 ;94:1057-70.
31. Murador D, Braga AR, Da Cunha D, De Rosso V. Alterations in phenolic compound levels and antioxidant activity in response to cooking technique effects: A meta-analytic investigation. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;58:169-77.

ה. אגוזים ושקדים

הגדרה

מבחינה תזונתית, האגוזים שייכים לקבוצת המזונות העשירים בשומן ונכללים בה: שקדים (Almond), אגוזי מלך (Walnuts), פקאן (Pecan), אגוז לוז (Hazelnuts), מקדמיה (Machadamia), אגוז ברזיל (Barazil Nuts), פיסטוקים (Pistachio), בוטנים (Peanuts), וקשיו (Cashew Nuts). מנה של אגוזים שוקלת בממוצע 8 גרם ומכילה כ-45 קלוריות וכ-5 גרם שומן (לדוגמה: 4 חצאים של אגוזי מלך; 7 יחידות שקדים; 8 יחידות קשיו או בוטנים)⁽¹⁾. בסקירה הנוכחית, לכל המשפחה הזו נקרא "אגוזים".

שילוב של שקדים ואגוזים בתפריט היומי משפר את איכות התזונה, קבוצה זו ממשיכה לקבל תשומת לב אפדמיולוגית/מחקרית, בגלל השפעתה על מחלות קרדיואסקולריות, על גורמי סיכון למחלות קרדיואסקולריות כמו השמנה, יל"ד וסוכרת, ועל מתווכים שונים למחלות קרדיואסקולריות (מצב דלקתי, מצבי חמצון, השומן הבטני, היפרגלקמיה, תנגודת לאינסולין והתסמונת המטבולית) והשפעה על המיקרוביוטה במעי^(2,3,4).

מחקרי תצפית

במטה-אנליזה עדכנית, נמצא שצריכת אגוזים, קשורה להורדת הסיכון לתחלואה ותמותה קרדיואסקולרית⁽⁴⁾, הן במחקרים בהם העריכו את צריכת האגוזים באופן ישיר, והן במחקרים בהם צריכת האגוזים היתה חלק מדפוס תזונה (למשל תזונה ים-תיכונית)^(5,6). חלק מהמחקרים, אף דיווחו על קשר מנה-תגובה (גודל המנה היה שונה במחקרים השונים ונע בין 10-100 גר' ליום)^(7,8).

במחקר עוקבה של 28.7 שנים, נמצא קשר הפוך בין צריכה של 28 גר' אגוזים (בוטנים, אגוזי מלך, Tree nuts), חמש פעמים או יותר בשבוע, לבין הסיכון למחלה קרדיואסקולרית (HR 0.86; 95%CI 0.79,0.93), והסיכון מל"כ (HR 0.80; 95%CI 0.72,0.89), בהשוואה לאלו שלא צרכו או לרוב לא צרכו הממצאים היו דומים כאשר הבדיקה בוצעה לגבי כל אחד מסוגי האגוזים, אך לא לגבי חמאת בוטנים. על כל תוספת של מנה אחת של אגוזים/ נמדד סיכון קרדיואסקולרי פחות ב-6% וסיכון כלילי פחות ב-13%⁽⁹⁾.

מחקרי התערבות

במחקרי התערבות נמצא כי צריכת אגוזים (גודל המנה היה שונה במחקרים השונים ונע בין 10-100 גר' ליום) מסוג שקדים, אגוזי מלך, אגוזי ברזיל, פיסטוקים, משפרת את גורמי הסיכון למל"כ, כגון: פרופיל שומני הדם בקרב אנשים בריאים, בקרב אנשים עם היפרכולסטרולמיה, עם סוכרת מסוג 2, עם יתר לחץ דם ובקרב אנשים עם עודף משקל או השמנה^(2,3).

במחקר התערבותי שנמשך 4.8 שנים, נבדקה השפעת הדיאטה הים תיכונית, שכללה 30 גר' אגוזים ושקדים (אגוזי מלך, אגוזי לוז ושקדים) על אירועים קרדיואסקולריים ראשיים (אוטם בשריר הלב, שבץ מוחי ומוות מסיבות קרדיואסקולריות), בקרב 7447 משתתפים משני המינים בעלי גורמי סיכון למחלת לב. קבוצת ההתערבות של הדיאטה הים תיכונית בתוספת האגוזים חוותה כ-30% פחות אירועים קרדיאליים (HR 0.72; 95%CI 0.54- 0.96). בהשוואה לקבוצת הביקורת שצרכה דיאטה דלת שומן⁽¹⁵⁾, באנליזה נפרדת, שכללה את כל המשתתפים במחקר, נמצא כי לאנשים שצרכו שלוש מנות ויותר (מנה=28 גר') של אגוזים ושקדים ביום, היה סיכון נמוך ב-55% לתמותה ממחלת לב (95%CI 0.25- 0.81)⁽¹⁶⁾.

תשומת לב מיוחדת ניתנה בשנים האחרונות, להשפעה של אגוזי ברזיל על שיפור בפרופיל השומני הדם, במדדי דלקת ובלחץ חמצוני, כפי הנראה, בגלל תכולת הסלניום הגבוהה יחסית (במאה גרם של אגוזי ברזיל יש כ-1,900 מק"ג של סלניום, אגוז אחד מכיל כ-80 מק"ג)⁽³⁾.

בניסוי קליני מבוקר, נבדקה השפעת אגוזי הקשיו על פרופיל השומנים. נמצא, שצריכת קשיו בכמות של 28-64 גר'/ יום הביאה להפחתה של [-3.1%], (-12.6%) (95%CI -4.8%)] מ"ג/ד"ל ב-LDL-C ללא השפעה על רמת ה-HDL-C ועל

ה-TG לעומת קבוצת ביקורת⁽¹⁰⁾. בניסוי אחר, נבדקה השפעת צריכת שקדים על רמות ה-HDL-C - בקרב 150 חולים עם מחלה קרדיואסקולרית, עם רמות תקינות של LDL-C ורמות נמוכות של HDL-C. נמצא, שצריכת 10 גר'/יום של שקדים, לפני ארוחת הבוקר, למשך שלושה שבועות, תרמה לעלייה משמעותית ברמת ה-HDL-C (16% בקרב אלה שצרכו שקדים פקיסטאנים ועלייה של - 14% בצריכה של שקדים אמריקאים) ולעלייה נוספת (22%-ו-21% בהתאמה) לאחר 12 שבועות. בשתי תקופות המחקר חלה ירידה משמעותית ברמת ה-TG וברמת ה-LDL-C⁽¹¹⁾. ממצאים דומים נצפו גם לגבי פיסטוקים ואגוזי ברזיל⁽³⁾.

השפעת צריכת אגוזים על המשקל

למרות שקבוצת האגוזים עשירה בשומנים ובקלוריות, צריכה נמוכה (10 גר'/יום) וגבוהה (100 גר'/יום) של שקדים לא הביאה לעלייה במשקל בקרב אנשים עם משקל תקין, בעודף משקל, בהשמנה או אנשים עם סוכרת^(10,11). צריכת אגוזים משפיעה גם על הרכב הגוף: החלפת חטיף עשיר בפחמימות (106 גר' ו-273 קק"ל), בשקדים מלאים ללא מלח (42.5 גר' ו-253 קק"ל), תרמה לירידה בשומן הבטני ובשומן הירכיים⁽¹²⁾. ממצאים אלה נצפו לגבי אגוזי מלך, בוטנים ופיסטוקים, אך לא נצפו לגבי אגוזי הלז והקשיו⁽²⁾.

אגוזים מלאים לא קלויים היו עדיפים על אגוזים קלופים וקלויים ושניהם היו עדיפים על חמאה בהשפעתם המיטיבה על משקל ועל לחץ דם באנשים עם משקל עודף⁽¹³⁾.

גודל המנה

ההשפעה של שקדים על פרופיל השומנים והסוכר נמצאת בקשר מנה-תגובה. גודל המנה שנבדק במחקרים השונים היה 10-100 גר'/יום^(11,12). נמצא, שתוספת מנה בשבוע של אגוזים ושקדים, היתה קשורה במחקרי תצפית לסיכון קרדיואסקולרי פחות ב-5%, וההשפעה המגינה היתה קשורה לצריכת יותר משתי מנות בשבוע⁽⁸⁾.

מנגנונים אפשריים

ההשפעה של סוגי האגוזים השונים דומה למרות שהם עובדים דרך מנגנונים שונים⁽¹⁴⁾. פרט להשפעת אגוזי הלז והקשיו, לגביהם המידע מוגבל⁽²⁾, מנגנון הפעולה מיוחס, לפחות בחלקו, להרכב הייחודי של רכיבי התזונה המצויים באגוזים. האגוזים והשקדים עשירים בשומן בלתי-רווי ודלים בשומן רווי. חלקם, כמו אגוזי מלך, עשירים בחומצת שומן אלפא-לינולנית (ALA) ממשפחת אומגה-3 או בחומצת שומן אוליאית כמו בבוטנים. אגוזים הם מקור לחלבון צמחי, לסיבים תזונתיים, לאשלגן, לסידן, למגנזיום, לסלניום (אגוז ברזיל), לטוקופרולים, לפיטוסטרולים, לתרכובות פנוליות, לרסברטרול ולארגינין. לרכיבי תזונה אלה יכולה להיות השפעה מיטיבה על פרופיל השומנים בדם, ועל גורמי סיכון נוספים למחלות קרדיואסקולריות כמו: תנגודת לאינסולין, חמצון ודלקת ותפקוד האנדותרל. העובדה, שאגוזים לרוב מחליפים בתפריט מזונות עשירים בשומן רווי ומלח או בסוכר, יכולה לספק הסבר נוסף להשפעתם המיטיבה^(14,15). זאת, לצד תכולתם בסיבים אשר תורמים להרגשת השובע⁽²⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	מומלץ, לאכול מגוון אגוזים ושקדים בכמות מותאמת אישית (עד 100 גרם ליום), כחלק מדיאטה מאוזנת (רצוי דיאטה ים תיכונית), הן בקרב אנשים בריאים והן בקרב אנשים עם היפרכולסטרולמיה, יל"ד, עודף משקל או סוכרת מסוג 2
C	I	מומלץ לצרוך שקדים ומגוון אגוזים בצורתם הגולמית, לא קלויים וללא תוספת מלח ו/או סוכר

מקורות עיקריים לפרק: אגוזים ושקדים

1. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/> Accessed Jan 18th 2011.
2. de Souza RGM, Schincaglia RM, Pimentel GD, Mota JF. Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review. *Nutrients* 2017; 1-23. pii: E1311. doi: 10.3390/nu9121311.
3. da Silva ACT, Cardozo LFMF, da Cruz BO, Mafra D, Stockler-Pinto MB. Nuts and Cardiovascular Diseases: Focus on Brazil Nuts. *Int J Cardiovasc Sci* 2019;32:274-282.
4. Kim Y, Keogh J, Clifton PM. Nuts and Cardio-Metabolic Disease: A Review of Meta-Analyses. *Nutrients* 2018; 1-44 pii: E1935. doi: 10.3390/nu10121935.
5. Sabaté J, Ang Y. Nuts and health outcomes: new epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1643S-8S.
6. Mente A, de Koning L, Shannon HS & al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
7. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 2001;59:103-11.
8. Ma L, Wang F, Guo W, Yang H, Liu Y, Zhang W. Nut consumption and the risk of coronary artery disease: a dose-response meta-analysis of 13 prospective studies. *Thromb Res.* 2014 Oct;134(4):790-4. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.017.
9. Guasch-Ferré M, Liu X, Malik VS, Sun Q, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM, Li Y, Hu FB, Bhupathiraju SN. Nut Consumption and Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018 November 14; 70(20): 2519–2532. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.03.
10. Mah E, Schulz JA, Kaden VN, Lawless AL, Rotor J, Mantilla LB, Liska DJ. Cashew consumption reduces total and LDL cholesterol: a randomized, crossover, controlled-feeding trial. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1070–8.
11. Jamshed H, Sultan FA, Iqbal R, Gilani AH. Dietary Almonds Increase Serum HDL Cholesterol in Coronary Artery Disease Patients in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2015 Oct;145 (10):2287-92.
12. Berryman CE, West SG, Fleming JA, Bordi PL, Kris-Etherton PM. Effects of Daily Almond Consumption on Cardiometabolic Risk and Abdominal Adiposity in Healthy Adults with Elevated LDL-Cholesterol: A Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jan 5;4(1):e000993. doi: 10.1161/JAHA.114.000993.
13. Dhillon J, Tan SY, Mattes RD. Almond Consumption during Energy Restriction Lowers Truncal Fat and Blood Pressure in Compliant Overweight or Obese Adults. *J Nutr;* 2016, 146, 2513–2519.
14. Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E & al. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J Nutr;* 2008;138:S1746S-51.
15. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-90.
16. Guasch-Ferré M(1), Bulló M, Martínez-González MÁ, Ros E, Corella D, Estruch R, Fitó M, Arós F, Wärnberg J, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutiérrez V, Basora J, Salas-Salvadó J; PREDIMED study group. Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial. *BMC Med;*2013; 11:164.

1. סויה

הגדרה

סויה שייכת למשפחת הקטניות. פולי סויה יבשים מכילים כ-40% חלבון, 20% שומן ו-10% סיבים תזונתיים מסיסים. החלבון, הינו איכותי ומלא ומכיל את כל חומצות האמינו החיוניות⁽¹⁻³⁾.

סויה מהווה מקור לברזל, אבץ, סידן, מגנזיום ואשלגן, וכן לויטמינים B1, B2, B6, K וחומצה פולית⁽¹⁾. סויה גולמית היא הקיטנית העשירה ביותר באיזופלאבונים. איזופלאבונים הם מולקולות דומות לאסטרוגן ומשכך, מתחרות בו ומעכבות את פעילותו. האיזופלאבונים העיקריים הינם: Genistin, Daidzin, Glycitin. לאיזופלאבונים זיקה חלשה לקולטן האסטרוגן העיקרי המצוי ברחם ובשד (רצפטור מסוג אלפא) והיכולת שלהם לשפעל את הקולטים, הינה נמוכה משמעותית מזו של אסטרוגן⁽³⁾. קיימים מוצרי סויה מסורתיים כגון פולי סויה, אדממה, קמח סויה, טופו, משקה סויה, מוצרים שעברו תסיסה כגון טמפה, מיסו ונאטו ומוצרי סויה מעובדים כגון מעדנים, תחליף בשר כגון: סוליות סויה (מעובד ע"י אקסטרוזיה תחת תנאי לחץ וטמפרטורה גבוהים), תרכיז חלבון סויה ואיזולט של חלבון סויה.

בין המחקרים, קיימת שונות בשאלונים, בדיווח על צריכת סויה וצריכת איזופלאבונים, הבדלים במשך המעקב והמחקרים נערכו באוכלוסיות שונות, ובעיקר מהמזרח הרחוק⁽²⁾.

נראה, כי צריכת סויה הינה בטוחה בכל שלבי החיים לרבות: ינקות, ילדות והתבגרות, הן בקרב גברים והן בקרב נשים והיא אף עשויה לספק יתרונות במצבים בריאותיים כמו: סרטן השד, הערמונית ורירית הרחם. מידע נוסף על סויה ניתן למצוא בנייר העמדה "סויה השפעות בריאותיות" - נייר עמדה משותף מטעם: עמותת עתיד - עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל ומשרד הבריאות, מאי 2017⁽⁴⁾.

מחקרי תצפית

תוצאות מחקרי התצפית בהם נבדק הקשר בין אכילת סויה לתחלואה ותמותה, אינן אחידות. במטה-אנליזה משנת 2016, שכללה 6 מחקרי מקרה-ביקורת ו-5 מחקרי עוקבה, נמצא קשר בין צריכת סויה לסיכון פחות למחלות לב ולשבץ במחקרי מקרה הביקורת, אך לא במחקרי עוקבה⁽⁵⁾.

במטה-אנליזה משנת 2018, שכללה 4 מחקרים לא נמצא קשר מובהק בין צריכה של מוצרי סויה וסיכון לתמותה קרדיואסקולרית⁽⁶⁾.

במטה-אנליזה משנת 2017 של 10 מחקרי עוקבה ו-7 מחקרי מקרה ביקורת, מרביתם באוכלוסייה אסייתית, נבחן הקשר בין צריכת מוצרי סויה לסיכון למחלות קרדיואסקולריות בקרב 492,810 משתתפים. נמצא קשר הפוך בין צריכת סויה לסיכון למחלות קרדיואסקולריות (SRR-summary relative risk = 0.84; 95%CI 0.75–0.94), לסיכון לשבץ (SRR = 0.82; 95%CI 0.68–0.99) ולסיכון למ"כ (SRR = 0.83, 95% CI: 0.72–0.95). במחקר זה, לא נמצא קשר בין צריכת איזופלאבונים מסויה לסיכון קרדיואלי⁽⁷⁾. היעדר קשר דווח גם במחקר יפני בין צריכת טופו לשבץ בקרב נשים מעל גיל 65. בנשים מתחת לגיל 65, נמצא סיכון נמוך יותר לשבץ המורגי (Cerebral hemorrhage) בצריכת טופו בחמישון העליון מול התחתון⁽⁸⁾.

מחקרי התערבות

במספר רב של מחקרי התערבות, נבחנה השפעתם של חלבון סויה ו/או איזופלאבונים, שמקורם בסויה, על גורמי סיכון למחלות קרדיואסקולריות כגון: פרופיל שומנים, לחץ דם ותפקוד האנדותרל.

פרופיל שומנים

בסקירת ספרות של מרכז קוקרן אוגדו, בתוצאות של 5 מחקרים, שנערכו בקרב חולים עם היפרכולסטרולמיה למשך 3-6 חודשים, נמצא כי צריכת איזופלאבונים בכמות של 15 מ"ג/יום או יותר בהשוואה לפלסבו, תרמה לירידה קלה ברמות TG, אך לא השפיעה על רמות LDL-C ו-HDL-C⁽⁹⁾.

במטה-אנליזה משנת 2015 נבדקה השפעת צריכת מוצרי סויה, חלבון סויה מתוספים וממזון, או תוספי איזופלבונים על פרופיל השומנים בקרב אנשים עם רמות כולסטרול תקינות ומוגברות. נכללו 35 מחקרים במשך מעקב חודש עד שנה. צריכת מוצרי סויה הביאה לירידה של: 5 מ"ג/ד"ל ב-LDL-C, ב-TG וכן, לעלייה של 1.4 מ"ג/ד"ל ב-HDL-C. בקרב אנשים, עם היפרכולסטרולומיה היתה ירידה מעט משמעותית יותר⁽¹⁰⁾. בתת-אנליזה בה נבדקה השפעתם של מזונות מסויה כגון: פולי סויה שלמים, סויה קלוייה ומשקה סויה, לעומת תוספי חלבון סויה (בכמוסות או אבקה), נצפתה ירידה גדולה יותר ב-LDL-C (11 לעומת 3 מ"ג/ד"ל). לעומת זאת, לא נמצאה השפעה לתוספי איזופלבונים⁽¹⁰⁾.

לחץ דם

במטה-אנליזה של 11 מחקרים עם 1109 משתתפים, תוסף חלבון סויה למשך חודש עד שנה, הביא להפחתה קלה בלחץ הדם בקרב אנשים עם לחץ דם תקין והפחתה גדולה יותר באנשים שסבלו מיתר לחץ דם (ירידה של 6 מ"מ"כ בל"ד סיסטולי ו-3 מ"מ"כ בל"ד דיאסטולי)⁽¹¹⁾.

בהשוואה בין מתן חטיף המכיל 15 גרם חלבון סויה ו-66 מ"ג איזופלבונים או 15 גרם סויה בלבד, למשך 6 חודשים, החטיף עם איזופלבונים, הוריד באופן מובהק את לחץ הדם הסיסטולי ב-3 מ"מ כספית בהשוואה לחטיף המכיל חלבון סויה בלבד, ללא שינוי בפרופיל הליפידים ובלחץ הדם הדיאסטולי בשתי הקבוצות⁽¹²⁾.

מנגנונים אפשריים

מנגנון הפעולה מיוחס להרכב התזונתי של הסויה בכלל ולחלבון הסויה בפרט. במטה-אנליזה של 9 מחקרים בקרב נשים פוסטמנופאוזליות, נמצא, שתוספי איזופלבונים תרמו לעלייה של 2.2% ב-Flow-Mediated Dilation (FMD) (מדד להערכת תפקוד האנדותרל) בקרב אלה, בהם מדד זה היה נמוך בתחילת המחקר⁽¹³⁾. תוצאה דומה נצפתה במטה-אנליזה נוספת של 17 מחקרים, ללא השפעה של צריכת חלבון הסויה על מדד זה⁽¹⁴⁾.

חלבון הסויה עשוי להשפיע אנדוקרינית על רמות הגלוקגון והאינסולין עקב הרכב חומצות האמינו שלו (יחס גבוה בין ארגינין לליזין), הוא עשוי להוריד ביטוי גנטי של אנזימים הקשורים בסינתזה של חומצות שומן בכבד וכן, להגביר פירוק של שומן בכבד. חלבון הסויה נמצא כמגביר הפרשה של מיצי מרה במעי ומפחית את ספיגתם החוזרת, וכן, עשוי להגביר ביטוי ופעילות של קולטנים ל-LDL⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. בנוסף, חלבון הסויה נמצא כמסייע בירידה במשקל ומסייע בתחושת שובע במחקרים בבעלי חיים ובבני אדם⁽¹⁸⁾. יחד עם זאת, השפעתו של חלבון הסויה מיוחסת, בעיקר, להחלפת חלבון מהחי בחלבון מהצומח, העשויה לתרום להורדת רמות הכולסטרול בדם באופן עקיף עקב ירידה בצריכת שומן רווי וכולסטרול⁽¹⁹⁾.

פולי סויה, מכילים, בנוסף לחלבון, איזופלבונים, לצטינים, ספונינים וסיבים, שיכולים לתרום גם הם להפחתת הסיכון במנגנונים שונים⁽¹⁾. במחקרי מעבדה נמצא כי איזופלבונים, עשויים להוות אגוניסטים לקולטני PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) אשר מעורבים במטבוליזם של שומנים בכבד⁽²⁰⁾. האיזופלבונים יכולים להיקשר ולשפועל קולטנים לאסטרופן על גבי תאי האנדותרל. השפועל וכמו גם, תהליכים נוספים שיייתכן, שמתווכים ע"י האיזופלבונים גורמים לשחרור Nitric Oxid^(20,21).

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIb	ניתן לשקול לשלב פולי סויה, אדממה, טופו, קמח סויה ומשקה סויה כמקור לחלבון מלא, המהווה חלופה למקורות חלבון מן החי להפחתת הסיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית
C	III	מומלץ, להימנע ממזונות אולטרה-מעובדים על בסיס סויה (שניצלם/נקניקיות), המהווים תחליף נחות לפולי סויה/טופו גולמיים
C	III	מומלץ, להימנע מנטילת תוספי איזופלבונים או חלבון סויה מבודד, להפחתת הסיכון הקרדיוואסקולרי

מקורות עיקריים לפרק: סויה

1. USDA. Composite of Foods Raw, Processed, Prepared. Natl Nutr Database Stand Ref. 2015;1–43.
2. Dan Ramdath D, Padhi EMT, Sarfaraz S, Renwick S, Duncan AM. Beyond the cholesterol-lowering effect of soy protein: A review of the effects of dietary soy and its constituents on risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients*. 2017;9.
3. McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, Jacques PF, Shah R, Dwyer JT. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:454–64.
4. משרד הבריאות - שירותי המזון והתזונה. סויה - השפעות בריאותיות 2017.
5. Lou D, Li Y, Yan G, Bu J, Wang H. Soy Consumption with Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology*. 2016;46:242–52.
6. Namazi N, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Soy product consumption and the risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Food Funct. Royal Society of Chemistry*; 2018;9:2576–88.
7. Yan Z, Zhang X, Li C, Jiao S, Dong W. Association between consumption of soy and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:735–47.
8. Nguyen HN, Miyagawa N, Miura K, Okuda N, Yoshita K, Arai Y, Nakagawa H, Sakata K, Ojima T, Kadota A, et al. Dietary tofu intake and long-term risk of death from stroke in a general population. *Clin Nutr. Churchill Livingstone*; 2018;37:182–8.
9. Qin Y, Niu K, Zeng Y, Liu P, Yi L, Zhang T, Zhang QY, Zhu JD, Mi MT. Isoflavones for hypercholesterolaemia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd*; 2013.
10. Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djoussé L. Soya products and serum lipids: A meta-Analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015;114:831–43.
11. Liu XX, Li SH, Chen JZ, Sun K, Wang XJ, Wang XG, Hui RT. Effect of soy isoflavones on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* ; 2012;22:463–70.
12. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Thatcher NJ, Dargham SR, Kilpatrick ES, Atkin SL. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. Elsevier B.V.*; 2018;28:691–7.
13. Li SH, Liu XX, Bai YY, Wang XJ, Sun K, Chen JZ, Hui RT. Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:480–6.
14. Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J, Messina MJ. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: A Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. Elsevier*; 2012;22:182–91.
15. Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 365–73.
16. Erdmann K, Cheung BWY, Schröder H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2008; 19:643–54.
17. Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J, Messina MJ. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: A Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:182–91.
18. Velasquez MT, Bhathena SJ. Role of dietary soy protein in obesity. *Int J Med Sci*. 2007;4:72–82.
19. Lichtenstein AH. Recent Advances in Nutritional Science Soy Protein , Isoflavones and Cardiovascular Disease Risk 1 , 2. *Nutr Res*. 1998;1589–92.
20. Ricketts ML, Moore DD, Banz WJ, Mezei O, Shay NF. Molecular mechanisms of action of the soy isoflavones includes activation of promiscuous nuclear receptors. A review. *J Nutr Biochem*. 2005; 16: 321–30.
21. Hall WL, Formanuk NL, Harnpanich D, Cheung M, Talbot D, Chowienczyk PJ, Sanders TAB. A Meal Enriched with Soy Isoflavones Increases Nitric Oxide-Mediated Vasodilation in Healthy Postmenopausal Women. *J Nutr*. 2008;138:1288–92.

ז. חלב ומוצרי

הגדרה

מוצרי חלב עשירים במינרלים (סידן, אשלגן, מגנזיום וסלניום), בחלבון (קזאין ומי גבינה) ובויטמינים (ריבופלבין, חומצה פנטותנית ו-B12), כשחלקם נמצאו קשורים למניעת מחלות קרדיוואסקולריות. מאידך, הימצאות חומצות שומן רוויות במוצרי חלב, מהווה סיבה למחלוקת בהיותן בעלות פוטנציאל להשפעות קרדיוואסקולריות שליליות^(1,2).

מחקרי תצפית

במחקר מטריה של 17 סקירות סיסטמטיות ומטה-אנליזה, שפורסמו בין השנים 2004-2017 נכללו 31-4 מחקרי קוהורט ו-2 מחקרי מקרה ביקורת (בהתאם לקשרים שנבחנו). גודל המדגמים נע בין 2350 ל-764,917 משתתפים, בטווח גילאים שנע בין 8 ל-103 שנים. משתתפים אלה היו במעקב שנע בין 5 ל-83 שנים. המסקנות העיקריות של הסקירה הן כי צריכת חלב של מוצרי חלב שונים אינה קשורה או קשורה באופן הפוך לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית. בחינה ספציפית של הקשר לתחלואה ולתמותה ממחלות קרדיוואסקולריות וממל"כ, הראתה כי במרבית המחקרים לא נצפה קשר לצריכת חלב ומוצרי חלב ומיעוט המחקרים הציג קשר הפוך. לעומת זאת, בבחינת הקשר לשבץ, ב-6 מתוך 7 מטה-אנליזות נמצא כי צריכת חלב ומוצרי חלב קשורה לסיכון מופחת ב-23%-9% לשבץ, בין אם נבחנו צריכת סך מוצרי החלב, מוצרי חלב עתירים או דלים בשומן, וגבינות. לא נצפה קשר עם יוגורט, חמאה ושמת. הממצאים במחקרים השונים לא היו עקביים מבחינת קשר מנה-תגובה בין צריכת חלב ומוצרי חלב וכלל התוצאים⁽³⁾.

סקירה נוספת שפורסמה לאחרונה, כללה מטה-אנליזות, מחקרי עוקבה גדולים וסקירות סיסטמטיות שפורסמו עד יוני 2019, תומכת בממצאים אלה ומבהירה כי אי ההתאמה בממצאים נובעת מהבדלים בתכנון המחקרים, באיכותם, במתודולוגיית ההערכה התזונתית ובהטרוגניות של האוכלוסיות⁽⁴⁾.

במחקר ה-PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology study) שכלל 136,384 משתתפים בני 35-70 שנים מ-21 ארצות, וחציון מעקב של 9.1 שנים⁽⁵⁾, נמצא כי צריכה של 2 מנות חלב ביום או יותר בהשוואה לאי-צריכת חלב ומוצרי חלב קשורה לסיכון מופחת לתמותה קרדיוואסקולרית (HR 0.77; 95%CI 0.58–1.01, $p_{trend} = 0.029$), לתחלואה קרדיוואסקולרית (HR 0.66; 95%CI 0.53–0.82; $p_{trend} = 0.0003$) ולשבץ (HR 0.78; 95%CI 0.67–0.90; $p_{trend} = 0.0001$). קשרים דומים נצפו גם עבור מוצרי חלב עם שומן מלא ומוצרי חלב דלי שומן, צריכת מנה או יותר של חלב וצריכה של יוגורט. מנגד, צריכת גבינה וחמאה לא נמצאו קשורות לתחלואה קרדיוואסקולרית⁽⁵⁾.

במטה-אנליזה משנת 2019 עם 385,122 משתתפים, נמצא קשר בין צריכת גבינה ויוגורט לסיכון מופחת למחלות קרדיוואסקולריות (13%, 22% בהתאמה)⁽⁶⁾.

מחקרי התערבות

לא מצאנו מחקרי התערבות מבוקרים, בהם נבדקה השפעה של צריכת מוצרי חלב על תחלואה ותמותה קרדיוואסקולריים.

מחקרי התערבות רבים מדווחים בספרות אודות ההשפעה של חלב ומוצרי חלב על גורמי סיכון קרדיוואסקולריים. בסקירה מקיפה של מטה-אנליזות, בהן נכללו מחקרי התערבות אקראיים, שפורסמו עד 2018, הוסק כי חלב ומוצרי חלב מפחיתים באופן מובהק את לחץ הדם, וכי מוצרי חלב מותססים, בהם יוגורט, קפיר וגבינה מפחיתים באופן מובהק את רמות סך הכולסטרול וה-LDL-C בדם. ראוי לציין, כי לא נצפה הבדל בין מוצרי חלב דלי שומן ומוצרי חלב המכילים שומן מלא מבחינת ההשפעה על רמות ה-LDL-C⁽³⁾.

בסקירה נוספת של מחקרי התערבות אקראיים שפורסמו בין השנים 2012-2018, הוסק כי לחלב ומוצרי חלב השפעה מעודדת דלקת ובמרבית המחקרים, אף הודגמה השפעה נוגדת דלקת. ממצאים אלה נצפו הן בקרב אנשים בריאים והן בקרב אנשים עם גורמי סיכון בהם: עודף משקל, השמנה, תסמונת מטבולית או סוכרת מסוג 2⁽⁷⁾.

מנגנונים אפשריים

ההשפעה המיטיבה של חלב ומוצריו על סיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית מיוחסת להפחתת לחץ הדם, כמו גם על הפחתת דחק חמצוני, דלקת ועמידות לאינסולין^(8,9). למרות שנהוג לחשוב שחומצות שומן רוויות מעלות את רמת ה-LDL-C בדם, ראיות עדכניות מרמזות על השפעה שונה של חומצות שומן שונות. החלב מכיל חומצות שומן קצרות שרשרת וחומצה סטיארית, שאף מפחיתות את רמת ה-LDL-C. יתרה מזאת, צריכת מוצרי חלב עם שומן מלא קשורה ברמות גבוהות יותר של HDL-C וברמות נמוכות יותר של טריגליצרידים^(4,10).

למוצרי חלב מותססים, השפעה פרוביוטית ואינטראקציה עם מקרוביום המעי, אשר גם כן עשויות להשפיע על הסיכון הקרדיומטבולי⁽¹¹⁾. בנוסף, צריכה של חלב ומוצריו מסייעת בהפחתת מסת השומן ושימור מסת השריר במהלך ירידה במשקל, ככל הנראה, בתיווך חלבוני החלב המשפעלים שובע, תרמוגנזה וסנתזת חלבון^(10,11).

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	Ila	רצוי לשקול צריכת מוצרי חלב כחלק מתזונה מאוזנת למניעת מחלות קרדיוואסקולריות
B	Ila	הכמות שנמצאה קשורה לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית מופחתת, היא לפחות שתי מנות מוצרי חלב ליום* אולם, בהיעדר מחקרי התערבות לא ניתן להמליץ על כמויות מדויקות
C	I	מומלץ להעדיף מוצרי חלב שאינם עתירי סוכר ונתרן

*מנת מוצר חלב מוגדרת לדוגמה כ-240 מ"ל חלב, או גביע יוגורט, או 40 גרם גבינה קשה.

מקורות עיקריים לפרק: חלב ומוצריו

1. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1-e23. doi: 10.1161/CIR.0000000000000510.
2. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ* 2018;361:k2139. doi: 10.1136/bmj.k2139.
3. Fontecha J, Calvo MV, Juarez M, Gil A, Martínez-Vizcaino V. Milk and dairy product consumption and cardiovascular diseases: An overview of systematic rReviews and meta-analyses. *Adv Nutr* 2019;10(suppl_2):S164-S189. doi:10.1093/advances/nmy099.
4. Bhupathi V, Mazariegos M, Cruz Rodriguez JB, Deoker A. Dairy intake and risk of cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:11. doi: 10.1007/s11886-020-1263-0.
5. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, Gupta R, Lear S, Wentzel-Viljoen E, Avezum A et al., Lopez-Jaramillo P, Mory P, Varma RP, Kumar R, Chifamba J, Alhabib KF, Mohammadifard N, Oguz A, Lanas F, Rozanska D, Bostrom KB, Yusoff K, Tsolkile LP, Dans A, Yusufali A, Orlandini A, Poirier P, Khatib R, Hu B, Wei L, Yin L, Deeraili A, Yeates K, Yusuf R, Ismail N, Mozaffarian D, Teo K, Anand SS, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2018;392(10161):2288-97. doi:10.1016/S0140-6736(18)31812-9.
6. Zhang K, Chen X, Zhang L, Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;1-6. doi: 10.1080/10408398.2018.1564019.
7. Ulven SM, Holven KB, Gil A, Rangel-Huerta OD. Milk and dairy product consumption and inflammatory biomarkers: An updated systematic review of randomized clinical trials. *Adv Nutr* 2019;10(suppl_2):S239-50. doi:10.1093/advances/nmy072.
8. Ballard KD, Bruno RS. Protective role of dairy and its constituents on vascular function independent of blood pressure-lowering activities. *Nutr Rev* 2015;73:36-50. doi: 10.1093/nutrit/nuu013.
9. Hirahatake KM, Bruno RS, Bolling BW, Blesso C, Alexander LM, Adams SH. Dairy foods and dairy fats: new perspectives on pathways implicated in cardiometabolic health. *Adv Nutr* 2019 pii: nmz105. doi: 10.1093/advances/nmz105.
10. Mozaffarian D. Dairy foods, obesity, and metabolic health: The role of the food matrix compared with single nutrients. *Adv Nutr* 2019;10:S917-923. doi: 10.1093/advances/nmz053. PubMed PMID: 31518410.
11. Astrup A, Geiker NRW, Magkos F. Effects of full-fat and fermented dairy products on cardiometabolic disease: food is more than the sum of its parts. *Adv Nutr* 2019;10:S92430. doi: 10.1093/advances/nmz069.

ח. בשר אדום

הקשר בין צריכת בשר אדום לבין מחלות קרדיוואסקולריות, קשה להערכה מדעית מדויקת, בין השאר, כי במחקרים בעבר לא הפרידו בין צריכת בשר מעובד לבין בשר לא מעובד. בפרק זה נתייחס לבשר אדום לא מעובד (על בשר מעובד ראו פרק נפרד בנייר עמדה זה).

מחקרי תצפית

בסקירה שיטתית ומטה-אנליזה של 20 מחקרי עוקבה ו-3 מחקרי מקרה: ביקורת עם סך כולל של 1,218,380 משתתפים⁽¹⁾ אכילת בשר לא מעובד לא נמצאה קשורה לסיכון מוגבר לתחלואה קרדיוואסקולרית וגם לא לסוכרת.

לעומת זאת, במטה-אנליזה של 6 מחקרי עוקבה⁽²⁾ לא נמצא קשר בין צריכת בשר אדום לא מעובד לבין סיכון מוגבר לתמותה קרדיוואסקולרית וסך תמותה. בתת-אנליזה של אוכלוסיית ארה"ב, עלייה של צריכת מנה ביום בשר אדום לא מעובד הייתה קשורה לסיכון מוגבר לתמותה קרדיוואסקולרית (RR 1.19; 95%CI 1.13, 1.26; P=0.001) או לתמותה כוללת (RR 1.15; 95%CI 1.12, 1.19; P=0.001). במחקר עוקבה בו השתתפו 70,696 משתתפים בגילאים 45-74⁽³⁾ תפריט המבוסס על חלבון שמקורו מהצומח מול תפריט המבוסס על חלבון של בשר אדום לא מעובד, היה קשור בסיכון פחות לתמותה כללית (HR 0.66; 95%CI 0.55-0.80) ולתמותה קרדיוואסקולרית (HR 0.58; 95%CI 0.39-0.86).

מחקרי התערבות

לא מצאנו מחקרי התערבות בהם נבדקה תחלואה ותמותה. במטה-אנליזה⁽⁴⁾ של 24 מחקרי התערבות, עם משך התערבות של 2-32 שבועות ו-1074 משתתפים, הושוו צריכה גבוהה מחצי מנת בשר אדום ביום (מעל 35 גרם) או נמוכה מחצי מנת בשר אדום ביום (מתחת 35 גרם). צריכה של חצי מנת בשר אדום ביום, או יותר, לא השפיעה על פרופיל הליפידים ולא על ערכי הדם לאחר ההתערבות.

במטה-אנליזה⁽⁵⁾ של 33 מחקרי התערבות שנמשכו 2-36 שבועות עם 1803 משתתפים, הושווה צריכת בשר אדום לאכילת מקורות חלבון אחרים כמו קטניות, סויה, עוף ודגים וכן דגים בלבד. לא נמצאו הבדלים מובהקים של ריכוז LDL כולסטרול, HDL כולסטרול ו-TOTAL כולסטרול בין דיאטות עם בשר אדום לבין כל דיאטות החלופה. עוד נמצא, כי בהשוואה לדיאטה עם בשר אדום, דיאטות שהכילו חלבון מהצומח כמו קטניות הביאו לירידה ברמות הכולסטרול בדם (WMD, 10.2 mg/dl; 95%CI, 5.568-14.81; P<0.001).

המלצות של Nutritional Recommendations (NutriRECS)⁽⁶⁾

באוקטובר 2019⁽⁶⁾ פורסמו הנחיות תזונה NutriRECS המתייחסות לצריכת בשר אדום וצריכת בשר מעובד. את ההמלצות הסופיות גיבש פאנל של 14 מומחים מ-7 מדינות שונות.

הפאנל לא מצא קשר מובהק סטטיסטית בין הפחתת הצריכה של בשר אדום לשלוש מנות בשבוע וירידה בשיעורי מחלות ממאירות, סוכרת, או מחלות קרדיוואסקולריות. לפי הממצאים הללו, הנחת היסוד לפיה יש לצמצם צריכת בשר כדי לקדם תועלת בריאותית אינה וודאית.

מנגנונים אפשריים

ייתכן, כי תהליכי בישול בשר, הכוללים חשיפה לטמפרטורות גבוהות וחשיפה לעשן עלולים להוביל להיווצרות תרכובות מזיקות לגוף האדם. מספר תרכובות כימיות בבשר הוצעו כאפשרות להסבר המכניזם הפתולוגי^(7,8,9). בתהליך החימום של הבשר, החשודים העיקריים הם תרכובות הטרופיקלים אמינים (HCA) ותרכובות פוליציסטיות ארומטיות הידרוקרבוניות (PAH). אלה נוצרות במהלך ראקציה בין חומצות אמינו לתרכובות אורגניות אחרות (כגון קריאטין) כאשר הבשר נחשף לחום גבוה⁽⁷⁾. בנוסף, נוכחות ברזל HEME בבשר אדום קשורה להיווצרות רדיקאליים חופשיים⁽⁸⁾. אכילת בשר אדום באופן קבוע עלולה לגרום לייצור מוגבר של תרכובת Trimethylamine N-oxide הנוצרת כתוצאה

מחשיפת חיידקי המעי לחומר המוצא לקרניטין המצוי בבשר אדום. תרכובות זו חשודה גם היא כגורם סיכון למחלות קרדיוואסקולריות⁽⁹⁾. מאידך, ייתכן שתהליכים אלה מושפעים משיטות הבישול השונות של חלקים שונים של הבשר ולכן לא ניתן להגיע למסקנה אחת לגבי מנגנון הפעולה.

המלצות איגודים שונים:

על פי נייר העמדה של Heart Foundation⁽¹⁰⁾ ניתן לכלול בתפריט בשר ועופות לא מעובדים אם כי דגים וקטניות מהווים מקור חלבון עדיף. הם ממליצים על הגבלת אכילת בשר אדום לא מעובד עד 350 גרם בשבוע.

על פי ההמלצות התזונתיות של משרד הבריאות הישראלי משנת 2019⁽¹¹⁾, ניתן לצרוך בשר עוף/הודו כ-2-3 מנות בשבוע, מומלץ להמעיט בצריכת בשר אדום/בשר בקר, ולהגביל את צריכתו עד 300 גרם בשבוע.

דרגת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIb	ניתן לשקול הגבלת צריכת בשר לא מעובד ל-300 גרם בשבוע לצורך הגנה קרדיוואסקולרית

מקורות עיקריים לפרק: בשר אדום

1. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010 ;121:2271-83.
2. Wang X, Lin X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G, Pan A, Hu FB. Red and processed meat consumption and mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Public Health Nutr* 2016;19:893-905.
3. Budhathoki S, Sawada N, Iwasaki M, Yamaji T, Goto A, Kotemori A, Ishihara J, Takachi R, Charvat H, Mizoue T, Iso H, Tsugane. Association of Animal and Plant Protein Intake With All-Cause and Cause-Specific Mortality *JAMA Intern Med* 2016 Oct 1;176(10):1453-1463.
4. O'Connor LE, Kim JE, Campbell WW. Total red meat intake of ≥ 0.5 servings/d does not negatively influence cardiovascular disease risk factors: a systemically searched meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017;105:57-69.
5. Guasch-Ferré M, Satija A, Blondin SA, Janiszewski M, Emlen E, O'Connor LE, Campbell WW, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials of red meat consumption in comparison with various comparison diets on cardiovascular risk factors. *Circulation* 2019;139:1828-1845.
6. Johnston BC, Zeraatkar D, Han MA, Vernooij R, Valli C, El Dib R, Marshall C, Stover PJ, Fairweather-Tait S, Wójcik G, Bhatia F, de Souza R, Brotans C, Meerpohl JJ, Patel CJ, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Bala MM, Guyatt GH. Unprocessed Red Meat and Processed Meat Consumption: Dietary Guideline Recommendations from the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium *Ann Intern Med* 2019 ;171 (10):756-764.
7. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V, Fusco R, Granata V, Arra C, Cuomo A. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect Agent Cancer* 2018;13:3.
8. Bronzato S, Durante A. A Contemporary Review of the Relationship between Red Meat Consumption and Cardiovascular Risk. *Int J Prev Med* 2017; 8: 40.
9. Wang Z, Bergeron N, Levison BS, Li XS, Chiu S, Jia X, Koeth R, Li L, Wu Y, Tang WH, Krauss RM, Hazen SL. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J* 2019;40:583-594.
10. Position statements. The Heart Foundation Meat & Heart Healthy Eating (PDF) Accessed Feb 10th 2020.

11. המלצות תזונתיות חדשות 2019 של משרד הבריאות הישראלי

<https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/dietary-guidelines.pdf> Accessed Feb 10th 2020

ט. בשר אולטרה-מעובד

הגדרה

בשר אולטרה-מעובד הוא בשר שעבר תהליכים שנועדו לשמר אותו ו/או לשפר את טעמו. תהליכים אלו כוללים, בין היתר, המלחה, עישון, אשפרה (שימור), תסיסה, הוספת חומרים משמרים והוספת חומרי טעם וריח. סוג הבשר יכול להיות בשר מכל סוג כגון: בקר, עוף, חזיר, כבש ודג. הוא יכול להכיל גם חלקים פנימיים. רוב מוצרי הבשר האולטרה-מעובדים מתאפיינים ברמת נתרן גבוהה מזו שבבשר גולמי ובתוספים אחרים כגון ניטרטים וניטריטים⁽¹⁾.

מחקרי תצפית

הקשר בין צריכת בשר אולטרה-מעובד לגורמי סיכון קרדיוואסקולריים נבדק במספר מחקרים: במטה-אנליזה של 5 מחקרי עוקבה עם 97,441 משתתפים, נבחן הקשר בין צריכת קבוצות מזון שונות ליל"ד. נמצא, שכל עלייה בצריכת 50 גרם בשר אולטרה-מעובד הייתה קשורה לסיכון מוגבר ב-12% ליל"ד⁽²⁾. RR 1.12; 95%CI 1.00, 1.26. במחקר ה-Women's Healthy Ageing Project (WHAP) בקרב 244 נשים אוסטרליות נמצא, כי בהשוואה בין הרבעון הנמוך של צריכת בשר אולטרה-מעובד לאלו ברבעון הגבוה היה חציון Framingham scores גבוה ב-28.5% (p=0.043)⁽³⁾. צריכת בשר אולטרה-מעובד מעל 5 פעמים בשבוע מול פחות מפעם בשבוע בקרב 13621 נשים ממחקר ה-HAP (The Healthy Ageing Project) היה קשור למדד Framingham score פי 1.17-1.05; 95%CI 1.11; 1.11⁽³⁾.

במחקרי תצפית נוספים נבדק הקשר בין צריכת בשר אולטרה-מעובד לתוצאים קרדיוואסקולריים: במחקר אירופאי, שבחן נתונים מעוקבת EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition), נבדקו 409,885 משתתפים במשך כ-12 שנים. נמצא קשר ישר בין צריכת הבשר האדום והבשר האולטרה-מעובד לבין מחלה קרדיוואסקולרית עם סיכון מוגבר ב-19% לכל עלייה בצריכת הבשר של 100 גרם ליום HR 1.19; 95%CI 1.06-1.33. כאשר נבדק הבשר האולטרה-מעובד לבד, הודגמה מגמה לא מובהקת סטטיסטית של עלייה באירועים קרדיוואסקולריים. בהשוואת החמישון החמישי לראשון (חציון החמישון החמישי 61 גרם/יום והראשון 1 גרם/יום) HR 1.10; 95%CI 0.99-1.22⁽⁴⁾. גם במטה-אנליזה נוספת, של 9 מאמרים עם 1,144,264 נבדקים, נמצא כי כל מנה נוספת של 50 גרם בשר אולטרה-מעובד ליום, הייתה קשורה לסיכון מוגבר ב-15% לתמותה כללית ולתמותה קרדיוואסקולרית עם RR 1.15; 95%CI 1.11-1.19 עבור תמותה מכל סיבה ו-RR 1.15; 95%CI 1.07-1.24 עבור תמותה קרדיוואסקולרית עבור כל מנה נוספת ביום של בשר מעובד⁽⁵⁾.

מטה-אנליזה נוספת אספה נתונים לגבי טווח צריכה של בשר אולטרה-מעובד ותוצאים קרדיוואסקולריים שונים. ב-5 מחקרים עם 7039 נבדקים עם טווח צריכה של 0-150 גרם בשר אולטרה-מעובד ליום, הסיכון למל"כ היה RR 1.15; 95%CI 0.99. הסיכון לשבץ מוחי ב-6 מחקרים בקרב 492 נבדקים עם טווח צריכה של בשר אולטרה-מעובד 0-85 גרם/יום היה RR 1.16; 95%CI 1.07-1.26. נמצאו 3 מחקרים שכללו 7077 נבדקים אשר צרכו 12-90 גרם/יום של בשר אולטרה-מעובד. הסיכון לאי ספיקת לב היה: RR 1.27; 95%CI 1.14-1.41.

כל תוספת של 50 גרם ליום בשר אולטרה-מעובד הייתה קשורה לסיכון מוגבר למחלת לב חסימתית RR 1.27; 95%CI 1.09-1.49, לשבץ RR 1.17; 95%CI 1.02-1.34 ולאי ספיקת לב RR 1.12; 95%CI 1.05-1.19⁽⁶⁾. ב-5 מחקרי עוקבה עם 254,742 משתתפים, נבדק הקשר בין בשר אולטרה-מעובד לשבץ מוחי. בהשוואה בין קבוצת הנבדקים שצרכה את הכמות הנמוכה ביותר (משתנה בין המחקרים) לעומת הקבוצה שצרכה את הכמות הגבוהה ביותר, הסיכון ללקות בשבץ היה גבוה ב-8%-25%. הסיכון לתמותה משבץ מוחי היה מובהק רק בקרב אוכלי בשר אולטרה-מעובד ולא בקרב אוכלי בשר אדום⁽⁷⁾.

לעומת מחקרים אלה, במטה-אנליזה, שכללה את כמות מחקרי העוקבה הגבוהה ביותר: 55 עם כ-4 מיליון משתתפים, נמצא קשר חלש בין הפחתת 3 מנות בשר אולטרה-מעובד בשבוע לסיכון פחות לתמותה כללית RR 0.92; 95%CI 0.87-0.96, לתמותה קרדיוואסקולרית RR 0.9; 95%CI 0.84-0.97, לשבץ RR 0.94; 95%CI 0.9-0.98, לאוטם שריר הלב

RR 0.78; 95%CI 0.72-0.84 2 ולסוכרת מסוג 2 RR 0.94; 95%CI 0.91-0.98⁽⁸⁾.

באנליזה של 6 מחקרי עוקבה מארצות הברית אשר כללו 29,682 נבדקים, בהשוואה בין צריכת 2 מנות בשר אולטרה-מעובד בשבוע לעומת הקבוצה שלא צרכה בשר מעובד נמצא סיכון מוגבר לאירוע קרדיוואסקולרי HR 1.07; 95%CI 1.04-1.11⁽⁹⁾.

מנגנונים אפשריים

בהשוואה בין בשר אולטרה-מעובד לבשר רגיל, נמצא כי חלק מהמרכיבים דומים כמו: תכולת הכולסטרול או ריכוז ה-Heme Iron. אולם, ההבדל המשמעותי נמצא בתכולת החומרים המוספים ובמיוחד בריכוז הנתרן, שיכול להיות גבוה פי 4 מזה של בשר לא מעובד ועלול להשפיע על לחץ הדם, על התנגודת העורקית ההיקפית וכן, על היענות העורקים⁽¹⁰⁾.

מרכיבים נוספים הנמצאים בבשר אולטרה-מעובד כמו: נטריטים וניטרטים והתוצרים שלהם כמו פרוקסיניטרט (peroxynitrite), ידועים כתורמים לפגיעה בתפקוד האנדותרל, לעמידות לאינסולין ולקידום טרשת. מנגנון נוסף, שיכול לתרום להאצה של תהליכי הזדקנות ולקדם מחלות כמו סוכרת וטרשת עורקים הוא התקצרות הטלומרים, כפי שנצפה במחקר ה-Strong Heart Family Study בצריכה של בשר אולטרה-מעובד ולא נצפתה בצריכה של בשר לא מעובד⁽¹¹⁾.

יש לציין, כי במרבית המחקרים, לא הופרדו סוגים שונים של בשר אולטרה-מעובד, כך שגם מוצרי בשר שיכולים להיות מעובדים פחות כמו פסטרמה, נספרים באותה קטגוריה עם נקניקיות דם, שמכילות כמות קטנה של בשר וחומרים רבים נוספים. הסיבה המרכזית היא, כי אין הפרדה במרבית שאלוני התזונה בין הסוגים השונים של בשר אולטרה-מעובד. לא מן הנמנע, כי מוצרי בשר אולטרה-מעובד, שמכילים ריכוזים גבוהים של נתרן, סוכר וחומרים מוספים אחרים, עלולים להזיק יותר מסוגי בשר אולטרה-מעובד, שמכילים בעיקר בשר. שאלה זו נותרת בשלב זה ללא מענה.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	Ila	רצוי לשקול הפחתה מקסימלית של בשר אולטרה-מעובד בתפריט. בשלב זה, אין הפרדה בין סוגי הבשרים האולטרה-מעובדים והכמות המינימלית אינה ידועה, לכן, ההמלצה גורפת.

מקורות עיקריים לפרק: בשר אולטרה-מעובד

1. IARC. Red Meat and Processed Meat [Internet]. [cited 2019 Dec 5]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Red-Meat-And-Processed-Meat-2018>
2. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, Andriolo V, Bechthold A, Schlesinger S, Boeing H. Food Groups and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies *Adv Nutr* 2017;8:793–803.
3. Bovalino S, Charleson G, Szoeki C. The impact of red and processed meat consumption on cardiovascular disease risk in women. *Nutrition* 2016;32:349–54.
4. Amiano P, Chamosa S, Etxezarreta N, Arriola L, Sánchez M-J, Ardanaz E, Molina-Montes E, Chirlaque M-D, Moreno-Iribas C, Huerta J-M, et al. Unprocessed red meat and processed meat consumption and risk of stroke in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Clin Nutr* 2016;70:313–9.
5. Wang X, Lin X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G, Pan A, Hu FB. Red and processed meat consumption and mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Public Health Nutrition* 2016;19:893–905.
6. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, Henauw SD, Michels N, Devleeschauwer B, Schlesinger S, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2019;59:1071–90.
7. Kim Kyuwoong, Hyeon Junghyeon, Lee Sang Ah, Kwon Sung Ok, Lee Hyejin, Keum NaNa, Lee Jong-Koo, Park Sang Min. Role of Total, Red, Processed, and White Meat Consumption in Stroke Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017;6(9):e005983
8. Zeraatkar D, Han MA, Guyatt GH, Vernooij RWM, El Dib R, Cheung K, Milio K, Zworth M, Bartoszko JJ, Valli C, et al. Red and Processed Meat Consumption and Risk for All-Cause Mortality and Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Ann Intern Med* 2019;171:703.
9. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, Carnethon MR, Ning H, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM, Allen NB. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *JAMA Intern Med* 2020;180(4):503–512.
10. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:2102–12.
11. Fretts AM, Howard BV, Siscovick DS, Best LG, Beresford SA, Mete M, Eilat-Adar S, Sotoodehnia N, Zhao J. Processed Meat, but Not Unprocessed Red Meat, Is Inversely Associated with Leukocyte Telomere Length in the Strong Heart Family Study1234. *J Nutr* 2016;146:2013–8.

י. ביצים

מבוא

ההמלצה הישנה להגבלת כמות הביצים בתפריט מקורה בתיאוריית תזונה-לב, שהועלתה בשנות השישים, הגורסת כי כולסטרול במזון גורם לעליית הכולסטרול בדם ולכן, מגביר את הסיכון לטרשת עורקים ולמחלות קרדיוואסקולריות. מכאן, הניחו כי ביצה, העשירה בכולסטרול, הינה מזון שיש להמעיט בצריכתו⁽¹⁾. מאידך, הביצה מהווה מקור חשוב לחלבון בעל ערך ביולוגי גבוה, וכן, לוויטמינים ולמינרלים בהם חומצה פולית, ויטמין B₁₂, ויטמין A, ויטמין D, אבץ, סלניום, כולין, ריבופלאבין ועוד⁽²⁾. זאת, לצד ערך קלורי נמוך יחסית (כ-90 קק"ל), עלות נמוכה וזמינות גבוהה לצרכנים. הביצה מכילה כמות גבוהה יחסית של כולסטרול (200-250 מ"ג כתלות בגודל הביצה), אולם כמות נמוכה יחסית של שומן רווי (כ-1.6-2 גרם לביצה) ומחצית מן השומן שבה הוא חד בלתי רווי⁽²⁾.

מחקרי תצפית

קיים מספר רב של מחקרי תצפית פרוספקטיביים ומטה-אנליזות, שבהם נבחן הקשר בין צריכת ביצים ותחלואה קרדיוואסקולרית באוכלוסיות שונות.

במטה-אנליזה של 16 מחקרי עוקבה עם זמן מעקב בן 6 שנים לפחות, הסיכון היחסי למחלות קרדיוואסקולריות בקטגוריית הצריכה הגבוהה ביותר (ביצה ביום ומעלה) מול קטגוריית הצריכה הנמוכה ביותר (פחות מפעם בשבוע או כלל לא) היה 0.96 (95% CI 0.88-1.05) וערכים דומים גם הם לא מובהקים עבור מל"כ, שבץ ותמותה מאחד מהם⁽³⁾. תוצאות אלה, נתמכות על ידי מטה-אנליזה נוספת⁽⁴⁾, שכן, גם בכל מחקר בפני עצמו הממצאים ברובם עקביים ולא נמצא קשר מובהק בין אכילת ביצים לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית^(3,4). לאחרונה, במחקר פרוספקטיבי של 409,855 איש מתשע מדינות באירופה⁽⁵⁾, במעקב ממוצע של כמעט 13 שנים, נמצא, כי הסיכון למל"כ היה נמוך יותר עם כל 20 גרם עלייה בצריכת ביצים ליום (HR 0.93; 95%CI 0.88-0.99).

במטה-אנליזה עדכנית⁽⁶⁾, נמצא כי צריכת שבע ביצים לפחות בשבוע, אינה קשורה בתמותה מכל הסיבות (HR 1.09; 95%CI 1.00-1.20 או עם מל"כ HR 0.97; 95%CI 0.90-1.05) ודווקא הייתה קשורה בהפחתה של 9% בסיכון לשבץ (HR 0.91; 95%CI 0.85-0.98). ממצאים אלה נתמכים על ידי מטה אנליזות נוספות^(7,8).

לעומת זאת, בתת-אנליזות של חולי סוכרת מסוג 2^(3,4), צריכת ביצים יומית (לעומת פחות מפעם בשבוע או כלל לא) נמצאה קשורה בסיכון מוגבר למל"כ⁽³⁾ עם HR של 1.54 (95%CI 1.14-2.09) ובסיכון מוגבר למחלות קרדיוואסקולריות (HR 1.69; 95%CI 1.09-2.62)⁽³⁾, אך לא עם שבץ מוחי (HR 0.8; 95%CI 0.29-2.15)⁽⁴⁾.

בניגוד למחקרים הנ"ל, מספר אנליזות ממחקר העוקבה של ה-Physicians' Health Study מעלות חשש מצריכה גבוהה של ביצים^(9,10). במחקר השתתפו כ-20,000 גברים עם מעקב של 20 שנה בממוצע. צריכה של 7 ביצים או יותר בשבוע (בהשוואה לצריכה של פחות מפעם בשבוע) נמצאה קשורה עם סיכון מוגבר לסך תמותה, פי 1.23 (95%CI 1.11-1.36)⁽⁹⁾ ובסיכון מוגבר לאי ספיקת לב פי 1.28 (95%CI 1.02-1.61)⁽¹⁰⁾, אך לא עם היארעות אוטם שריר הלב או שבץ. גם במחקרים אלה, הקשר היה חזק יותר בחולי סוכרת והסיכון בקבוצה זו היה גבוה יותר כבר בצריכה של 5-6 ביצים בשבוע בהשוואה לצריכה של פחות מפעם בשבוע⁽⁹⁾.

לאחרונה, במחקר שכלל 6 עוקבות של אוכלוסייה אמריקאית⁽¹¹⁾, שמנתה סה"כ 29,615 איש, ובמהלך מעקב חציוני של 17.5 שנים, נמצא קשר בין צריכת כולסטרול וביצים ותחלואה לבבית. על כל תוספת של 300 מ"ג כולסטרול הסיכון הקרדיוואסקולרי היה גבוה ב-17% (95%CI 1.09-1.26) ולתמותה מכל סיבה ב-18%. על כל תוספת של חצי ביצה ביום, הסיכון הקרדיוואסקולרי היה גבוה יותר ב-6% (95%CI 1.03-1.10) והסיכון לתמותה ב-8%. הקשר היה בעל אופי של מנה-תגובה ונראה שנהיה משמעותי ומובהק סביב כמות של ביצה 1 ליום ומעלה⁽¹¹⁾. בדומה למחקרים קודמים, הקשר היה חזק יותר או דומה בקרב חולי סוכרת: בקשר עם עליית 300 מ"ג כולסטרול בדיאטה ומחלות קרדיוואסקולריות סיכון מוגבר ב-18% (95%CI 1.05-1.34), ובתמותה 17% (95%CI 1.04-1.32) וכן, בקשר עם אכילת חצי ביצה נוספת ביום ומל"כ (HR 1.09; 95%CI 1.03-1.17) ותמותה (HR 1.06; 95%CI 1.00-1.13). באופן דומה, במחקר

עוקבה עם אוכלוסייה קוריאנית, שכלל 9248 איש, ומשך מעקב ממוצע של 7 שנים, צריכת ביצים, לא נמצאה קשורה בהיארעות מחלות קרדיוואסקולריות HR 1.14; 95%CI 0.87-1.49. אולם, בקרב חולי סוכרת, צריכה של 4 ביצים בשבוע היתה קשורה בסיכון גבוה פי 2.8 לתחלואה קרדיוואסקולרית (95%CI 1.25-6.30)⁽¹²⁾.

כמעט ואין מחקרים שהתמקדו באוכלוסייה קשישה. במחקר קוהורט בקרב קשישים בני 70-79 המתגוררים בקהילה, במעקב בן 9 שנים, צריכת ביצים היתה קשורה בסיכון מוגבר למחלות קרדיוואסקולריות רק בקרב חולי סוכרת [HR 5.02; 95%CI 1.63- 15.52], עבור 3 ביצים ומעלה בשבוע לעומת פחות מאחת בשבוע, בתקנון לגורמי סיכון קרדיוואסקולריים אחרים⁽¹³⁾.

מחקרי התערבות

אין בנמצא ניסויים קליניים ארוכי טווח של השפעת צריכת ביצים על תוצאים קליניים - תחלואה ותמותה. במטה-אנליזה של 27 ניסויים קליניים אקראיים, שרובם נמשכו חודש-חודשיים, נבחנה השפעת צריכת ביצים על רמות ליפידים בדם. נמצא כי צריכת ביצים העלתה את רמת הכולסטרול בדם ב-5.6 מ"ג/ד"ל (95% CI 3.1-8.1), רמת LDL-C עלתה ב-5.6 מ"ג/ד"ל (95%CI 3.1-7.7) ורמת HDL-C עלתה ב-2.1 מ"ג/ד"ל (95% CI 1.1-3.2). לא נמצאה השפעה על היחס בין LDL-C ל-HDL-C וגם לא על רמת TG⁽¹⁴⁾.

בניסוי קליני אקראי, ממושך יחסית בקרב 128 חולי סוכרת וטרומ סוכרת, ניתנה במהלך 3 חודשים דיאטה דלת קלוריות ומופחתת בשומן רווי אך עשירה בביצים (לפחות 12 בשבוע) לעומת קבוצת ביקורת שקיבלה אותה דיאטה אך עם מעט ביצים. בסיום 3 חודשי ההתערבות וגם לאחר 6 ו-12 חודשי מעקב נוספים, לא נצפו השפעות שליליות של הדיאטה עתירת הביצים על רמות גלוקוז, המוגלובין מסוכרר, פרופיל ליפידים בדם וכן, על לחץ דם⁽¹⁵⁾.

מנגנונים אפשריים

ייתכן, שההרכב השומני של ביצים (יותר שומן חד בלתי-רווי ומעט שומן רווי, ברובו חומצת שומן סטיארית), ממתנים את עליית ה-LDL-C בדם. ניסויים קליניים הראו כי אכילת ביצים הובילה לעלייה ברמות הן של LDL-C והן של HDL-C ולכן, היחס ביניהם נשאר קבוע⁽¹⁶⁾. באופן כללי, כאשר צריכת הכולסטרול בדיאטה עולה, הייצור האנדוגני מופחת, וכך נשמר איזון רמות כולסטרול בגוף. אולם, ייתכן כי בחולי סוכרת סוג 2, התנגודת לאינסולין משפיעה לרעה על מטבוליזם הכולסטרול ולכן הם מושפעים יותר מאכילת ביצים⁽¹⁷⁾. יש לציין, כי קיימת שונות בין אנשים בספיגת הכולסטרול מהמעי אל הדם ובתגובת עליית הכולסטרול בדם⁽¹⁸⁾.

המלצות גופים אחרים

בניגוד להנחיות האמריקאיות בשנות ה-80 וה-90, בהנחיות האמריקאיות בשנים האחרונות לשיפור אורחות החיים להפחתת סיכון קרדיוואסקולרי, לא מוזכרות כלל ביצים, והדגש הינו על תזונה מאוזנת, דלה בשומן רווי ושומן טרנס⁽¹⁹⁾.

בהמלצות האירופאיות הקודמות והעדכניות, מציעים להגביל צריכת ביצים ללא הגדרה מספרית^(20,21). בהמלצות החדשות, כמעט שאין התייחסות לביצים והן נכנסו רק לקטגוריית המזונות שיש "לצרוך במתינות"⁽²¹⁾.

במקביל, מציינים האיגודים האירופאיים כי כדאי להגביל צריכת כולסטרול בדיאטה עד ל-300 מ"ג ליום. המלצה זו מחייבת בפועל הגבלה מסוימת של צריכת ביצים. גם בהנחיות הללו, רוב הדיון נסוב סביב שומן רווי ושומן טרנס וביצים וכולסטרול בדיאטה זוכים להתייחסות מועטה^(20,21). עוד נטען, כי אין בהכרח מקום להגבלה מחמירה של כמות כולסטרול בדיאטה, כיוון שהשפעת צריכת כולסטרול בדיאטה על רמות כולסטרול בנסיוב חלשה בהשוואה להשפעת סוגי שומן אחרים ובכל מקרה, הכוונה לתזונה נכונה תוביל גם לירידה בצריכת הכולסטרול⁽²²⁾. לפי ההנחיות האירופאיות העדכניות ביותר שמכוונות לחולי סוכרת וטרומ-סוכרת, חולי סוכרת צריכים לעקוב אחר המלצות תזונה של כלל האוכלוסייה מבחינת צריכת שומן לסוגיו, תוך שימת דגש על הימנעות משומן טראנס. אין התייחסות לביצים או לכולסטרול, אך ניתנה המלצה לצרוך תזונה ים-תיכונית, שמעודדת צריכת שומן בלתי רווי⁽²³⁾ כמפורט בפרק דפוס התזונה הים תיכונית.

גם בהמלצות האמריקאיות לסוכרת של ה-ADA אין התייחסות לביצים או לכולסטרול⁽²⁴⁾.

רמת ההוכחה	חוזק ההמלצה	המלצות הועדה
B	Ila	באוכלוסיה בריאה רצוי לשקול לצרוך עד 6-7 ביצים בשבוע ללא חשש לסיכון קרדיוואסקולרי מוגבר
B	Ila	לאנשים הסובלים מסוכרת רצוי לשקול הגבלת צריכת ביצים ל-4 בשבוע, כולל ביצים הנמצאות במזונות מורכבים*
C	Ila	לאנשים הסובלים ממחלת לב כלילית ו/או היפרכולסטרולמיה אשר אינה מאוזנת ע"י טיפול תרופתי רצוי לשקול הגבלת צריכת ביצים ל-4 בשבוע, כולל ביצים הנמצאות במזונות מורכבים*

*תוך הפעלת שיקול דעת קליני בקשישים ובאוכלוסיות בתת תזונה.

מקורות עיקריים לפרק: ביצים

1. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89:1333-1445.
2. Rehaul-Godbert S, Guyot N, Nys Y. The Golden Egg: Nutritional Value, Bioactivities, and Emerging Benefits for Human Health. *Nutrients*. 2019;11:684
3. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, He K. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;98:146-159.
4. Rong Y, Chen L, Zhu T, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2013;346:e8539.
5. Key TJ, Appleby PN, Bradbury KE, et al. Consumption of Meat, Fish, Dairy Products, and Eggs and Risk of Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2019;139:2835-2845.
6. Xu L, Lam TH, Jiang CQ, et al. Egg consumption and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Guangzhou Biobank Cohort Study and meta-analyses. *Eur J Nutr* 2019;58:785-796.
7. Drouin-Chartier J-P, Chen S, Li Y, et al. Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis. *BMJ* 2020;368.
8. Deng C, Lu Q, Gong B, et al. Stroke and food groups: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Public Health Nutr*. Mar 2018;21(4):766-776.
9. Djousse L, Gaziano JM. Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:964-969.
10. Djousse L, Gaziano JM. Egg consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study. *Circulation* 2008;117:512-516.
11. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA*. 2019;321:1081-1095.
12. Jang J, Shin MJ, Kim OY, Park K. Longitudinal association between egg consumption and the risk of cardiovascular disease: interaction with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 2018;8:20.
13. Houstona DK, Dinga J, Leeb JS, Garciac M, Kanayad AM, Tylavskye FA, Newmanf AB, Visserg M, Kritchevskya SB. Dietary Fat and Cholesterol and Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults: the Health ABC Study. *Nutr Metab Cardiovasc* 2011; 21(6): 430-437.
14. Rouhani MH, Rashidi-Pourfard N, Salehi-Abargouei A, Karimi M, Haghghatdoost F. Effects of Egg Consumption on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Nutr* 2018;37:99-110.
15. Fuller NR, Sainsbury A, Caterson ID, et al. Effect of a high-egg diet on cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes: the Diabetes and Egg (DIABEGG) Study-randomized weight-loss and follow-up phase. *Am J Clin Nutr* 2018;107:921-931.
16. Soliman GA. Dietary Cholesterol and the Lack of Evidence in Cardiovascular Disease. *Nutrients* 2018;1:1-9.
17. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest* 2003;33(12):1051-1069.
18. Oh SY, Miller LT. Effect of dietary egg on variability of plasma cholesterol levels and lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1985;42:421-431.
19. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:e177-e232.
20. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;290:140-205.
22. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited

- experts). Eur Heart J 2012;33:1635-1701.
23. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;40:3215-3217.
 24. Evert AB, Dennison M, Gardner CD. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care 2019;42:731-54.
 25. Tran NL, Barraj LM, Heilman JM, Scrafford CG. Egg consumption and cardiovascular disease among diabetic individuals: a systematic review of the literature. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014;7:121-137.

יא. סוכר מוסף ושתייה מתוקה

הגדרות (נספח 1)

צריכה מוגברת של סוכר, היא אחד הגורמים המיוחסים לעלייה בהימצאות ההשמנה בעולם, המלווה בהפרעות מטאבוליות שונות כולל סוכרת⁽¹⁾. הסוכרים הפשוטים נחלקים לסוכר "טבעי", שמצוי כרכיב טבעי במזון ו"לסוכר מוסף" אשר הוסף למזון במהלך הכנתו, עיבודו או בשולחן האוכל. סוכרוז, המורכב מגלוקוז קשור לפרוקטוז, הוא צורתו השכיחה של הסוכר אך המונח "סוכר מוסף" כולל גם סירופ תירס עתיר פרוקטוז, דבש, מייפל סילאן ועוד^(2,3). בנספח מספר 1 מפורטים לדוגמה שמות שונים של סוכרים המצויים במזון. עם השנים, חלה עלייה ניכרת בצריכת פרוקטוז, המצוי באופן טבעי בפירות ובדבש, בעיקר כסוכר מוסף, כסירופ תירס ומשקאות ממותקים^(2,4). מחקרי חתך רבים הדגימו קשר בין צריכת פרוקטוז מופרזת ותנגודת לאינסולין, השמנה, סוכרת, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה⁽⁵⁻⁷⁾ וכבד שומני לא אלכוהולי^(8,9).

מחקרי תצפית

במטה-אנליזה של ארבעה מחקרי עוקבה (עם 173,753 משתתפים), נמצא סיכון מתוקנן מוגבר פי 1.17 (95%CI 1.07-1.28) למל"כ בצריכה יומית או קצת פחות של משקאות ממותקים, לעומת צריכה לעיתים רחוקות או כלל לא⁽¹⁰⁾. במחקר עוקבה נוסף, צריכת סוכר מוסף בדיאטה מעל מינון של 10% מסך הקלוריות היומיות הייתה קשורה לסיכון מוגבר פי 1.30 (95%CI 1.09-1.55) ועד פי 2.75 (95%CI 1.40-5.42) ככל שעלתה צריכת הסוכר המוסף (25%-10% ומעלה מסך הקלוריות, בהתאמה), בהשוואה לאלו שצרכו פחות מ-10% מהקלוריות כסוכר מוסף⁽¹¹⁾.

צריכת משקאות ממותקים בסוכר, נמצאה קשורה גם בסיכון מוגבר לתמותה. במטה-אנליזה של מחקרי עוקבה מ-10 מדינות באירופה שמנתה סה"כ 451,743 איש, צריכת משקאות ממותקים בסוכר בכמות של כוס ומעלה ביום, לעומת פחות מכוס בחודש, הייתה קשורה בתמותה כללית עם HR של 1.08 (95% IC, 1.03-1.14). אולם, באותו מחקר לא נמצא קשר בין צריכת משקאות ממותקים בסוכר ותמותה קרדיואסקולרית⁽¹²⁾. באופן דומה, במחקר עוקבה אמריקאי בקרב 30,183 משתתפים נמצא קשר בין צריכת משקאות מכילי סוכר כולל מיצי פירות ותמותה כללית, סיכון מוגבר ב-11% על כל עלייה של 350 מ"ל משקה ביום (95%CI, 1.03-1.19) וגם עם תמותה ללבית (רק בקרב משתתפים בעודף משקל) (HR 1.21; 95%CI 1.01-1.46). במחקר זה נמצא גם קשר בין צריכת מיצי פירות ותמותה כללית (HR 1.24; 95%CI 1.09-1.42 על כל עלייה של 350 מ"ל משקה ביום)⁽¹³⁾.

מחקרי התערבות

קיימים מחקרים קצרי טווח בלבד, בהם נבחנה השפעת משקאות מתוקים על גורמי סיכון ידועים למחלות קרדיואסקולריות. תוספת לדיאטה של מזונות ומשקאות מכילי סוכרוז⁽¹⁴⁾ או פרוקטוז הובילה לעליית לחץ דם⁽¹⁵⁾ והפחתה בצריכתם (כולל מיצי פירות) הובילה להפחתת לחץ דם⁽¹⁶⁾.

בניסוי קליני אקראי, שנמשך חצי שנה בקרב 47 משתתפים, צריכת משקאות הממותקים בסוכר באופן יומי (ליטר ביום) העלתה משמעותית את כמות השומן הכבדי, בהשוואה למשקה דיאט או מנה איזוקלורית של חלב⁽¹⁷⁾. כמו כן, בניסוי קליני, אקראי, בקרב 40 בנים מתבגרים עם כבד שומני לא אלכוהולי, דיאטה דלת סוכר הובילה תוך שמונה שבועות להפחתת שומן כבדי ואנזימי כבד⁽¹⁸⁾.

מנגנונים אפשריים

מנגנונים רבים הודגמו באופן עקבי להסברת ההשפעות המזיקות של סוכר על בריאות מטבולית ולבבית. ראשית, לרוב צריכה גבוהה של משקאות ממותקים מתווספת לצריכת המזון היומית ובכך תורמת לצריכה קלורית מעבר לצרכים התזונתיים ומעודדת עלייה במשקל⁽¹⁹⁾. בנוסף, דיאטות עשירות (מעל 20% מהקלוריות) בסוכרוז, גלוקוז ופרוקטוז גורמות לירידה ברמות HDL ועלייה ברמות LDL וטריגליצרידים בצום וגורמות לכבד שומני לא אלכוהולי עקב עלייה

בליפונגזה הכבדית⁽²⁰⁾. במטה-אנליזה של 16 מחקרי עוקבה, הימצאות כבד שומני לא אלכוהולי נמצאה קשורה בסיכון כפול לסוכרת (95%CI 1.8-2.6) ובסיכון מוגבר לאירועים קרדיוואסקולאריים (OR 1.64; 95%CI 1.13). עם זאת, עדין לא ברור אם כבד שומני קשור באופן עצמאי לתחלואה לבבית, או שהקשר מתווך על ידי גורמי סיכון אחרים. יתרה מזו, צריכת משקאות ממותקים מובילה לעלייה חדה ברמות הסוכר והאינסולין, מצב שעלול להתפתח לתנגודת לאינסולין ולסוכרת⁽¹⁹⁾. לסיכום, צריכה גבוהה של סוכר מוסף קשורה ברמות HDL-C נמוכות יותר, השמנה, השמנה בטנית, תנגודת לאינסולין וכבד שומני לא אלכוהולי, כולם שחקני מפתח באטיולוגיה של מל"כ.

המלצות גופים אחרים

קיימת תמימות דעים בקרב כל הגופים והאיגודים המקצועיים לגבי נקי סוכר מוסף והצורך בהפחתתו⁽²¹⁾.

המלצות ה-WHO הן להגביל את צריכת הסוכר המוסף עד 10% מהקלוריות⁽²²⁾. בהצהרת מדיניות של ה-American Academy of Pediatrics נאמר, כי צריכת סוכר מוסף, במיוחד ממשקאות ממותקים, טומנת בחובה סכנה לבריאות בילדים ובמתבגרים, וכי נדרשים מהלכים להפחתתה ברמה של מדיניות ציבורית⁽²³⁾.

גם ה-AHA הוציאו הצהרה מדעית, בה נאמר כי יש ראיות חזקות לקשר בין צריכת סוכר מוסף בילדים וגורמי סיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית והם ממליצים, על הגבלת הצריכה לעד 6 כפיות סוכר מוסף ביום (עד 25 גרם) עבור ילדים⁽²⁴⁾, וכן, במבוגרים, הגבלת צריכת סוכר מוסף עד 100 קק"ל/יום (כ-5 כפיות) עבור נשים ו-150 קק"ל/יום (כ-7 כפיות) עבור גברים⁽¹⁾.

לאור חשיבות הפחתת שתייה ממותקת בסוכר, פיתחו ארגונים שונים, ביניהם ה-CDC⁽²⁵⁾, והאקדמיה האמריקאית לתזונת ילדים⁽²⁶⁾ אסטרטגיות להפחתת שתייה מתוקה, אשר גובשו להנחיות במאמרי סקירה שונים^(19,27). ההנחיות כוללות:

- על הממשלות להטיל תמריצים כלכליים כמו מיסוי על שתייה מתוקה מחד, ועידוד צריכת משקאות בריאים יותר מאידך.
- יש צורך, בתקנות להפחתת החשיפה לשיווק מזון ומשקאות לא בריאים בתקשורת, באירועי ספורט או פעילויות פנאי אחרות, במיוחד ביחס לילדים.
- יש לצמצם ו/או לאסור מכירת משקאות ממותקים בבתי ספר.
- יש לסמן באופן ברור בחזית האריזה את כמות סוכר, על מנת לעודד את הצרכנים לצריכה נבונה.
- יש לאמץ מדיניות להפחתת זמינות שתייה מתוקה במקום העבודה, מתקני בריאות, מוסדות ממשלתיים ומרחבים ציבוריים אחרים ולהבטיח גישה למים וחלופות בריאות.
- יש לאמץ, מדיניות ההופכת משקאות בריאים לבחירת ברירת המחדל.
- יש להוביל, קמפיינים חינוכיים בנושא הסיכונים הבריאותיים הקשורים בצריכת יתר של משקאות מתוקים ו/או לכלול נושא זה בקמפיינים המתמקדים במניעת השמנה ומחלות כרוניות אחרות.
- המלצות תזונה לאומיות ובינלאומיות צריכות לכלול הנחיות ספציפיות לצריכת משקאות ממותקים לאוכלוסייה הבריאה.

רמת ההוכחה	חוזק ההמלצה	המלצות הועדה
B	III	מומלץ, להימנע מצריכת משקאות ממותקים בסוכר או בפרוקטוז כולל מיצי פירות ולהמעיט במזונות עשירים בסוכר מוסף
C	I	מומלץ, להעדיף שתיית מים על פני משקאות ממותקים בסוכר או בממתקים מלאכותיים

מקורות עיקריים לפרק: סוכר מוסף ושתייה מתוקה

1. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011-20.
2. Welsh JA, Sharma A, Cunningham SA, Vos MB. Consumption of added sugars and indicators of cardiovascular disease risk among US adolescents. *Circulation* 2011; 123: 249-57.
3. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1011-20.
4. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition* 2007; 86: 899-906.
5. Le KA, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clinical Nutri Metab care* 2006; 9: 469-75.
6. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American journal of clinical nutrition* 2002; 76: 911-22.
7. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007; 116 480-8.
8. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007;47:711-7..
9. Assy N, Nasser G, Kamayse I, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 811-6.
10. Huang C, Huang J, Tian Y, Yang X, Gu D. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014; 234: 11-6.
11. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 516-24.
12. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, et al. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med* 2019.
13. Collin LJ, Judd S, Safford M, Vaccarino V, Welsh JA. Association of Sugary Beverage Consumption With Mortality Risk in US Adults: A Secondary Analysis of Data From the REGARDS Study. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e193121.
14. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 721-9.
15. Grasser EK, Dulloo A, Montani JP. Cardiovascular responses to the ingestion of sugary drinks using a randomised cross-over study design: does glucose attenuate the blood pressure-elevating effect of fructose? *The Brit J Nutr* 2014; 112: 183-92.
16. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, et al. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. *Circulation* 2010; 121: 2398-406.
17. Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 283-9.
18. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, et al. Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 256-65.
19. Malik VS, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and cardiometabolic health: an update of the evidence. *Nutrients* 2019; 11: 1840.
20. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589-600.
21. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: e177-e232.
22. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Pub Health Nutr* 2004; 7: 245-50.
23. Muth ND, Dietz WH, Magge SN, et al. Public Policies to Reduce Sugary Drink Consumption in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019; 143:4.

24. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, et al. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e1017-e34.
25. The CDC Guide to Strategies for Reducing the Consumption of Sugar-Sweetened Beverage.
26. Muth ND, Dietz WH, Magge SN, Johnson RK, Pediatrics AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS . Public policies to reduce sugary drink consumption in children and adolescents. *Pediatrics* 2019; 143: e20190282.
27. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *The Lancet Diabet Endocrinol* 2016; 4: 174-86.

יב. ממתקים מלאכותיים ותחליפי סוכר

ההמלצה, להחליף סוכר בתחליפים דלי קלוריות, נובעת מהצטברות של הוכחות מרובות, שגם צריכה מוגברת של סוכר קשורה להשמנה ומחלות מטבוליות שונות (ראו פרק על סוכר). לפיכך, מתעורר הצורך להעריך את מידת הבטיחות של תחליפי סוכר, בהם גם ממתקים מלאכותיים והאם ניתן להמליץ על צריכתם למניעת מחלות קרדיוואסקולריות.

המושג Non-nutritive sweeteners (NNS) הוגדר על ידי האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי (AHA) והאגודה האמריקאית לסוכרת (ADA) בשנת 2012⁽¹⁾. לאחר פרסומו נכנסו לשוק עוד תחליפי סוכר, והמושג הנמצא בשימוש היום הוא: Low-calorie sweeteners (LCS) ובו נכללים 6 ממתקים מלאכותיים אשר אושרו על ידי ה-FDA: סכרין, אספרטיים, אססולפאם K, סוכרלוז, נאוטם, אדבנטיים ועוד 2 ממתקים טבעיים: סטבילול וגליקוזידים, המתקבלים מהעלים של צמח הסטיביה (*Stevia rebaudiana*) ותמצית המופקת מפרי הנזיר (ממתיק המוכר בשם *luo han guo*). בנוסף, לממתקים שמאשרים ע"י ה-FDA, משרד הבריאות הישראלי אישר גם את השימוש בממתקים ציקלמט (Sylcamate), טאומטין (Thaumatococin) ונאוהספרידין (Neohesperidine).

מחקרי תצפית

בשלוש סקירות⁽²⁻⁴⁾ ובמטה-אנליזה⁽⁵⁾ של 30 מחקרי עוקבה עם סך של 405,907 משתתפים במעקב של 10 שנים, הוצג קשר בין צריכה של ממתקים מלאכותיים לסיכון מוגבר להשמנה, לסוכרת סוג 2, לשבץ מוחי ולמחלות קרדיוואסקולריות. במחקר עוקבה פרוספקטיבי⁽⁶⁾ שנמשך 10 שנים, בו נבדקו 2888 משתתפים מעל גיל 45 נמצא סיכון מוגבר להיארעות שבץ מוחי HR 2.96; 95%CI 1.26-6.97. במרבית המחקרים, בוצעה השוואה בין אוכלוסייה שצרכה פחות ממשקה דיאט אחד בשבוע לבין אוכלוסייה שצרכה לפחות 2 משקאות דיאט ביום.

מחקרי התערבות

בכל הקשור להשמנה והרכב גוף, במחקרי התערבות⁽⁷⁻⁸⁾ לא נמצאה השפעה שלילית של צריכת ממתקים מלאכותיים בתקופות זמן של עד כמעט שנתיים על משקל הגוף, ובחלק מהם, ניתן היה לראות תרומה חיובית לשמירה על בקרת המשקל במהלך הדיאטה. במחקר התערבותי שנמשך חצי שנה⁽⁹⁾ החלפת משקאות קלוריים במשקאות לא-קלוריים כאסטרטגיית הרזייה הביאה לירידת משקל גוף ממוצעות של 2% עד 2.5%.

בניגוד למחקרי התצפית, בתוצאות סקירה שיטתית ומטה-אנליזה של 6 ניסויים קליניים מבוקרים ועוד 17 ניסויים קליניים מבוקרים אקראיים⁽⁹⁾ לא נמצאו הבדלים בין הקבוצות שצרכו ממתקים מלאכותיים לבין קבוצות הביקורת שלא צרכו כלל, בכל הקשור למשקל גוף, איזון גליקמי, בריאות הפה, מחלות סרטן, מחלות קרדיווסקולריות, מחלות כלייה, מצבי רוח והתנהגות, העדפה למתוק, תפקודים קוגניטיביים ודיווח על תופעות לוואי שונות. יחד עם זאת, עקב מיעוט משתתפים ומשך זמן מחקר קצר יחסית, איכות המסקנות מהמחקרים הללו מוגבלת ונדרשים מחקרי התערבות נוספים, ארוכים יותר, בכדי לחזק את הטענה.

המלצות איגודים אחרים בעולם⁽¹⁰⁾

האקדמיה לתזונה ודיאטה (AND) הצהירה כי כל תחליפי הסוכר, שאושרו לשימוש בארצות הברית בטוחים לשימוש. לפי ה-ADA צריכת תחליפי סוכר בטוחה עד לסף שנקבע על ידי מינהל המזון והתרופות (FDA). המכון הלאומי לסרטן (NCI) מצייין, כי אין ראיות לכך שצריכת ממתקים מלאכותיים בארה"ב קשורה בסיכון מוגבר לסרטן בבני אדם.

מנגנונים אפשריים

בבחינת השפעת תחליפי סוכר בכלל, וממתקים מלאכותיים בפרט, על בריאות האדם, נדרש להתייחס ספציפית לכל ממתיק בנפרד. המבנה השונה, התכונות השונות וכמות המחקרים הקיימת על כל ממתיק לא מאפשרים לספק תשובות אחידות או המלצות ברורות כמקשה אחת. השפעה חיובית של הפחתת כמות הסוכר בתזונה, נסקרה בפרק המתייחס לסוכר. יחד עם זאת, סקירה משנת 2019⁽¹¹⁾ טענה כי צריכת ממתקים מלאכותיים, עלולה לגרום לשיבוש

האיזון בסביבת חיידקי המעי ומכאן, אולי לעורר אי סבילות לגלוקוז בקרב אנשים בריאים. לדברי החוקרים, רצף אירועים זה עשוי לגרום לשינויים בהרכב המיקרוביוטה של המעי באמצעות שינויים של מיקרו-רנ"א (miRNA). מנגנון פוטנציאלי נוסף⁽¹¹⁾ הוא השפעה מולקולרית (Molecular Crosstalk) בין קולטני הורמון אינסולין (IR) לקולטנים המחוברים לחלבון G (GPCRs).

לסיכום

בכל הקשור למחלות קרדיוואסקולריות, קיים פער בין ממצאים של מחקרים תצפיתיים לבין ממצאים של מחקרי ההתערבות. בעוד שמחקרים תצפיתיים מציגים קשר בין צריכת ממתיקים מלאכותיים לבין סיכון לתחלואה, המחקרים ההתערבותיים אינם מראים זאת. יש לציין, כי מחקרים תצפיתיים חשופים לערפולים, כגון עודף משקל. על פי מחקרי התערבות, נראה כי השימוש בממתיקים מלאכותיים אינו מלווה בסיכון בריאותי, אך טענה זו, צריכה להיבחן גם במחקרים ארוכי טווח ובשלב זה, מוקדם מדי לצאת במסקנות או בהמלצות ברורות.

דרגת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
C	IIb	ניתן לשקול החלפת סוכר בתחליפי סוכר כאחת האסטרטגיות להפחתת הסוכר בתפריט, בעיקר, בקרב חולי סוכרת, לאור הצורך להימנע משימוש בסוכר לסוגיו
C	I	מומלץ, להעדיף שתיית מים על פני משקאות ממותקים בסוכר או בתחליפי סוכר
		אין מספיק מחקרים המצדיקים הפחתת שימוש בתחליפי סוכר למניעה ולטיפול במחלות קרדיוואסקולריות

מקורות עיקריים לפרק: ממתקים מלאכותיים ותחליפי סוכר

1. Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, Lichtenstein AH; on behalf of the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the American Diabetes Association. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2012;126:509–519.
2. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Després JP, Hu FB, et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e126–e140
3. Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, Silver B, Rapp SR, Haring B, et al. Artificially sweetened beverages and stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality in the Women's Health Initiative. *Stroke* 2019; 50:555–562
4. Sylvetsky AC, Rother KI. Nonnutritive Sweeteners in Weight Management and Chronic Disease: A Review. *Obesity* 2018;26:635-640
5. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, Jeyaraman MM, Reid AE, Fiander M, MacKay DS, McGavock J, Wicklow B, Zarychanski R. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929-E939
6. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasan RS, Seshadri S, Jacques PF. Sugar- and artificially sweetened beverages and the risks of incident stroke and dementia: a prospective cohort study. *Stroke* 2017; 48:1139–1146.
7. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:765–777
8. Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:555–563
9. Toews I, Lohner S, Kullenberg D, Sommer H. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomized and non-randomized controlled trials and observational studies. *BMJ* 2019;364: I156
10. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:739-58
11. Liauchonak I, Qorri B, Dawoud F, Riat Y, Szewczuk MR. Non-Nutritive Sweeteners and Their Implications on the Development of Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2019;11. pii: E644.

יג. אלכוהול

הגדרה

מנה אחת של אלכוהול נחשבת כ-14-12 גרם. כמות זו שווה לכ-330 מ"ל (פחית) בירה רגילה (5% אלכוהול), 152 מ"ל (גביע) יין (12% אלכוהול) או 45 מ"ל משקה חריף (42% אלכוהול)⁽¹⁾.

מחקרי עוקבה

מחקרים תצפיתיים אחרונים, הכוללים אנליזות מנה-תגובה מדווחים באופן עקבי על קשר לא-לינארי בעל אופי עקומת J בין שתיית אלכוהול וסיכון למחלות קרדיואסקולריות ותמותה, כאשר האפקט המגן הגדול ביותר נצפה בצריכה של 8-10 גר' אלכוהול ליום⁽²⁾, 36 גר' אלכוהול ליום נמצאו קשורים באופן הפוך לתחלואה כללית⁽³⁾, שתייה של עד שבע מנות אלכוהול בשבוע נצפתה באסוציאציה עם הסיכון הנמוך ביותר לאי-ספיקת לב⁽⁴⁾. בעבר, שתייה נמצאה קשורה לסיכון מוגבר. לעומת הימנעות משתייה בעבר או שתייה מדי פעם⁽⁵⁾. נתונים אלה מתיישבים עם מחקרים קודמים, בהם נמצא כי צריכה מתונה של אלכוהול (עד מנה אחת/יום לאישה ועד 2 מנות/יום לגבר) קשורה לסיכון מופחת לסך תמותה ותמותה ממחלות לב קרדיואסקולריות, במיוחד, הפחתה בהיארעות (ב-21%) ובתמותה (ב-25%) ממל"כ⁽⁶⁾. לעומת זאת, "שתיית הילולה" מרוכזת של אלכוהול לא נמצאה קשורה להגנה המטיבה ומהווה גורם סיכון קרדיואסקולרי⁽⁷⁾.

צריכה עודפת של אלכוהול (מעל 52 גרם/יום) נמצאה קשורה לסיכון מוגבר לתמותה מסרטן⁽¹⁾, תאונות דרכים, לחץ דם, השמנה ותחלואה/תמותה כללית⁽⁸⁾. השפעת האלכוהול על אומדני משקל גוף עדיין נתונה לוויכוח⁽⁹⁻¹¹⁾.

מחקרי התערבות

במטה-אנליזה של 36 מחקרי התערבות נמצא כי באנשים ששותים מעל ל-2 מנות אלכוהול ביום, הפחתת צריכת אלכוהול הפחיתה לחץ דם, בעיקר, בקרב אנשים ששתו בתחילה 6 מנות אלכוהול ומעלה ליום⁽¹²⁾.

במספר מחקרי התערבות נמצא, כי שתיית יין אדום העלתה את רמות ה-HDL-C^(13,14), ApoA1^(13,14), APOA2⁽¹⁴⁾ והפחיתה את מדד ה-HOMA-IR⁽¹⁴⁾.

בניסוי ה-CASCADE הישראלי, שנערך במשך שנתיים בקרב מאות חולי סוכרת הושוו צריכת 150 מ"ל יין אדום מול יין לבן או מים מינרלים. נמצא, כי יין אדום העלה משמעותית את רמת ה-HDL-C ב-2.0 מ"ג / ד"ל $P < 0.001$, ואת רמת ה-ApoA ב-0.03 גרם/ליטר, $P = 0.05$. בנייתוח גנטי של האנזים ADH נמצאה עדות לתרומת האתנול עצמו לאיזון הגליקמי. בקרב שלוש הקבוצות, לא זוהו הבדלים מהותיים בלחץ הדם, בשומן, בתפקודי הכבד, בטיפול תרופתי, בתסמינים או באיכות החיים. לא נצפתה התפתחות טרשתית מובהקת בקרב כלל המשתתפים, אך בעיבוד נתונים פוסט-הוק נמצא, כי בקרב משתתפים אשר החלו את המחקר עם רובד טרשתי גדול ביותר, נצפתה הקטנה בנפח טרשת העורקים לעומת תחילת המחקר^(13,15). בנוסף, נמצא כי מנת אלכוהול/יום במשך 3 חודשים הפחיתה באופן מובהק רמות גלוקוז בצום⁽¹⁶⁾.

במסגרת מחקר ADVANCE בקרב 11,140 חולי סוכרת במשך ממוצע של 5 שנים, נמצא כי במטופלים שדיווחו על צריכה מתונה של אלכוהול נרשמו פחות אירועים קרדיואסקולריים, פחות סיבוכים מיקרואסקולריים ותמותה כוללת נמוכה יותר. היתרונות נצפו בעיקר במשתתפים שדיווחו על כך שהשתיה שלהם כללה יותר יין⁽¹⁷⁾.

מנגנונים מוצעים

קיימות עדויות כי שתייה מתונה של אלכוהול גורמת לעלייה ב-HDL-C וברגישות לאינסולין, השפעות חיוביות המתווכות ע"י שינויים ב-Protein Kinase C, פעילות אנטי-דלקתית, עלייה ברמת אדיפונקטין, פירוק פיברינוגן מוגבר, ירידה באגרציית טסיות ווקרישיות ושיפור בפעילות האנדותרל⁽¹⁸⁾.

לסיכום

במסגרת תזונה בריאה, הפחתת צריכת האלכוהול לצריכה מתונה של מנה אחת ליום לנשים ושתי מנות ליום לגברים, בעיקר, אך לא רק יין אדום, עשוייה לסייע במניעת תחלואה ותמותה קרדיוואסקולארית ובשיפור בפרופיל השומנים בדם וברגישות לאינסולין. שתייה לא מתונה ולא עקבית אינה מומלצת.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIa	לאור הקשר האפידימיולוגי בין צריכת אלכוהול באופן מתון, יחד עם הארוחה, לסיכון פחות להיארעות קרדיוואסקולרית, ניתן לשקול צריכת מנה אחת לנשים ו-2 מנות לגברים ליום. אין לעודד שתיית כמות אלכוהול גבוהה יותר*
B	III	מומלץ, להימנע משתיית אלכוהול באנשים עם מחלות כבד ו/או היפרטריגליצרידמיה. על נשים בהריון להימנע משתיית אלכוהול
C	III	מומלץ, להימנע מלהתחיל לשתות אלכוהול למניעת מחלות לב

*מנת אלכוהול מוגדרת כ-330 מ"ל (פחית) בירה רגילה (5% אלכוהול), 152 מ"ל (גביע) יין (12% אלכוהול) או 45 מ"ל משקה חריף (42% אלכוהול)

מקורות עיקריים לפרק: אלכוהול

1. Jin M, Cai S, Guo J, Zhu Y, Li M, Yu Y, Zhang S, Chen K. Alcohol drinking and all cancer mortality: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24:807–16.
2. He QQ. Association between alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc [Internet]*. Elsevier Inc; 2014;89:1201–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.014>
3. Zhang XY, Shu L, Si CJ, Yu XL, Liao D, Gao W, Zhang L, Zheng PF. Dietary patterns, alcohol consumption and risk of coronary heart disease in adults: A meta-analysis. *Nutrients* 2015;7:6582–605.
4. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail* 2015;17:367–73.
5. Larsson SC, Wallin A, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: Meta-analysis of 13 prospective studies. *Clin Nutr [Internet]* 2018;37:1247–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.007>
6. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d671.
7. Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, La Vecchia C, Corrao G. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2008;62:615–9.
8. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613–9.
9. Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Kok FJ, Sierksma A, Raben A, Astrup A. Is beer consumption related to measures of abdominal and general obesity? A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2013;71:67–87.
10. Schutze M, Schulz M, Steffen A, Bergmann MM, Kroke A, Lissner L, Boeing H. Beer consumption and the “beer belly”: scientific basis or common belief? *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1143–9.
11. Suter PM. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:197–227.
12. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
13. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, Durst R, Kovsan J, Bolotin A, Leitersdorf E, Shpitz S, Balag S, Shemesh E, Witkow S, Tangi-Rosental O, Chassidim Y, Liberty IF, Sarusi B, Ben-Avraham S, Helander A, Ceglarek U, Stumvoll M, Blüher M, Thiery J, Rudich A, Stampfer MJ, Shai I. Effects of Initiating Moderate Alcohol Intake on Cardiometabolic Risk in Adults With Type 2 Diabetes: A 2-Year Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2015 Oct 20;163(8):569-79.
14. Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Ros E, Valderas-Martinez P, Casas R, Arranz S, Guillén M, Lamuela-Raventós RM, Llorach R, Andres-Lacueva C, Estruch R. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: A randomized clinical trial. *Clin Nutr [Internet]*. 2013;32:200–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.022>
15. Golan R, Shai I, Gepner Y, Harman-Boehm I, Schwarzfuchs D, Spence JD, Parraga G, Buchanan D, Witkow S, Friger M, Liberty IF, Sarusi B, Ben-Avraham S, Sefarty D, Bril N, Rein M, Cohen N, Ceglarek U, Thiery J, Stumvoll M, Blüher M, Stampfer MJ, Rudich A, Henkin Y. Effect of wine on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: A 2-year randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr [Internet]*. 2018;72:871–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0091-4>
16. Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, Raz I, Fraser D, Rudich A, Stampfer MJ. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. *Diabetes Care*; 2007;30:3011–6.
17. Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J, Li Q, Chow CK, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Williams B, Harrap S, Neal B, Patel A, Hillis GS. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1353–9.
18. Goel, S., Sharma, A. & Garg, A. Effect of Alcohol Consumption on Cardiovascular Health. *Curr Cardiol Rep* 20, 19 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0962-2>

י.ד. קפה וקפאין (נספח 2)

קפה ומחלות קרדיוסקולאריות

משקה הקפה מופק מטחינה של פולי צמח הקפה וערבובם עם נוזל חם או קר. קיימים מעל עשרה מינים שונים של עצים נמוכי קומה ושיחים של צמח הקפה. המשקה מופק מן הפולים על ידי קלייתם, טחינתם, חליטתם או בישולם עד קבלת אבקה וערבובה במים. משקאות הקפה ידועים כמעוררים, בעיקר, בגלל הקפאין המצוי בפולים. מלבד נוכחות קפאין, מכילים פולי הקפה גם נוגדי חמצון ופוליפנולים שונים. תכולת הקפאין במשקאות הקפה משתנה בין הסוגים ותלויה בסוג הפולים, תהליכי ההפקה השונים, סוג הטיפול אותו הם עוברים, אופן ההכנה והמיצוי של המשקה. בנוסף, לקפאין שימושים פרמקולוגיים רבים, כמו למשל בתרופות משככות כאב, טיפול במיגרנה, אסתמה ועוד⁽¹⁾.

מחקרי תצפית

בשנים עברו בלטה הטענה, כי צריכה קבועה של משקאות קפה קשורה בסיכון מוגבר לתמותה ממחלות קרדיוסקולריות. אולם, באותן שנים לא נעשתה הפרדה בין הרגלי צריכת קפה לבין הרגלי העישון, המהווים דפוסי צריכה משולבים בקרב חלק מהאוכלוסייה. החל משנת 2005, נצפה במחקרים כי צריכת משקאות קפה לא קשורה לסיכון מוגבר למחלת לב כלילית או לאוטם שריר הלב^(2,3,4). בשנים 2013 ו-2014 פורסמו שתי מטה-אנליזות של מחקרי עוקבה. האחת מ-2013 כללה 7 מחקרים עם 115,993 אנשים, והשנייה מ-2014 כללה 6 מחקרים עם 228,465 אנשים. לפי תוצאות מטה-אנליזות אלה צריכת קפה, או קפאין שמקורו במשקאות ומוצרי מזון אחרים בכמות של עד 300 מ"ג ליום, לא נמצאה קשורה בסיכון לפרפור פרוזדורים^(5,6). בנוסף, מתוצאות של מטה-אנליזה⁽⁷⁾ ושני מחקרי עוקבה גדולים שפורסמו באותה תקופה^(8,9) עולה, כי דווקא קיים קשר הפוך בין צריכת משקה קפה לבין אי ספיקת לב ושיעורי התמותה מסך הסיבות. לדוגמה, באחד המחקרים הללו, בו השתתפו 229,119 גברים ו-173,141 נשים⁽⁸⁾ נמצא, כי הסיכון היחסי לתמותה קרדיוסקולרית בקרב גברים ששתו 4 כוסות קפה ליום, לעומת אלו ששתו פחות או לא שותו בכלל, היה HR 0.88; 95%CI 0.84-0.93, ובקרב נשים (באותה כמות קפה) הסיכון היחסי לתמותה קרדיוסקולרית היה HR 0.84; 95%CI 0.79-0.90. ב-2017 פורסמו 2 מחקרים גדולים, שבדקו קשר בין שתיית קפה לבין תמותה^(10,11). עורכי המחקרים עקבו אחר יותר מ-700 אלף איש במשך 16 שנים בממוצע והשוו את הסיכון למוות מסיבות שונות של שותי הקפה בהשוואה לאנשים שלא שותים קפה כלל. הממצאים רמזו על קשר בין שתיית קפה לבין הפחתת הסיכון לתמותה, לדוגמה⁽¹⁰⁾, בהשוואה לאי שתיית קפה, נמצא כי בשתיית כוס קפה 1 ביום HR 0.88; 95%CI 0.85-0.91, בשתיית 2-3 כוסות קפה ביום HR 0.82; 95%CI 0.79-0.86, ובשתיית של 4 כוסות קפה ומעלה ביום HR 0.82; 95%CI 0.78-0.87 (P < 0.001), אך לא ניתן היה לקבוע קשר סיבתי ברור. ברוב המחקרים לא ניתן היה להבדיל בין סוגי הקפה שנצרכו.

מחקרי התערבות

במחקר התערבותי⁽¹²⁾ השתתפו 160 נבדקים בריאים אשר חולקו, באקראי, לשלוש קבוצות, שקיבלו 3 או 5 כוסות קפה או מים ביום, למשך 8 שבועות.

לא נצפתה השפעה משמעותית של צריכת קפה על מרקמים של חמצון ליפידים ולא על לחץ הדם. סמנים קליניים כגון: רמת גלוקוז, רמת אינסולין, רמת כולסטרול, רמת טריגליצרידים ורמות סמנים דלקתיים לא הושפעו משתיית הקפה. החוקרים הסיקו כי לשתיית קפה עד 5 כוסות ביום, בקרב אנשים בריאים, לא הייתה השפעה מזיקה על בריאות האדם.

מטה-אנליזות של מחקרים תצפיתיים ומחקרים התערבותיים

בסקירת מטריה⁽¹³⁾, שבחנה 201 מטה-אנליזות של מחקרים תצפיתיים, אשר עסקו בקשר בין צריכת קפה לבין בריאות האדם, עלתה המסקנה כי צריכת משקאות קפה עד 4 כוסות ביום אינה מלווה בסיכון בריאותי. צריכת 4 כוסות קפה ליום בהשוואה לאנשים שאינם שותים בכלל קפה הייתה קשורה בסיכון נמוך יותר לתמותה קרדיוסקולרית HR 0.81; 95%CI 0.79-0.90.

מנגנונים אפשריים⁽¹⁴⁾

פולי קפה אינם מכילים רק קפאין, אלא גם רכיבי תזונה אחרים כמו תרכובות פוליפנולים בעלות פעילות נוגדת חמצון (אנטי-אוקסידנטים). את עיקר ההשפעה הנחקרת של קפאין מייחסים לחומצה כלורוגנית (CGA) שבפולי הקפה. מלבד השפעתה כנוגדת חמצון, חומצה כלורוגנית עשויה להגביר ספיגת גלוקוז בשריר, ובכך, להפחית רמת גלוקוז בדם, ע"י אקטיבציה של אנזים AMPK שרירי. כמו כן, היא עשויה להגביר הפרשת אדיפונקטין, להפחית דלקת, להגביר רגישות רצפטור לאינסולין ולהפחית תנגודת לאינסולין.

המלצות לצריכה

שתייה של עד 4 כוסות קפה ביום (סך של 300-400 מ"ג קפאין) נמצאה לא מזיקה, ואף קשורה בסיכון נמוך יותר למחלות קרדיווסקולריות. יחד עם זאת, צריכה גבוהה של קפאין ביום (600-700 מ"ג ומעלה) עלולה להביא לתופעות לוואי, כגון התכווצות שרירים, מחשבות תועות, טכיקרדיה, שינויים בלחץ הדם, כאבי ראש, חרדה, חוסר מנוחה, עיכוב בהירדמות והפרעות נוספות. מסיבה זו, תוך לקיחת מקדם ביטחון ה-WHO ומשרד הבריאות בישראל, ממשיכים להמליץ באופן כללי על הגבלת צריכת קפאין עד 300 מ"ג ביום (שווה ערך ל-3 כוסות קפה בממוצע, תלוי בסוג הקפה), זאת, למרות שבעבור אוכלוסייה בוגרת ובריאה, כפי שהראו המחקרים בפרק זה, צריכה של עד 4 כוסות קפה ליום לא הודגמה כבעלת נזק בריאותי. באוכלוסיות מסוימות, כגון: ילדים, נשים בהיריון, חולי לב ואחרים. הסיכון בצריכת קפאין עלול להופיע במינונים יותר נמוכים בהשוואה לאוכלוסייה הבוגרת הבריאה. מן הראוי לציין, שכמות הקפאין אינה אחידה בין משקאות הקפה והיא תלויה בסוג פולי הקפה ובתהליך ההפקה⁽¹⁵⁾.

דרגת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	Ila	רצוי לשקול לשתות עד 4 כוסות קפה ליום (כ-400 מ"ג קפאין) ללא חשש מנזק קרדיוואסקולרי

מקורות עיקריים לפרק: קפה וקפאין

1. Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs* 1995; 49:37-50.
2. Rosner SA, Akesson A, Stampfer MJ, Wolk A. Coffee Consumption and Risk of Myocardial Infarction among Older Swedish Women. *Am J Epidemiol* 2007;165:288-93.
3. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB. Coffee Consumption and Coronary Heart Disease in Men and Women – A Prospective Cohort Study. *Circulation* 2006; 113: 2045-53.
4. Jiang X, Zhang D, Jiang W. Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2014;53:25-38.
5. Cheng M, Hu Z, Lu X, Jianfeng Hu, Dongfeng Gu. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: Dose response Meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol* 2014;30:448-54.
6. Caldeira D, Martins C, Alves LB, Pereira H, Ferreira JJ, Costa J. Caffeine does not increase the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2013;99:1383–1389.
7. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual Coffee Consumption and Risk of Heart Failure - A Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation* 2012; 5: 401-405.
8. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of Coffee Drinking with Total and Cause-Specific Mortality. *N Engl J Med* 2012; 366:1891-1904.
9. Gardener H, Rundek T, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL. Coffee and tea consumption are inversely associated with mortality in a multiethnic urban population. *J Nutr* 2013;143:1299-308.
10. Song-YP, Freedman ND, Haiman CA, Marchand L, Wilkens LR, Setiawan W. Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations. *Ann Intern Med* 2017;167:228-235.
11. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, Dossus L, Dartois L, Fagherazzi G, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Aleksandrova K, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Larsen SC, Redondo Cornejo ML, Agudo A, Sánchez Pérez MJ, Altzibar JM, Navarro C, Ardanaz E, Khaw KT, Butterworth A, Bradbury KE, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Grioni S, Vineis P, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita B, Siersema P, Leenders M, Beulens JWJ, Uiterwaal CU, Wallström P, Nilsson LM, Landberg R, Weiderpass E, Skeie G, Braaten T, Brennan P, Licaj I, Muller DC, Sinha R, Wareham N, Riboli E. Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017;167:236-247.
12. Shaposhnikov S, Hatzold T, Yamani NE, Stavro PM, Lorenzo Y, Dusinska M, Reus A, Pasman W, Collins A. Coffee and oxidative stress: a human intervention study. *Eur J Nutr* 2015;57:533-544.
13. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017; 359: j 5024
14. Bidel S, Tuomilehto J. The Emerging Health Benefits of Coffee with an Emphasis on Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Eur Endocrinol* 2013;9:99-106
15. McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;71:294-312

טו. תה ירוק

הגדרה

תה הינו אחד המשקאות הנפוצים בעולם כבר יותר מ-4000 שנה. כל סוגי התה נוצרים מעלי הצמח *Camellia Sinensis*. אופן העיבוד של העלים אחראי לסוג התה (ירוק - לא עבר חימצון, אולונג - עבר חימצון חלקי ושחור - עבר חימצון מלא) ולתכונותיו הביוכימיות.

מעל 70% מהתה הנצרך בעולם (בעיקר בארצות המערב) הינו שחור, כ-20% נצרך כתה ירוק (בעיקר באסיה). התה מכיל פלבנואידים מסוגים שונים⁽¹⁾, אך בעוד שבתה הירוק רובם הגדול הינן נגזרות של קטכין כולל, epicatechin (EC), epigallocatechin (EGC), epigallocatechin-3-gallate (EGCG) והפלבנואיד העיקרי epigallocatechin-3-gallate (EGCG). בתה השחור מתחמצנים הקטכינים לנגזרות של thearubigins ו-theaflavins⁽²⁾.

מאיוסף נתונים ממחקרים ומבדיקות מעבדתיות, חליטת 1.5 ג' עלי תה ירוק ב-200 מ"ל של מים רותחים מכילה 55-180 מ"ג של כלל קטכינים, כמות הגדולה פי 6 מאשר חליטת עלי תה שחור. השונות הגדולה ונובעת מזני גידול שונים, עונות בשנה, סוג קרקע, אופן ייבוש העלים ואופן הדגימה⁽³⁻⁵⁾.

מחקרי תצפית

הקשר האפידמיולוגי בין צריכת תה ירוק לתחלואה ותמותה נבדק במספר רב של מחקרים, רובם הגדול בארצות המזרח הרחוק. לדוגמה, במחקר עוקבה פרוספקטיבי⁽⁶⁾, בו נסקרו 164,681 גברים סיניים, נמצא יחס הפוך בין צריכת תה ירוק לתמותה מסיבה קרדיוואסקולרית ומכל סיבה. לעומת אנשים שלא שתו תה ירוק, לנבדקים שצרכו פחות מ-5 גרם של תה היה יחס סיכונים (HR) של 0.99, 0.89, 95%CI 0.94; למוות מכל סיבה לנבדקים שצרכו יותר מ-10 גרם של תה ירוק 0.9, 0.85, 95%CI 0.89; כאשר נבדקה התמותה הקרדיוואסקולרית נמצא כי, למי ששתו יותר מ-10 גרם/יום היה HR של 0.93, 0.79, 95%CI 0.86.

מחקר עוקבה פרוספקטיבי, עקב אחר 90,914 נבדקים מיפן במשך 18.7 שנים ומצא יחס הפוך בין צריכת תה ירוק לתמותה קרדיוואסקולרית בנשים ובגברים⁽⁷⁾. לעומת אנשים ששתו פחות מכוס תה ירוק ליום, גברים ששתו 1-2 כוסות היה HR של 1.03-0.89, 95%CI 0.96; אלו ששתו 3-4 כוסות ליום היה HR של 0.95-0.82, 95%CI 0.88; ולגברים ששתו יותר מ-5 כוסות ביום היה HR של 0.94-0.81, 95%CI 0.87; לנשים ששתו 1-2 כוסות היה HR של 1.00-0.81, 95%CI 0.90; נשים ששתו 3-4 כוסות 0.96-0.79, 95%CI 0.87; ונשים ששתו יותר מ-5 כוסות היה HR של 0.91-0.75, 95%CI 0.83.

במטה-אנליזה של 9 מחקרים שכללו 259,267 נבדקים נמצא, כי אלו שלא שתו תה ירוק היו בסיכון מוגבר לתחלואה קרדיוואסקולרית 1.29-1.09, OR 1.19; דימום מוחי 1.49-1.03, OR 1.24; שבץ מוחי 1.30-1.01, OR 1.15; לעומת אלו ששתו כוס אחת ביום⁽⁸⁾.

בנבדקים ששתו 1-3 כוסות ביום לעומת כוס אחת היה סיכון מופחת לאוטם שריר הלב 0.98-0.67, OR 0.81; ושבץ מוחי 0.86-0.47, OR 0.64.

במטה-אנליזה נוספת נסקרו 39 מחקרים פרוספקטיביים. כל עלייה בצריכת תה של כוס אחת (236 מ"ל) המכילה כ-280-338 מ"ג של פלבנואידים, היתה קשורה לסיכון פחות של 4% בתמותה קרדיוואסקולרית, 2% בארועים קרדיוואסקולריים, 4% היארעות שבץ ו-1.5% תמותה מכל סיבה⁽⁹⁾.

מחקרי התערבות

במטה-אנליזה של 20 מחקרי התערבות נמצא, שמה ירוק במנה של 145-3000 מ"ג/ליום, למשך 3-24 שבועות, יכול להפחית באופן משמעותי את רמת ה-LDL-C (LDL-C -0.62; 95%CI -10.0- -5.3; מ"ג/ד"ל, ללא שינוי משמעותי ב-HDL-C וברמות ה-TG⁽¹⁰⁾). ממצאים דומים, התקבלו בניסוי התערבותי שכלל 103 נשים בריאות לאחר גיל המעבר. נבדקה השפעתן של כמוסות המכילות 400-800 מ"ג של epigallocatechin gallate (EGCG)⁽¹¹⁾. עם זאת, למרות שהשפעה גדלה עם העלייה בגודל המנה, עדיין הקשר מנה-תגובה אינו מבוסס דיו⁽¹⁰⁾.

במטה-אנליזה של קוקרן, שסקרה את ההשפעה של תה למניעה קרדיואסקולרית ראשונית והכילה 7 מחקרי התערבות בתה ירוק, מצאו ירידה בסך הכוסטרול עם ירידה ממוצעת של 24 מ"ג/ד"ל LDL-C (95%CI -30, -18), נצפתה ירידה ממוצעת של 24.8 מ"ג/ד"ל (95%CI -20- -30), בלחץ הדם הסיסטולי נצפתה ירידה של 3.2 מ"מ"כ (95%CI -1.1, -5) ובלחץ הדם הדיאסטולי נצפתה ירידה ממוצעת של 3.4 מ"מ"כ (95%CI -2.3, -4.5). המחברים מציינים, כי עקב המספר הקטן של המחקרים שתרמו לתוצאה, קשה היה לקבוע בוודאות את האפקט המטיב⁽¹²⁾.

במטה-אנליזה של 14 מחקרי התערבות נמצא, שמה ירוק קשור באופן עקבי לירידה מובהקת ברמות ה-LDL-C בדם, ללא השפעה על רמת ה-HDL-C⁽¹³⁾. הקשר בין שתיית תה ירוק לרמת ה-HDL-C וה-TG מורכב ואינו עיקבי, והממצאים לגבי השפעת התה על לחץ הדם אינה עיקבית⁽¹⁴⁾.

2 מטה-אנליזות בדקו את השפעת התה הירוק על לחץ דם. הראשונה, בחנה את השפעת התה על לחץ הדם במניעה שניונית של מחלת לב באנשים עם יל"ד או טרום יל"ד, האנליזה כללה 10 מחקרים (9 בדקו תה ירוק ו-1 בדקו תה שחור) עם 834 נבדקים. נצפתה ירידה בלחץ הדם הסיסטולי -0.5 to -4.2; 95%CI -2.4; מ"מ"כ ובלחץ הדם הדיאסטולי -0.5, -3.0; 95%CI -1.8; מ"מ"כ⁽¹⁵⁾. מטה-אנליזה נוספת בדקה את השפעת התה הירוק על יל"ד דם באנשים עם עודף משקל או השמנת יתר. האנליזה כללה 14 מחקרים עם 971 נבדקים. נמצא, שמה ירוק או מיצוי של תה ירוק הורידו את לחץ הדם הסיסטולי ב-0.4, -2.5; 95%CI -1.4; מ"מ"כ ואת לחץ הדם הדיאסטולי ב-0.2, -2.3; 95%CI -1.3; -1.6⁽¹⁶⁾.

מנגנונים אפשריים

רוב ההשפעה הבריאותית המועילה של תה ירוק מיוחסת לריכוזים הגבוהים של קטכינים ופוליפנולים אחרים, הפועלים כנוגדי חמצון טבעיים בגוף, בעיקר הפוליפנול EGCG, שנחשב לאנטי דלקתי, מעודד תמותה של תאים פגומים (אפופטוזיס). המנגנון האפשרי להורדת הכולסטרול מיוחס לירידה בספיגת הכולסטרול במעי, עלייה בהפרשתו בצואה ועיכוב אנזימים המעורבים בסיתתת הכולסטרול בכבד⁽¹⁰⁾.

במחקרים התערבותיים אחרים נמצא, שצריכת תה ירוק מובילה לשיפור בתפקוד האנדותרל^(14,17). ירידה בעקה החימצונית בדם^(14,18), הפחתה של מידת הדלקתיות^(14,19), והפחתה של ריכוז הגלוקוז בדם⁽²⁰⁾.

תופעות לוואי

פאנל מומחים אשר סקר את הסיכון בצריכת קטכינים מצא, שצריכת תה ממוצעת נחשבת בטוחה אולם צריכת EGCG בין בתה או בתוספים במינון העולה על 800 מ"ג ליום (כ-8 כוסות ליום) מעלה בצורה מובהקת סטטיסטית את רמות אנזימי הכבד (טרנסאמינזות). מכיוון שקיימים דיווחים על הפטוטוקסיות לכבד בצריכה של תה ירוק גם במינונים נמוכים, יותר קשה לקבוע רמה שתהיה בטוחה בוודאות, יתכן גם שהפגיעה הכבדית היא אידיוסיוסינקרטית⁽²¹⁾. קיימים דיווחים בספרות על אינטראקציה בין תה ירוק ל-Warafarin, סימבסטטין ו-Nadolol, בהפחתת פעילותן והעלאת רעילותן אולם, נראה כי מדובר בכמויות גדולות של תה⁽²²⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIa	רצוי לשקול שתיית תה ירוק. בהיעדר מחקרי התערבות לא ניתן להמליץ על מינון
A	IIb	ניתן לשקול שתיית תה ירוק לצורך הפחתת רמות הכולסטרול וה-LDL-C בדם וכן, להפחתת לחץ הדם, אך הכמות הדרושה לא ידועה וגם לא מידת ההשפעה

מקורות עיקריים לפרק: תה ירוק

1. Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med* 1992;21:334-50. doi: 10.1016/0091-7435(92)90041-f.
2. Clement Y. Can green tea do that? A literature review of the clinical evidence. *Prev Med* 2009;49:83-7 doi: 10.1016/j.ypmed.2009.05.005.
3. Reto M, Figueira ME, Filipe HM, Almeida CM. Chemical composition of green tea (*Camellia sinensis*) infusions commercialized in Portugal. *Plant Foods Hum Nutr* 2007;62:139-44. doi: 10.1007/s11130-007-0054-8..
4. Haytowitz DB, Wu X, Bhagwat S. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.3. 2018.
5. Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial effects of green tea—a review. *J Am Coll Cardiol* 2006;25:79-9.
6. Liu J, Liu S, Zhou H, Hanson T, Yang L, Chen Z, Zhou M. Association of green tea consumption with mortality from all-cause, cardiovascular disease and cancer in a Chinese cohort of 165,000 adult men. *Eur J Epidemiol* 2016;31:853-65. doi: 10.1007/s10654-016-0173-3.
7. Saito E, Inoue M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Noda M, Iso H, Tsugane S, et al. Association of green tea consumption with mortality due to all causes and major causes of death in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC Study). *Ann Epidemiol* 2015;25:512-8.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2015.03.007.
8. Pang J, Zhang Z, Zheng T-z, Bassig BA, Mao C, Liu X, Zhu Y, Shi K, Ge J, Yang Y-j, et al. Green tea consumption and risk of cardiovascular and ischemic related diseases: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;202:967-74. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.176.
9. Chung M, Zhao N, Wang D, Shams-White M, Karlsen M, Cassidy A, Ferruzzi M, Jacques PF, Johnson EJ, Wallace TC. Dose-Response Relation between Tea Consumption and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Adv Nutr* 2020. doi: 10.1093/advances/nmaa010.
10. Kim A, Chiu A, Barone MK, Avino D, Wang F, Coleman CI, Phung OJ. Green Tea Catechins Decrease Total and Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Diet Assoc* 2011;111:1720-9. doi: 10.1016/j.jada.2011.08.009.
11. Wu AH, Spicer D, Stanczyk FZ, Tseng C-C, Yang CS, Pike MC. Effect of 2-Month Controlled Green Tea Intervention on Lipoprotein Cholesterol, Glucose, and Hormone Levels in Healthy Postmenopausal Women. *Cancer Prev Res* 2012;5:393-402. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0407.
12. Hartley L, Flowers N, Holmes J, Clarke A, Stranges S, Hooper L, Rees K. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Sys Rev* 2013. doi: 10.1002/14651858.CD009934.pub2.
13. Zheng X-X, Xu Y-L, Li S-H, Liu X-X, Hui R, Huang X-H. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2011;94:601-10. doi: 10.3945/ajcn.110.010926.
14. Islam MA. Cardiovascular effects of green tea catechins: progress and promise. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2012;7:88-99. doi: 10.2174/157489012801227292..
15. Yarmolinsky J, Gon G, Edwards P. Effect of tea on blood pressure for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2015;73:236-46. doi: 10.1093/nutrit/nuv001.
16. Li G, Zhang Y, Thabane L, Mbuagbaw L, Liu A, Levine MAH, Holbrook A. Effect of green tea supplementation on blood pressure among overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hyperte* 2015;33:243-54. doi: 10.1097/HJH.0000000000000426.
17. Oyama J-i, Maeda T, Kouzuma K, Ochiai R, Tokimitsu I, Higuchi Y, Sugano M, Makino N. Green Tea Catechins Improve Human Forearm Endothelial Dysfunction and Have Antiatherosclerotic Effects in Smokers. *Circ J* 2010;74:578-88. doi: 10.1253/circj.CJ-09-0692.
18. Tinahones FJ, Rubio MA, Garrido-Sánchez L, Ruiz C, Gordillo E, Cabrerizo L, Cardona F. Green tea reduces LDL oxidability and improves vascular function. *J Am Coll Nutr* 2008;27:209-13. doi: 10.1080/07315724.2008.10719692.
19. Nantz MP, Rowe CA, Bukowski JF, Percival SS. Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr* 2009;25: 147-54. doi: 10.1016/j.nut.2008.07.018.
20. Tsuneki H, Ishizuka M, Terasawa M, Wu J-B, Sasaoka T, Kimura I. Effect of green tea on blood glucose levels and serum proteomic patterns in diabetic (db/db) mice and on glucose metabolism in healthy humans. *BMC Pharmacol* 2004;4:1-10. doi: 10.1186/1471-2210-4-18.
21. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, et al. Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA Journal* 2018;16:e05239. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5239.
22. Werba JP, et al. Overview of green tea interaction with cardiovascular drugs. *Curr Pharm De* 2015;2:1213-9

טז. קקאו ושוקולד

הגדרה

אבקת קקאו מופקת מפולי עץ הקקאו, תוך הפרדתה מחמאת הקקאו. אבקת קקאו מכילה כ-12% שומן וריכוז גבוה של פלבנואידים ופוליפנולים⁽¹⁾.

שוקולד מורכב בעיקר מאבקת קקאו, חמאת קקאו וסוכר. שוקולד מריר מכיל ריכוז גבוה יותר של פלבנואידים ופחות סוכר בהשוואה לשוקולד חלב⁽¹⁻³⁾. הכמות המוחלטת של הפוליפנולים נמדדת באחוזים מתוך משקלו היבש של פול קקאו ויכולה להגיע ל-18%, בתלות באיזורי הגידול, האקלים וכו'. תכולת פוליפנולים בשוקולד מריר מעובד יכולה להגיע עד 8.4 מ"ג לגרם לעומת שוקולד חלב שיכול להכיל מקסימום 5 מ"ג לגרם⁽³⁾.

תכולת השומן והסוכר מעלה את תכולת האנרגיה בשוקולד, כמו גם, בשוקו או אבקת קקאו ממותקים, גורם שיש להתחשב בו כשבוחנים את היתרונות מול החסרונות של צריכת שוקולד באנשים בריאים.

המרכיבים החשובים בשוקולד בהקשר למחלות קרדיואסקולריות הינם שומן וקקאו, אשר תכולתם בשוקולד גבוהה. ראוי לציין, כי רובו של השומן מורכב מחומצת שומן אוליית (MUFA) וחומצת שומן סטיארית (SFA), הנחשבת ניטרלית בהשפעתה על רמת ה-LDL-C בדם⁽²⁾.

מחקרים תצפיתיים

במטה-אנליזה של שבעה מחקרים תצפיתיים, שכללו כ-114,000 משתתפים, נמצא קשר הפוך בין צריכת שוקולד ומחלות קרדיואסקולריות. רמה גבוהה של צריכת שוקולד (כפי שנמדד באופן שונה במחקרים השונים) נמצאה קשורה לסיכון נמוך למחלות קרדיואסקולריות (RR 0.63; 95%CI 0.90, 0.44 ולסיכון נמוך ב-29% (95%CI 0.52,0.98) לשבץ מוחי בהשוואה לרמת הצריכה הנמוכה יותר, יחד עם זאת, ברוב המחקרים לא נערך תיקון למדדים סוציאקונומיים, שעלולים להשפיע על הקשר שנמצא⁽⁴⁾.

מטה-אנליזה של 196 מחקרים, שפורסמה בשנת 2016, תמכה בממצאים של הקשר ההפוך שתואר לעיל בין צריכה גבוהה של קקאו, לסיכון פחות להיארעות קרדיואסקולרית כולל אירועים מוחיים ואוטמים בשריר הלב⁽³⁾. בסקירה אוקולוגית במדינות אירופה השונות נימצא, שצריכה קבועה וגבוהה של פלבנואידים בשוקולד (עד 181 מ"ג ביום, כמו בצ'כיה) הייתה קשורה בסיכון פחות למחלות קרדיואסקולריות, אך יחד עם זאת, קשה לבדוד את השפעת התה והפירות שנצרכו במקביל⁽³⁾.

מחקרי התערבות

ברוב המחקרים נבדקו גורמי סיכון למחלות קרדיואסקולריות ולא תחלואה ותמותה, וברובם נמצא, כי לצריכת שוקולד יש השפעה מיטיבה על הבריאות⁽⁵⁻⁷⁾.

במטה-אנליזה של 13 מחקרי התערבות קצרי טווח, נבדק הקשר בין שוקולד ליל"ד. נמצא, בכל המחקרים שנכללו באנליזה (n=578), שצריכת קקאו או שוקולד בהשוואה לקבוצת הביקורת הפחיתה את לחץ הדם, רק באנשים בסיכון או עם יל"ד (SBP: -5.0+/- 3.0 mmHg; P = 0.0009) (DBP: -2.7 +/- 2.2 mm Hg, P = 0.01) ולא בקבוצת הנורמוטנסיביים⁽⁸⁾. השפעת 30 גרם קקאו דרך חטיף שוקולד מריר שסיפק 161 קלוריות יומיות, על יתר לחץ דם נבדקה ונמצאה מועילה גם בנשים הרות⁽⁹⁾.

עד כה, לא פורסמו מחקרי התערבות מבוקרים, המדגימים את השפעת השוקולד על תחלואה ותמותה⁽¹⁰⁾.

מנגנונים אפשריים

מנגנונים אפשריים יכולים להיות השפעה נוגדת חימצון של הרכיבים הפעילים בשוקולד. הפלבנואידים הפועלים כאנטיאוקסידנטים, יכולים לעכב אגרגציה של טסיות ולהפחית ייצור של חומרים משרי דלקת (11-15). בנוסף, נמצא ששוקולד מריר הביא לשיפור בתינגודת לאינסולין, אקטיבציה של Nitric Oxide (4,9). ונצפתה עלייה ברמות ה-HDL-C. במאמר סקירה משנת 2017 תואר קשר חיובי בין צריכת שוקולד מריר ועשיר בפלבנואידים (תוך הקפדה על הורדת הסוכר), לאיזון הסוכרת כולל הגברת הפרשת אינסולין, שיפור בתינגודת לאינסולין ואף השפעה חיובית על מניעת זיהומים השכיחים בסכרתיים. כל זאת, מעבר להשפעה המיטיבה על תפקוד האנדותרל, לחץ הדם ופרופיל הליפידים (16-19).

שיפור בתיפקוד האנדותרל נמצא בכמות של אפיקטצין (אחד הפלבנואידים), הנימצאת בערך ב-125 גר' שוקולד מריר מסחרי⁽³⁾. לא ניתן להמליץ על צריכת כמות כזו של שוקולד מריר, אלא לשלב אותו כחלק מתזונה עשירה בפלבנואידים הנמצאים גם בירקות ובפירות.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIb	לאור הקשר האפידמיולוגי, ניתן לשקול שילוב שוקולד מריר ומוצרי קקאו כחלק מתפריט מאוזן המיועד למניעת מחלות קרדיוואסקולריות
B	IIa	שוקולד מריר ובפרט בעל אחוז מוצקי קקאו גבוה, עדיף באופן כללי על פני שוקולד חלב
C	III	מומלץ, להימנע ממוצרי קקאו ממותקים

מקורות עיקריים לפרק: קקאו ושוקולד

1. Cooper KA, Donovan JL, Waterhouse AL, Williamson G. Cocoa and health: a decade of research. *Br J Nutr* 2008;99:1-11.
2. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Nutr Metab* 2006;3:1-12.
3. Vlachojannis J, Erne P, Zimmermann B, Chrubasik-Hausmann S. The Impact of Cocoa Flavanols on Cardiovascular Health. *Phytother Res*. 2016;30:1641–1657.
4. Buitrago-Lopez A1, Sanderson J, Johnson L et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343: d4488.
5. Almoosawi S, Tsang C, Ostertag LM, Fyfe L, Al-Dujaili EA. Differential effect of polyphenol-rich dark chocolate on biomarkers of glucose metabolism and cardiovascular risk factors in healthy, overweight and obese subjects: a randomized clinical trial. *Food Funct* 2012;3:1035-43.
6. Arranz S, Valderas-Martinez P, Chiva-Blanch G et al. Cardioprotective effects of cocoa: clinical evidence from randomized clinical intervention trials in humans. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:936-47.
7. Messerli F.H. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. *N Engl J Med* 2012;367:1562–1564.
8. Ried K, Sullivan T, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Does chocolate reduce blood pressure? A meta-analysis. *BMC Med* 2010;28;8:39.
9. Gian Carlo Di Renzo, Eleonora Brillo, Maila Romanelli et al. Potential effects of chocolate on human pregnancy: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012: 1860–1867.
10. Fernández-Murga L, Tarín J.J, García-Perez M.A, Cano A. The impact of chocolate on cardiovascular health. *Maturitas* 2011;69:312–321.
11. Engler MB, Engler MM. The Emerging Role of Flavonoid-Rich Cocoa and Chocolate in Cardiovascular Health and Disease. *Nutr Rev* 2006;64:109-118.
12. Khawaja O, Gaziano JM, Djoussé L. Chocolate and coronary heart disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:447-52.
13. Andújar I, Recio MC, Giner RM, Ríos JL. Cocoa polyphenols and their potential benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:906252.
14. Waterhouse AL, Shirley JR, Donovan JL. Antioxidants in chocolate. *Lancet* 1996;348:834.
15. Esser D, Mars M, Oosterink E, Stalmach A, Muller M and Afman LA. Dark chocolate consumption improves leukocyte adhesion factors and vascular function in overweight men. *Faseb J* 2013; 28:1464-1473.
16. Heiss C, Kleinbongard P, Dejam A et al. Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1276–1283.
17. Heiss C, Finis D, Kleinbongard P et al. Sustained increase in flow-mediated dilation after daily intake of high-flavanol cocoa drink over 1 week. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:74–80.
18. Berends LM, van der Velpen V, Cassidy A. Flavan-3-ols, theobromine, and the effects of cocoa and chocolate on cardiometabolic risk factors. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:10–19.
19. Sonia Ramos, María Angeles, Martín and Luis Goya. Effects of Cocoa Antioxidants in Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxidants* 2017;6:2-16.

יז. שום

הגדרה

שום הגינה (*Allium Sativum L.*) הנו צמח פקעת המכיל ריכוז גבוה של תרכובות פנוליות, פלבנואידים, ספונינים ופוליסכרידים. בנוסף, השום מכיל תרכובות אורגנו-גופרתיות (organosulfur compounds), הנחשבות לפעילות ביותר. בהן, ידועה במיוחד האליצין (diallyl thiosulfonate (allicin)). בעת כתישה או עיבוד השום, האנזים אליאינאז (Alliinase) הופך Alliin ל-Allicin חומר הריח הנחשב לחומר הפעיל ביותר בשום^(1,2). פעולת האנזים אליאינאז תלויה בטמ"פ ותנאי הסביבה בה הוא פועל, לפיכך, במוצרי השום כמות שונה של אליצין ויעילות אפשרית של התכשירים תלויה גם באופן הכנתם⁽¹⁾.

השום נפוץ כשום לבן או סגול ומופיע במחקר גם כשום שחור, שהנו שום שחומם לזמן ממושך ועבר תסיסה בטמפרטורה של כ-90-60 מעלות צלזיוס ולחות גבוהה (80%-90%)⁽³⁾. שום לסוגיו ניתן לרכישה כשום טרי, יבש, קפוא, כתוש, כאבקה, שמן וכן, בכמוסות המכילות בד"כ אליצין ו-S-allylcysteine⁽¹⁾.

מחקרי תצפית

הקשר האפידמיולוגי בין צריכת שום לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולריים לא נבדק.

מחקרי התערבות

במחקרי התערבות קיימת חוסר אחידות בסוג השום בו השתמשו והמינון. נבדקה, בעיקר, השפעה של צריכת שום טרי או כתוסף מזון על גורמי סיכון⁽⁴⁻⁷⁾. במטה-אנליזה של 39 מחקרי התערבות עם 2258 משתתפים, בה נכללו מחקרים שנמשכו שבועיים עד 52 חודשים (ב-30 מחקרים היה מעקב של חודשיים ומעלה), נבדקה השפעתם של אבקת שום 600-5600 מ"ג ליום, שמן שום 9-18 מ"ג ליום, מיצוי שום מיושן 1000-7200 מ"ג ליום ושום טרי בכמות של 4-10 גרם ליום על רמות כולסטרול. נמצא, שצריכת שום למשך שבועיים ומעלה, הפחיתה באופן משמעותי את רמת הכולסטרול אם הייתה גבוהה מ-200 מ"ג/ד"ל: (95%CI -20,-10) -15 מ"ג/ד"ל. בנוסף, נמצא כי צריכת שום גם הפחיתה משמעותית את רמת ה-LDL-C (95%CI -12,-1) -6 מ"ג/ד"ל. ככל שצריכת השום הייתה למשך זמן ארוך יותר ורמת הכולסטרול הבסיסית הייתה גבוהה יותר, ההשפעה הייתה גדולה יותר. השום העלה את רמות ה-HDL-C ב-1.5 (95%CI 0.2,2.8) מ"ג/ד"ל. השפעה קטנה אך מובהקת סטטיסטית, ללא השפעה על רמת ה-TG⁽⁵⁾. מאידך, במטה-אנליזה משנת 2016 לא נמצאה השפעה על הפחתת Lp(a)⁽⁶⁾.

ההשפעות נוגדות לחץ דם אינן עקביות גם בשל איכות המחקרים והקושי להשוות ביניהם^(4,8). נבדקה השפעתם של אבקת שום 600-5600 מ"ג ליום, שמן שום 9-18 מ"ג ליום, מיצוי שום מיושן 1000-7200 מ"ג ליום ושום טרי בכמות של 4-10 גרם ליום על שינויים בלחץ הדם. במטה-אנליזה משנת 2008 בה נכללו 9 מחקרי התערבות וסה"כ 482 חולים נמצאה הפחתה לא משמעותית קלינית, בלחץ דם סיסטולי בלבד. במטה-אנליזה עדכנית יותר נמצאה בקרב 970 משתתפים ו-20 מחקרים הפחתה בלחץ דם סיסטולי של 5 ± 2 מ"מ"כ ולחץ דם דיאסטולי בשיעור של 3 ± 2 מ"מ"כ בהשוואה לפלסבו⁽⁴⁾. אין מספיק עדויות להשפעת השום על הסיכון לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית בקרב הסובלים מיתר לחץ דם⁽⁹⁾.

מנת השום המשפיעה על רמת השומנים ולחץ הדם עדיין לא הוגדרה בשל השונות הרבה באופן ההכנה, בכמות החומר הפעיל וזמינותו^(1,9), באופן הנטילה וכן, בשל ההבדלים בשיטות בין המחקרים. ההמלצות בספרות נעות בין 4 גרם ליום שום יבש (כמות השווה לשן שום או שתיים) או כמוסות של 300 מ"ג, פעמיים עד 3 פעמים ביום, או 7.2 גרם מיצוי שום ליום⁽¹⁰⁾.

מנגנונים אפשריים

לשום מספר תכונות העשויות לסייע בהגנה על המערכת הקרדיווסקולרית ביניהן, עיכוב היצמדות טסיות, השפעות אנטי-בקטריאליות ונוגדות חמצון^(1,7,9,11). במחקרים in-vitro נמצא, כי שום ממסיר תרכובות חמצן פעילות (Reactive oxygen species (ROS)) ומסייע במניעת חמצון שומני הדם ו-LDL בפרט⁽²⁾. השפעות אנטי דלקתיות, מיוחסות בעיקר לשום הטרי, הסגול או הלבן. במחקרים in-vitro נצפתה הפחתה בהתבטאות גנים לייצור IL-6, IL-10, FI α , α -TNF⁽¹⁾. במחקרים נוספים, נראה כי לשום השפעה בהרפיית כלי הדם ועל ידי כך להורדת לחץ הדם, באמצעות ייצור של Hydrogen sulphide (H₂S)⁽⁴⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	IIb	ניתן לשקול אכילת 4-10 גרם שום ליום לצורך הפחתה שולית של רמות כולסטרול

מקורות עיקריים לפרק: שום

1. Shang A, Cao SY, Xu XY, Gan RY, Tang GY, Corke H, Mavumengwana V, Li HB. Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods* 2019;8. pii: E246. doi: 10.3390/foods8070246.
2. Jang HJ, Lee HJ, Yoon DK, Ji DS, Kim JH, Lee CH. Antioxidant and antimicrobial activities of fresh garlic and aged garlic by-products extracted with different solvents. *Food Sci Biotechnol* 2017;27:219-25.
3. Kimura S, Tung YC, Pan MH, Su NW, Lai YJ, Cheng KC. Black garlic: A critical review of its production, bioactivity, and application. *J Food Drug Anal* 2017;25:62-70.
4. Ried K. Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. *J Nutr* 2016;146:389S-396S.
5. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev* 2013;71(5):282-99.
6. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Banach M. Effect of garlic on plasma lipoprotein(a) concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutrition* 2016;32:33-40.
7. Bradley JM, Organ CL, Lefer DJ. Garlic-Derived Organic Polysulfides and Myocardial Protection. *J Nutr* 2016;146:403S-409S.
8. Rohner A, Ried K, Sobenin IA, Bucher HC, Nordmann AJ. A systematic review and metaanalysis on the effects of garlic preparations on blood pressure in individuals with hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:414-23.
9. Stabler SN, Tejani AM, Huynh F, Fowkes C. Garlic for the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15: CD007653. doi: 10.1002/14651858.CD007653.pub2.
10. Wan Q, Li N, Du L, Zhao R, Yi M, Xu Q, Zhou Y. Allium vegetable consumption and health: An umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *Food Sci Nutr* 2019;7:2451-70.
11. Rahman K, Lowe GM, Smith S. Aged Garlic Extract Inhibits Human Platelet Aggregation by Altering Intracellular Signaling and Platelet Shape Change. *J Nutr* 2016;146:410S-415S.

יח. אשכולית

הגדרה

האשכולית, הנחשבת כהכלאה בין פומלה לתפוז, פותחה כפי הנראה, בהודו המזרחית כבר ב-1700 והגיעה לראשונה לפלורידה בשנות ה-20 של המאה ה-19. היא מספקת 69% מה-Recommended Daily Allowance (RDA) לויטמין C וכ-250 מ"ג אשלגן⁽¹⁾. מרכיביה נוגדי חימצון כמו פלבנואידים הביאו למחשבה שיש לה חלק במניעת טרשת עורקים⁽²⁾.

מחקרים תצפיתיים והתערבותיים

לא נמצאו מחקרים תצפיתיים או התערבותיים בהם נבדק הקשר בין אכילת אשכולית ומיץ אשכוליות למחלות קרדיוואסקולריות או לגורמי סיכון קרדיוואסקולריים.

השפעת מיץ אשכוליות על המטבוליזם של סטטינים

אשכולית (ומיץ אשכולית) מכילה Flavonoids and furanocoumarins, שעלולים, שניהם יחד (ולא כל אחד בנפרד) לעכב את האנזים cytochrome P-450 3A4 הגורם לפירוק של תרופות מסוימות, כולל סטטינים, בכבד ובתאי אפיתל המעי. פעילות האנזים במעי יורדת כמעט ב-50%, 4 שעות לאחר שתיית כוס מיץ אשכוליות⁽³⁾. כתוצאה מכך, הריכוז בדם של התרופות המושפעות מאנזים זה עלול לעלות ואיתו עולה גם הסיכון לתופעות הלוואי שלהן⁽⁴⁾.

תוצאות מחקרים שונים לגבי ההשפעה של מיץ אשכוליות על ריכוזי הסטטינים אינן אחידות, וכנראה תלויות בסוג הסטטין, מינון מיץ האשכולית והזמן שעבר בין צריכת האשכולית לצריכת התרופה. כבר בסוף שנות ה-80 של המאה הקודמת, החלו להצטבר מחקרים בהם נמצאה השפעה מעכבת של מיץ אשכוליות על מטבוליזם של סימבסטטין ובמידה מעטה יותר על מטבוליזם של תרופות אחרות ממשפחת הסטטינים (HMG-CoA reductase inhibitors)⁽⁵⁾. מחקרים נוספים הדגימו עלייה בריכוז סימבסטטין, לובסטטין ואטורבסטטין ב-360%-80% כשאלו נלקחים ביחד עם אשכולית אחת^(6,7). תרופות אשר עוברות מטבוליזם במסלולים אחרים, כגון פרבסטטין ורוסבסטטין, אינן מושפעות ממיץ אשכוליות^(8,9). ההשפעה של מיץ אשכוליות על ריכוזי הסטטינים בדם תלויה במינון המיץ והזמן שעבר בין שתייתו לנטילת התרופה. כאשר סימבסטטין נלקח לאחר ריכוז מיץ המקביל ל-6 אשכוליות, ריכוזו עלה בדם פי 13.5 לעומת הביקורת ללא מיץ⁽¹⁰⁾. יחד עם זאת, במחקר Cross-over בקרב 10 נבדקים, שקבלו 40 מ"ג Simvastatin, 24 שעות לאחר שתיית 200 מ"ל מיץ תפוזים מחוזק 3 פעמים ביום במשך 3 ימים, נמצאה השפעה של כ-10% בהשוואה לשתיית מיץ אשכוליות יחד עם נטילת סטטינים. ההשפעה נעלמה כליל לאחר 7-3 ימים⁽¹⁰⁾. במחקר דומה, עם 40 מ"ג Lovastatin, נמצאו תוצאות דומות⁽¹¹⁾, אך כשנבדקה נטילת 40 מ"ג Lovastatin לאחר 3 ימים רצופים של שתיית ספל מיץ אשכוליות בבוקר, בקרב 16 נבדקים, פעילותו עלתה בכ-30%-40%, עלייה שלדברי החוקרים איננה משמעותית קלינית⁽¹²⁾. בספרות תוארו מקרים נדירים של רבדומיוליזיס כתוצאה מהאינטראקציה בין סטטין למיץ אשכוליות⁽¹³⁾. לא ידוע אם אפקט דומה יש לאכילת אשכולית שלמה אך למיץ פומלה ולמיץ פומלית נמצאה השפעה דומה לזו של מיץ אשכוליות. לעומת זאת, למיץ תפוזים או מיץ tangerine (זן של מנדרינה), ופירות הדר אחרים לא הייתה, השפעה דומה לזו של מיץ האשכוליות⁽¹⁴⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	מומלץ, לאנשים שנוטלים סטטינים, בעיקר, במינון גבוה, להימנע משתיית מיץ אשכוליות, מיץ פומלה ומיץ פומלית, על מנת להימנע מתופעות לוואי של חלק מהסטטינים, שמיצים אלה מעכבים את פירוקם

מקורות עיקריים לפרק: אשכולית

1. Kiani J, Imam SZ. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr J*. 2007 ;6:33. doi: 10.1186/1475-2891-6-33.
2. Cerda JJ, Normann SJ, Sullivan MP, et al. Inhibition of atherosclerosis by dietary pectin in microswine with sustained hypercholesterolemia. *Circulation*. 1994;89:1247–1253.
3. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, Rahman A, Thummel KE, Fisher JM, Hollenberg PF, Watkins PB. Mechanisms of Enhanced Oral Availability of CYP3A4 Substrates by Grapefruit Constituents. *Drug Metabolism and Disposition* 1997;25:1228-1233.
4. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:933-42. doi: 10.4065/75.9.933.
5. ilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:477–83. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90130-8
6. Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effect of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;58:56-60.
7. Lee JW, Morris JK, Wald NJ. Grapefruit Juice and Statins. *Am J Med* 2016;129:26-29.
8. Bailey DG, Dresser GK. Interaction between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:281–297. doi: 10.2165/00129784-200404050-0000.
9. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66:118-127.
10. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:384–90. doi: 10.1067/mcp.2000.110216.
11. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:397–402. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90034-0.
12. Rogers JD, Zhao J, Liu L, Amin RD, Gagliano KD, Porras AG, Blum RA, Wilson MF, Stepanavage M, Vega JM. Grapefruit juice has minimal effects on plasma concentrations of lovastatin-derived 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66:358–66. doi: 10.1053/cp.1999.v66.a101208.
13. Dreier JP, Endres M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology* 2004;62 :670.
14. Gareth E Lim, Timao Li, Harpal S Buttar Interactions of grapefruit juice and cardiovascular medications: A potential risk of toxicity. *Exp Clin Cardiol* 2003; 8: 99–107..

י.ט. רימון

הגדרה

רימון (*Punica granatum* L.) השייך למשפחת ה-Punicaceae הוא פרי קדום, שמקורו ממרכז אסיה ומאזור הים התיכון והמזרח התיכון. זהו צמח שבראי ההיסטוריה הוערך על ידי תרבויות רבות בשל היותו פרי למאכל, ככזה שנקשר לסגולות שונות ועקב שימושו לצורכי רפואה שונים. פירותיו, זרעיו וחלקים נוספים שלו (פרחים ועלים) עשירים ברכיבים ביואקטיביים כמו טנינים (ellagitannins ו-gallotannins), חומצות שונות (ellagic acid, gallic acid ו-organic acids), אנטוציאנינים/אנטוציאנידים, פלבנואידים, ויטמינים, סטרולים, ליגננים, טרפנים וטרפנואידים^(1,2), ולכן, גובר העניין של הקהילה המדעית בצמח זה בשנים האחרונות^(1,3). הרימון לרוב משווק כפרי, כמיץ, בסירופ או בכמוסות כתוסף תזונה⁽⁴⁾.

מחקרי תצפית

לא נמצאו מחקרי תצפית שבדקו את הקשר בין צריכת רימון ומוצריו לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית.

מחקרי התערבות

במטה-אנליזה משנת 2020, שכללה 17 מחקרי התערבות עם 763 נחקרים ומשך מחקר של 10 ימים עד שנה, נבחנה השפעת מיץ רימון או מיצוי רימון, או שמן זרעי רימון, או חומץ רימונים, או הפרי השלם, על פרופיל השומנים, ולא נמצאה השפעה מובהקת של הרימון או של מרכיביו על רמות הליפופרוטאינים בדם⁽⁵⁾. בתת-אנליזה נמצאה השפעה לטובת הרימון מול הפלסבו בהפחתת LDL-C רק בקבוצה שסבלה מערכי LDL גבוהים בכניסה למחקר (-0.4, -17, CI 8.95% מ"ג/ד"ל)⁽⁵⁾.

סקירה שיטתית נוספת, שכללה 8 מחקרים עם 619 נחקרים ומשך מעקב של שבועיים עד 18 חודשים, נמצאה השפעה מעורבת ולא עקבית של מיץ או כדורי רימון על לחץ הדם. לא בוצעה מטה-אנליזה בשל ההטרוגניות הרבה בין המחקרים שנכללו⁽⁴⁾. לעומת זאת, במטה-אנליזה, שכללה 8 מחקרים (חלקם חפפו לסקירה שצויינה לעיל) עם 574 נחקרים ומשך מעקב של שבועיים עד שנה, מיץ הרימון בלבד (במינונים שנעו בין 100 מ"ל ל-3 פעמים לשבוע עד ל-500 מ"ל/יום) הפחית לחץ דם סיסטולי [-2, (-8), 95%CI -5; -] ממ"כ ולחץ הדם הדיאסטולי (-0.3, -4, 95%CI -2, -) ממ"כ. אך יש לציין, שההטרוגניות הייתה גבוהה בין המחקרים, ושלא כל המחקרים בוצעו בקרב אוכלוסייה הסובלת מיל"ד⁽⁶⁾.

במחקר התערבות ללא סמיות בקרב כ-100 מטופלים עם תעוקת לב לא יציבה או אוטם שריר הלב, מחצית מהנבדקים שתו כוס (200 מ"ל) מיץ רימון/יום ומחציתם שתו כוס מים במשך חמשת ימי האשפוז. נמצא כי חלה ירידה גבוהה יותר ומובהקת בתדירות, משך וחומרת התעוקה במטופלים עם תעוקת הלב, וכן נמדדו רמות נמוכות יותר של טרופונין במטופלים עם אוטם שריר הלב בקבוצת ההתערבות, אך לא נמצאו הבדלים ברמות לחץ הדם, דופק או מדדי דלקת בין הקבוצות⁽⁷⁾.

מנגנון פעולה מוצע

לפי מחקרי מעבדה, רכיבים שמוצו מרימון שיפרו את תפקוד כלי הדם במספר מנגנונים הכוללים הפחתת עקה חמצונית, מדדי דלקת והיצמדות טסיות, הפחתת קליטת שומן על ידי מקרופאג'ים ויצירת תאי קצף, השפעה חיובית על תפקוד האנדותרל התאי וויסות לחץ הדם והגנה מרעילות של כימיקלים ותרופות שונות^(1,2).

מחקר כפול סמיות שבוצע בשיטת cross over במשך 6 חודשים בקרב 49 אנשים הסובלים מעודף משקל, הדגים תגובה מותאמת אישית לצריכת מיצוי הרימון על תוצאים קרדיומטאבולים כתלות ביכולת חיידקי המעי לפרק טנינים (ellagitannins) למטבוליטים שלהם (uroolithins)⁽⁸⁾.

המלצות

נכון להיום, רמת ההוכחה המדעית נמוכה ואינה מצדיקה המלצה על שימוש ברימון או במיצויו כאופציה לטיפול בדיסליפדמיה ויל"ד^(4,5).

כיוון שהרימון עשיר ברכיבים ביואקטיביים רבים, צריכתו יכולה להשתלב בצריכת הפירות היומית כחלק מתזונה בריאה מומלצת⁽⁴⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
C	III	לא ניתן להמליץ על צריכת רימון, מיצויו או כמוסות רימון כאופציה טיפולית לשיפור דיסליפידמיה או לחץ דם
C	IIa	כדאי לשקול לשלב רימון במסגרת תזונה בריאה

מקורות עיקריים לפרק: רימון

1. Wang D, Ozen C, Abu-Reidah IM, Chigurupati S, Patra JK, Horbanczuk JO, Jozwik A, Tzvetkov NT, Uhrin P, Atanasov AG. Vasculoprotective Effects of Pomegranate (*Punica granatum* L.). *Fron pharmacol* 2018, 9:544. doi: 10.3389/fphar.2018.00544.
2. Aviram M, Rosenblat M. Pomegranate for your cardiovascular health. *Rambam Maimonides Med J* 2013, 4(2):e0013. doi:10.5041/RMMJ.10113.
3. Shaygannia E, Bahmani M, Zamanzad B, Rafieian-Kopaei M. A Review Study on *Punica granatum* L. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2016, 21(3):221-7. doi: 10.1177/2156587215598039.
4. Gbinigie OA, Onakpoya IJ, Spencer EA. Evidence for the effectiveness of pomegranate supplementation for blood pressure management is weak: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutr Res* 2017, 46:38-48. doi: 10.1016/j.nutres.2017.07.007.
5. Aziz Z, Huin WK, Hisham MDB, Ng JX. Effects of pomegranate on lipid profiles: A systematic review of randomised controlled trials. *Complement Ther Med* 2020, 48:102236. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102236.
6. Sahebkar A, Ferri C, Giorgini P, Bo S, Nachtigal P, Grassi D. Effects of pomegranate juice on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2017, 115:149-61. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.018.
7. Razani Z, Dastani M, Kazerani HR. Cardioprotective Effects of Pomegranate (*Punica granatum*) Juice in Patients with Ischemic Heart Disease. *Phytother Res* 2017, 31(11):1731-8. doi: 10.1002/ptr.5901.
8. Gonzalez-Sarrias A, Garcia-Villalba R, Romo-Vaquero M, Alasalvar C, Orem A, Zafrilla P, Tomas-Barberan FA, Selma MV, Espin JC. Clustering according to urolithin metabotype explains the interindividual variability in the improvement of cardiovascular risk biomarkers in overweight-obese individuals consuming pomegranate: A randomized clinical trial. *Mol Nutr Food Res* 2017, 61(5). doi: 10.1002/mnfr.201600830.

כ. ליקופן

הגדרה

הליקופן, שייך למשפחת נוגדי החמצון המסיסים בשומן הנקראים קרוטנואידים אשר מצויים בירקות ובפירות שונים⁽¹⁾. מבין הירקות והפירות השונים, הליקופן מצוי בעיקר בעגבניות ומוצריהן, אך גם בפלפל, פפאיה, אבטיח, גזר, גויאבה ורודה ואשכוליות⁽¹⁾ והוא הפיגמנט, שתורם להם את צבעם האדום⁽²⁾. הליקופן מסונתז ע"י צמחים ומיקרואורגניזמים רבים, אך הוא לא מסונתז על ידי בעלי חיים והאדם⁽³⁾. הליקופן מצטבר בעיקר בכבד, באדרנל, בריאות, בפרוסטטה, ברקמת שומן, בעור ובסרום^(1,4).

הליקופן, הוא אחד הפיגמנטים הנפוצים והמקובלים בתעשיית המזון כתוסף מזון⁽³⁾. עיבוד המזון ובישולו יכול להשפיע באופן משמעותי על הזמינות של הליקופן ואכן, זמינותו גבוהה יותר במוצרי עגבניות מעובדים כדוגמת רסק עגבניות לעומת, מוצרי העגבניות הגולמיים^(4,5). כמו כן, צריכת ליקופן במקביל לצריכת מזון שומני חיונית לספיגתו⁽⁴⁾.

מחקרי תצפית

במחקרי התצפית התייחסו לצריכת מוצרי עגבניות וליקופן ולרמתו בדם.

במטה-אנליזה משנת 2019, שכללה 25 מחקרי עוקבה ומחקרי חתך עם סך של 211,704 נחקרים ומשך מעקב של שנתיים עד 17.5 שנים, נמצא, כי צריכה גבוהה של מוצרי עגבניות וליקופן בדיאטה או רמה גבוהה שלו בדם קשורים בסיכון פחות ב-26% לשבץ (HR=0.74, 95% CI 0.62, 0.89) וב-14% למחלות קרדיוואסקולריות (HR=0.86, 95% CI 0.77, 0.95). כמו כן, רמה גבוהה של ליקופן בדם נקשרה עם סיכון פחות ב-37% לתמותה (HR=0.63, 95% CI 0.49, 0.81)⁽⁶⁾.

מחקרי התערבות

לא נמצאו מחקרי התערבות עם תוצאים קליניים של תחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית.

במחקרי ההתערבות, התייחסו לעגבניות ומוצריהן ולכמוסות ליקופן.

במטה-אנליזה, שכללה 21 ניסויים קליניים עם או ללא הקצאה אקראית, עם סך של 1,197 נחקרים ומשך מחקר של יום עד 6 חודשים, נבחנה השפעה של שימוש במוצרי עגבניות (בכמויות שנעו בין 70 ל-400 גר'יום) או תוספי ליקופן (במינונים שנעו בין 4 ל-30 מ"ג/יום) על גורמי הסיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית. נמצא, כי תוספת מוצרי עגבניות הפחיתה את ערכי ה-LDL-C [standardised mean difference (-0.25; 95% CI -0.49, -0.02)] IL6 (95% CI -14, -2) מ"ג/דל, ול-2.5% mediated dilation flow (95% CI 0.6, 4.5). התערבות עם תוספי ליקופן הפחיתה את לחץ הדם הסיסטולי (-2, -9, 95% CI -6, ממ"מ). לא נמצאו השפעות משמעותיות של התערבות עם מוצרי עגבניות או תוספי ליקופן על רמות ליפופרוטאינים אחרים, לחץ הדם דיאסטולי, תפקוד האנדותרל ורמות CRP⁽⁷⁾.

מנגנון פעולה מוצע

במחקרים בבעלי חיים ובבני אדם נמצא, כי מעבר לפוטנציאל נוגד החמצון המשמעותי של הליקופן, לליקופן יש את היכולת לווסת תהליכים הקשורים להתפתחות מחלות קרדיוואסקולריות כמו: דלקת, היצמדות טסיות, יצירת תאי קצף, אנגיוגנזה, התמיינות תאים, חלוקת תאים, אפופטוזיס ותקשורת תאית^(1,8). יתר על כן, במחקר בעכברים נמצאו מנגנונים פוטנציאליים, אשר יכולים להסביר את ההשפעה החיובית של ליקופן על ערכי LDL כמו מכניזמים מולקולריים שדומים לפעילות הסטטינים (עיכוב HMGR) או אחרים (כמו ביטוי מופחת של הגן PCSK-9)⁽⁹⁾.

החיסרון של הליקופן נובע מהזמינות הביולוגית הנמוכה והמשתנה שלו שתלויה בתצורה הביוכימית שלו, רמת עיבוד המזון, המזון שעימו הוא נאכל, נוכחות של רכיבי מזון אחרים, רמת העקה החמצונית של האדם ובשונות הגנטית^(1,2).

המלצות

נראה, שקיימת תמיכה מדעית ממחקרי תצפית להמלצה על צריכת מזונות עשירים בליקופן כחלק מדפוס תזונה מניעתית לתחלואה קרדיוואסקולרית^(6,7).

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIb	ניתן לשקול העשרת התזונה במוצרים עתירי ליקופן* על מנת להפחית את הסיכון הקרדיוואסקולרי

* עגבניות טריות ומבושלות (לא כולל קטשופ), פלפל, פפאיה, אבטיח, גזר, גויאבה ורודה ואשכוליות (ללא תוספת מלח או סוכר)

מקורות עיקריים לפרק: ליקופן

1. Costa-Rodrigues J, Pinho O, Monteiro PRR. Can lycopene be considered an effective protection against cardiovascular disease? *Food Chem* 2018;245:1148-53. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.11.055.
2. Borel P, Desmarchelier C, Dumont U, Halimi C, Lairon D, Page D, Sebedio JL, Buisson C, Buffiere C, Remond D. Dietary calcium impairs tomato lycopene bioavailability in healthy humans. *Br J Nutr* 2016;116:2091-6. doi: 10.1017/s0007114516004335.
3. Viuda-Martos M, Sanchez-Zapata E, Sayas-Barbera E, Sendra E, Perez-Alvarez JA, Fernandez-Lopez J. Tomato and tomato byproducts. Human health benefits of lycopene and its application to meat products: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1032-49. doi: 10.1080/10408398.2011.623799.
4. Moran NE, Erdman JW, Jr., Clinton SK. Complex interactions between dietary and genetic factors impact lycopene metabolism and distribution. *Arch Biochem Biophys* 2013;539:171-80. doi: 10.1016/j.abb.2013.06.017.
5. Soares ND, Machado CL, Trindade BB, Lima IC, Gimba ER, Teodoro AJ, Takiya C, Borojevic R. Lycopene Extracts from Different Tomato-Based Food Products Induce Apoptosis in Cultured Human Primary Prostate Cancer Cells and Regulate TP53, Bax and Bcl-2 Transcript Expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(2):339-45. doi: 10.22034/apjcp.2017.18.2.339.
6. Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor AW, Siervo M, Lara J. Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:141-58. doi: 10.1080/10408398.2017.1362630.
7. Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor A, Siervo M, Lara J. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2017;257:100-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.009.
8. Thies F, Mills LM, Moir S, Masson LF. Cardiovascular benefits of lycopene: fantasy or reality? *Proc Nutr Soc* 2017;76:122-9. doi: 10.1017/s0029665116000744.
9. Sultan Alvi S, Ansari IA, Khan I, Iqbal J, Khan MS. Potential role of lycopene in targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 to combat hypercholesterolemia. *Free Radic Biol Med* 2017;108:394-403. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.012.

כא. קינמון

הגדרה

קינמון ידוע מזמנים עתיקים מהאזור הים תיכוני, סרי לנקה, והוא היה בשימוש לבישול בהודו, טורקיה והמטבח הפרסי, כדי להעניק טעם למאכלים מסורתיים שונים. המרכיבים העיקריים בקינמון כוללים קינמלאלדאיד (cinnamaldehyde), חומצה קינמית (cinnamic acid), אאונוול (eugenol), וקומרין (coumarin)⁽¹⁾.

לא נמצאו מחקרי תצפית שבדקו את הקשר בין צריכת קינמון לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית.

מחקרי התערבות

מטה-אנליזה שכללה 10 מחקרים מבוקרים אקראיים עם 543 מטופלים חולי סוכרת מסוג 2, הראתה בעזרת מינונים של בין 6 גרם ל-120 גר' קינמון ביום, ירידה בכולסטרול כללי [-1] - (-30) 95%CI (-16); מ"ג/ד"ל, LDL-C [-2] - (-17) 95% CI (-9); מ"ג/ד"ל, טריגליצרידים [-11] - (-48) 95%CI (-30); מ"ג/ד"ל, ועלייה ברמת LDH-C (1.7; 95%CI 1.0-2.2) מ"ג/ד"ל⁽³⁾.

במחקר מבוקר אקראי בו השתתפו 116 bjerho עם תסמונת מטבולית במשך 16 שבועות, קיבלה קבוצת המחקר 3 גר' קינמון בכדור וקבוצת הביקורת קיבלה כדור דמה. רמת הטריגליצרידים ירדה ($P<0.01$), רמת HDL-C עלתה ($P<0.035$) וכולסטרול ו-LDL-C ירדו ($P<0.003$) בצורה מובהקת סטטיסטית בקבוצת המחקר והשוואת לקבוצת הביקורת⁽⁴⁾.

מנגנון פעולה

התרכובות הפוליפנוליות בקינמון שהינן אוליגומריות הקשורות לפרוציאנידין של קטכינים (catechins) ואפיכטין (epicatechin), מגבירות את פעילות האינסולין ומשחקות תפקיד נוגד חמצון. בנוסף, הפולימר מתיל כלחון (methyl chalcone) שבקינמון מגביר את פעילות הטריאצילגליצרול ליפאז, אשר גורם להידרוליזה של מולקולות שומן שמקורן בתזונה, מגבירות את ייצור הגליקוגן בכבד ומגבירות את הפוספורילציה של הרצפטור לאינסולין בשרירים ובאדיפוציטים⁽²⁾.

המלצות

ניתן לשקול להיעזר בקינמון בשיפור הפרופיל הליפידי בקבוצות בסיכון מחלת לב כלילית.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIb	ניתן לשקול להשתמש בקינמון לצורך שיפור פרופיל הליפידיים

מקורות עיקריים לפרק: קינמון

1. Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J Agric Food Chem* 2000;48:849–52.
2. Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr* 2001;20:327–36.
3. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Craig IC, Phung OJ. Cinnamon Use in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2013;11:452-9.
4. Gupta Jain S, Puri S, Misra A, Gulati S, Mani K. Effect of oral cinnamon intervention on metabolic profile and body composition of Asian Indians with metabolic syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *Lipids Health Dis* 2017; 16:113-123.

כב. כורכומין

הגדרה

כורכומין הינו פוליפנול, רכיב טבעי פעיל הממוצה מתוך שורש הכורכומין (*Curcuma longa*). הכורכומין נמצא בשימוש תרבותי, קולינרי, קוסמטי ורפואי נרחב בעולם, החל משנת 1900 לספירה. מולקולת הכורכומין, הינה פיטוכימיקל נוגד חמצון ואנטי-דלקתי יעיל במיוחד^(1,2). מחקרים אודות סגולותיו הרפואיות של הכורכומין החלו בשנת 1949 בהקשר לפעילות אנטי-בקטריאלית, והוא נחקר עד היום כאמצעי למניעה וטיפול של תחלואה כרונית כולל מחלות קרדיוואסקולריות וגורמי הסיכון להן. יל"ד, דיסליפידמיה וסוכרת⁽¹⁾. כמו כן, כורכומין נחקר כפעיל במניעת מחלות קרדיוואסקולריות במספר מסלולים הכוללים מניעת תהליכי מפרצת עורקים, טרשת עורקים, היפרטרופיה לבבית, קרדיוטוקסיסיות וקרדיומיופאתיה על רקע טיפול תרופתי, סיבוכים קרדיווסקולריים של סוכרת ועוד⁽²⁾.

לא נמצאו מחקרי תצפית שבדקו את הקשר בין צריכת כורכומין לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית.

מחקרי התערבות

במחקר התערבות מבוקר ואקראי על 118 חולי סוכרת מסוג 2 הסובלים מדיסליפידמיה, נבדקה יעילות תוסף כורכומין (1000 מ"ג/יום יחד עם 10 מ"ג/יום piperine למשך 12 שבועות) לעומת פלסבו, על מניעת ארועים קרדיוואסקולריים. נצפתה ירידה משמעותית ברמות טריגליצרידים (מ"ג/ד"ל) 21.9 ± 25.8 בקבוצת ההתערבות לעומת 17.0 ± 41.5 בקבוצת הפלסבו, ברמות non-HDL-C (מ"ג/ד"ל) 23.4 ± 25.1 לעומת 16.8 ± 41.4 בהתאמה, ועלייה ברמת HDL-C בדם (מ"ג/ד"ל) 4.2 ± 1.5 לעומת 4.6 ± 0.2 בהתאמה⁽³⁾. תוצאות דומות נצפו גם במחקרים התערבותיים נוספים⁽⁴⁻⁸⁾. במחקר קטן ב-121 משתתפים, מינון גבוה של 4 גר' כורכומין ליום למשך 8 ימים, הפחית סיכון לאוטם⁽⁹⁾.

בסקירה סיסטמטית ומטה-אנליזה של 10 מחקרי התערבות, נמצא כי לתיסוף כורכומין היתה השפעה מובהקת על עלייה במדד ה-flow-mediated dilation (FMD), אך לא על יתר מדדי תיפקוד האנדותרל שנבדקו⁽¹⁰⁾. מטה-אנליזה נוספת שהתבססה על 11 מחקרי התערבות אקראיים, שכללו 734 נבדקים, העריכה את ההשפעה של תוסף כורכומין על לחץ הדם. תוצאות המחקר הראו ירידה מובהקת בלחץ הדם הסיסטולי לאחר תיסוף של מעל 12 שבועות (-1.2 ; 95%CI $-2.3, -0.2$ מ"מ כספית), אך לא בלחץ דם דיאסטולי (0.3 ; 95%CI $-0.6, 1.2$ מ"מ כספית). הבדלים מובהקים לא נמצאו בניתוח רגישות בהתאם לתחלואת רקע או סוג התוסף⁽¹¹⁾. במטה-אנליזה נוספת, שהתבססה על מחקרי התערבות אקראיים בקרב חולים עם תסמונת מטאבולית, לתוסף כורכומין המכיל פפרין הוצגה יעילות בהפחתת CRP באופן מובהק לעומת פלסבו [-0.4 ; 95%CI $(-4.0), (-2.2)$ מ"ג/ד"ל]⁽¹²⁾.

תופעות לוואי מדווחות ששוויכו לכורכומין נדירות יחסית במחקרים התערבותיים וכוללות כאבי בטן, בחילות ושלשולים, אך אלו היו לא חמורים ובחולים בודדים בלבד⁽¹³⁾.

מנגנון פעולה מוצע

להשפעה המגינה של כורכומין מספר מנגנונים ביולוגיים מוצעים. פעילות נוגדת דלקת המתווכת בעזרת דיכוי פעילות מולקולות פרו-דלקתיות כגון nuclear factor kappa B (NF-κB) ו-activator protein-1 (AP-1)⁽¹⁴⁾, פעילות נוגדת חימצון ואפיגנטית⁽¹⁵⁾. הפחתת הסננת מאקרופאגים לדופן כלי הדם, והפחתת פעילות מתווכים דלקתיים vascular endothelial growth factor (VEGF)⁽¹⁶⁾, הפחתת ייצור (extracellular signal-regulated kinase (ERK) כנגד היפרליפידמיה, מנגנון הפעילות המשוער של הכורכומין דומה לזה של סטטינים והוא קשור לייצור כולסטרול בכבד⁽¹⁸⁾, אליו מתווספות יכולות לאיתור גורמי חמצון המפחיתים פראוקסידציה של ליפידים⁽¹⁹⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
		אין מספיק נתונים מחקריים המצדיקים המלצה על תוסף כורכומין למניעה וטיפול במחלות קרדיוואסקולריות

מקורות עיקריים לפרק: כורכומין

1. Salehi B, Del Prado-Audelo ML, Cortés H, et al. Therapeutic Applications of Curcumin Nanomedicine Formulations in Cardiovascular Diseases. *J Clin Med* 2020;9.
2. Li H, Sureda A, Devkota HP, et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol Adv* 2020;38:107343.
3. Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2017;33:1-5.
4. Mohammadi A, Sahebkar A, Iranshahi M, et al. Effects of Supplementation with Curcuminoids on Dyslipidemia in Obese Patients: A Randomized Crossover Trial. *Phytother Res* 2013;27:374-379.
5. Pungcharoenkul K, Thongnopnua P. Effect of Different Curcuminoid Supplement Dosages on Total In Vivo Antioxidant Capacity and Cholesterol Levels of Healthy Human Subjects. *Phytother Res* 2011;25:1721-1726.
6. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, et al. Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;68:223-229.
7. Ramírez-Boscá A, Soler A, Carrión MA, et al. An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the apo B/apo A ratio: Implications for atherogenesis prevention. *Mech Ageing Dev* 2000;119:41-47.
8. Rahimi HR, Mohammadpour AH, Dastani M, et al. The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomedicine* 2016;6:567.
9. Wongcharoen W, Jai-aue S, Phrommintikul A, et al. Effects of Curcuminoids on Frequency of Acute Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* 2012;110:40-44.
10. Hallajzadeh J, Milajerdi A, Kolahehdooz F, et al. The effects of curcumin supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res PTR* 2019;33:2989-2995.
11. A H, M P, E G, et al. The Effect of Curcumin/Turmeric on Blood Pressure Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacological research*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31647981/>. Published December 2019. Accessed June 18, 2020.
12. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2015;34:1101-1108.
13. Qin S, Huang L, Gong J, et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J* 2017;16:68.
14. Parodi FE, Mao D, Ennis TL, et al. Oral Administration of Diferuloylmethane (Curcumin) Suppresses Proinflammatory Cytokines and Destructive Connective Tissue Remodeling in Experimental Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2006;20:360-368.
15. Kalea AZ, Drosatos K, Buxton JL. Nutriepigenetics and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21:252-259.
16. Hao Q, Chen X, Wang X, et al. Curcumin Attenuates Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm by Inhibition of Inflammatory Response and ERK Signaling Pathways. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/270930/>. Published November 6, 2014. Accessed June 10, 2020.
17. Li X, Fang Q, Tian X, et al. Curcumin attenuates the development of thoracic aortic aneurysm by inhibiting VEGF expression and inflammation. *Mol Med Rep* 2017;16:4455-4462.
18. Zingg J-M, Hasan ST, Meydani M. Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin. *BioFactors Oxf Engl* 2013;39:101-121.
19. Panahi Y, Ahmadi Y, Teymouri M, et al. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: A review of cellular and metabolic mechanisms. *J Cell Physiol* 2018;233:141-152.

חלק ג: תוספי מינרלים, ויטמינים, ותוספי תזונה אחרים

א. נתון ומלח (דיאטה דלת נתון מתאימה לכל אסטרטגיית תזונה) (נספח 3 - תכולת נתון במזונות)

הגדרה ורקע

מלח הבישול, הינו מוצק גבישי המכיל נתון וכלור. האדם משתמש במלח משחרר ההסטוריה לצורך שימור מזון ולצורך תיבולו. ביהדות הוא משמש גם להכשרת הבשר. עקב השיטות לייצור ושימור מזון, מזון מהיר/מעובד, חטיפים וירקות מומלחים, עלתה צריכת המלח עם השנים⁽¹⁾. צריכת הנתון המומלצת לבריאות הלב על פי ארגון הלב האמריקאי היא מתחת ל-1.5 גרם ליממה⁽²⁾. לפי ארגון הבריאות העולמי, ערך הסף לצריכה מומלצת הוא עד 2.0 גרם⁽³⁾. בסקר הלאומי הראשון לצריכת מלח ונתון בין השנים 2014-2016, בקרב 598 אנשים בגיל 25 ומעלה נאמדה צריכת הנתון באיסוף שתן של 24 שעות⁽⁴⁾. צריכת הנתון הכוללת הממוצעת הייתה 3.8 גרם ליום; בקרב הגברים 4.4 גרם ובקרב הנשים 3.4 גרם. כמות השווה לכ-9.6 גרם מלח ליום, כמות כמעט כפולה מהכמות המומלצת למבוגרים⁽⁴⁾. המזונות העיקריים שתרמו לצריכת הנתון בישראל, על פי הסקר הלאומי, היו לחם, ירקות (כולל מבושלים – בשל תוספת המלח), גבינה צהובה ועוף. ממצאים דומים של כמות צריכת הנתון נמצאו בארה"ב⁽⁵⁾ ובאוסטרליה⁽⁶⁾.

באנליזה של 66 מדינות, צריכת הנתון המשוערכת נאמדה בכ-3950 מ"ג ליום, שהם שווי ערך ל-9.9 מגרם מלח⁽⁷⁾ – ערך הגבוה מכלל ההמלצות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות.

ידוע, כי צריכת מלח גבוהה יותר קשורה בסיכון מוגבר לתחלואה, דיאטה מופחתת במלח מומלצת עקרונית לכלל האוכלוסייה, אבל חשובה במיוחד לאלו הסובלים מיל"ד, אס"ל ומחלות כליות כרוניות⁽⁸⁾ ומדינות רבות נוקטות מדיניות להפחתה בצריכתו^(9,10). יחד עם זאת, כמות מסוימת של מלח במזון נחוצה ואי אפשר בלעדיה^(10,11).

מחקרי תצפית

בחמש השנים האחרונות מאז פרסום הדוח הקודם, ניכר כי צריכת נתון גבוהה מהווה גורמת סיכון לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית. למרות, שהקשר בין נתון לסיכון קרדיוואסקולרי מוגבר מבוסס, יש הבדלים ברגישות לנתון בין אנשים, עובדה המאתגרת יכולת ההכללה. כך למשל, הערך המקובל והשגור של צריכת נתון עד 2000 מ"ג⁽³⁾ ו/או צריכת נתון נמוכה מ-1500 מ"ג⁽²⁾ לא הוכח במחקרי התצפית הבינלאומיים של מחקר ה-Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE). לפי מחקרים אלה, הן צריכה גבוהה מאוד (כ-7000 מ"ג ומעלה לערך) והן צריכה נמוכה (העומדת בהמלצות הבינלאומיות - מתחת ל-2.0 גרם ואף מתחת ל-3.0 גרם קשורים בסיכון מוגבר לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית⁽¹²⁾. כאשר נלקחת בחשבון צריכת האשלגן (כפי שמתבטא בהפרשה בשתן במחקרי ה-PURE), ניכר קשר מגן של צריכת אשלגן גבוהה (מעל 3.5 גרם) בהינתן, שצריכת נתון ברמות 3.5-5.0 גרם⁽¹³⁾. יחד עם זאת, נמתחה ביקורת על מחקר ה-PURE בשל המאפיינים האקולוגיים שלו, של השוואה בין מדינות וריבוי ערפלים.

ממחקרי עוקבה ממדינות ספציפיות כמו ארה"ב או פינלנד^(14,15), עדיין, יש תמיכה לסיכון מוגבר לאירועים קרדיוואסקולריים סביב ערך הסף המקובל (מעל 2.0 גרם). אם כי יש לציין, שמחקרים אלו התבססו על חישוב הצריכה משאלוני תזונה ולא מאיסוף שתן, שהוא מדד בעל תוקף גבוה יותר.

במטה-אנליזה של 11 מחקרי עוקבה עם מעקב ממוצע של 13.4 שנים ו-229,785 איש ממדינות מפותחות בלבד (ארה"ב, יפן, הולנד, פינלנד, סקוטלנד ובלגיה) עם פערי צריכת נתון של 1.6-2.6 גרם ליום בין צורכי נתון ברמה גבוהה, לעומת צורכי נתון ברמה מתונה-נמוכה, הסיכון היחסי לתמותה קרדיוואסקולרית בקרב צורכי נתון ברמה

גבוהה היה 1.12 (95% CI 1.06-1.19)⁽¹⁶⁾. בנספח 4 מופיע סיכום תוצאות מחקרי העוקבה על הקשר בין צריכת נתרן לבין האירעות מחלות קרדיווסקולריות או מחלת לב כלילית ו/או תמותה מהן.

מחקרי התערבות

מאז פרסום ההמלצות הקודמות, לא נמצא אף מחקר התערבות אקראי מבוקר הבוחן את האפקט של דיאטה דלת נתרן למניעת מחלות קרדיווסקולריות. בחלק מהמחקרים, נבדק התפקיד של הפחתת נתרן בהורדת לחץ דם. סקירת מטה - אנליזות של מחקרי עוקבה, או התערבות שכללה 12 מטה-אנליזות של מחקרי התערבות אקראיים, עם 23,858 משתתפים בתכניות בהן הפחיתו נתרן ב-1.2 עד 5.7 גרם ליום במשך התערבות של 4 ימים עד 71 חודשים. רק לחץ הדם הסיסטולי ירד באופן מובהק (ירידה שנעה בין 0.7 ל-8.9 מ"מ כספית). ירידה מקסימאלית זו של כ-9 מ"מ כספית מתקרבת לירידה של טיפול תרופתי יחידני בלחץ הדם⁽²²⁾.

במטה-אנליזה של 133 מחקרי התערבות אקראיים, הוקצו סה"כ 23,110 משתתפים עם או ללא לחץ דם גבוה לתכניות להפחתת מלח. במשך התערבות בזמן חציוני של 14-30 יום, חלה ירידה בלחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי המיוחסת להתערבות, ירידה שהיתה קשורה ללחץ הדם ההתחלתי. במשתתפים עם לחץ דם גבוה (מעל 131/78 מ"מ כספית) הפחחת נתרן ל-2300 מ"ג הייתה קשורה באופן עצמאי בשיפור לחץ דם סיסטולי ודיאסטולי ב-7.7 ו-3 מ"מ כספית בהתאמה. גודל האפקט היה "צנוע" במשתתפים בעלי לחץ דם תקין (ירידה מובהקת בלחץ הדם הסיסטולי בלבד של 1.46 מ"מ כספית)⁽²³⁾.

הפחתות אלו, שתוארו במטה-אנליזות של מחקרי התערבות (עד 5.7 גרם הפחתת נתרן) – בכוחן לשנות את הסיווג של האוכלוסיות מקבוצות הצריכה הגבוהות ביותר של נתרן, שהודגמו במחקרי התצפית (עד ערך מקסימאלי של 8.2 גרם ליממה ביפן⁽¹⁹⁾) לקבוצות צריכה באזור ערך הסף המקובל (2-2.5 גרם נתרן ליממה).

מנגנונים אפשריים

המנגנונים, המיוחסים להשפעות המלח על מחלות קרדיווסקולריות מגוונים וכוללים אינטראקציות עם המערכת ההורמונלית (מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון) ומערכת הפרשה^(24,25). לרוב, הוסברו המנגנונים דרך ההשפעה על לחץ הדם אולם, קיים גם קשר עצמאי בין צריכת מלח לבין היארעות שבץ מוחי והיפטרופיה של דופן קירות החדר השמאלי של הלב (Left ventricular hypertrophy) שהינה, גורם סיכון עצמאי למחלות קרדיווסקולריות⁽²⁵⁾. בהקשר של לחץ הדם נמצא, כי עלייה בצריכת נתרן (וירידה ברמות האשלגן) קשורה בהעלאת רמתו בתוך התאית, תוך כניסת יוני סידן לתא, ואי לכך הגברת ההתנגדות הפריפרלית הווסקולרית⁽²⁵⁾. כאשר תפוקת הלב עולה (בין היתר, בשל עלייה במים החוץ תאיים בעקבות השפעה אוסמוטית של נתרן) לצד התנגדות הפריפרית שעולה (ולא יורדת כתגובה טבעית לעליית התפוקה), לחץ הדם עולה⁽²⁴⁾.

אחד המנגנונים המוצעים להפחתת לחץ הדם, בהגבלת נתרן, הוא ההפחתה בקשיות העורקים (Arterial Stiffness) וב-Carotid femoral pulse wave velocity. מטה-אנליזה נוספת שבחנה את השינוי "קשיות העורקים" כללה כ-11 מחקרי התערבות עם 431 משתתפים מ-5 מדינות שונות עם או ללא לחץ דם גבוה שהוקצו להתערבות שנמשכה בין 1-6 שבועות. השינוי בצריכת נתרן הוערך ברוב המחקרים, על פי איסוף שתן של 24 שעות והתוצא הראשי הוערך על ידי הממד המקובל - Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV). בסיכום המחקרים, ירידה ממוצעת של 5.2 גרם מלח ליום הייתה קשורה בשיפור ה-PWV ב-2.8% [-0.51-[-5.08]] (95CI). כמו כן, נמצאה השפעה מיטבית הן על לחץ הדם הסיסטולי והן על הדיאסטולי (שיפור של 5.82 ו-2.75 מ"מ כספית בהתאמה)⁽²⁶⁾.

מנגנונים אפשריים נוספים ורחבים יותר יכולים להיות קשורים בהיותו של המלח, מרכיב משמעותי במזונות מתועשים ומעובדים הקשורים בעצמם לסיכון גבוה יותר לתלואה קרדיווסקולרית בכלל⁽²⁷⁾ וללחץ דם בפרט⁽²⁸⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	מומלץ, להגביל את צריכת המלח היומית מהמזון ומהמלחייה לפחות מ-4 גר' ליממה (1.5 גרם נתרן) *
B	I	רצוי להפחית, ככל האפשר, את השימוש במזון תעשייתי מוכן מראש, חטיפים וירקות מומלחים
C	I	מומלץ, להחליף השמוש במלח בתבלינים טבעיים אחרים ועשבי תיבול

* מומלץ, להיעזר בנתונים על התווית לגבי כמויות המלח במוצרי מזון שונים ובתווית המזון האדומה

מקורות נבחרים לפרק: נתון ומלח

1. Trends in the Prevalence of Excess Dietary Sodium Intake – United States, 2003–2010 [Internet]. [cited 2020 Jan 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6250a1.htm> Accessed July 11,2020.
2. Whelton PI K, Appel L J, Sacco RL, Anderson CAM, Antman EM. Campbell N, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease. *Circulation* 2012;126:2880–9.
3. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children [Internet] Geneva: World Health organization [Internet]. 2012. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake/en/ Accessed July 11,2020.
4. National Sodium Survey 2014-2016 [Internet]. Nutrition Division, Health Promotion department and Public Health Services, Ministry of Health. Institute of Endocrinology, Metabolism and Hypertension, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv; [cited 2019 Mar 8]. Available from: <https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/Sodium-Report-2014-2016.pdf> Accessed Feb 10, 2020.
5. Cogswell ME, Loria CM, Terry AL, Zhao L, Wang C-Y, Chen T-C, et al. Estimated 24-hour urinary sodium and potassium excretion in US adults. *JAMA* 2018;319:1209–20.
6. Land M-A, Neal BC, Johnson C, Nowson CA, Margerison C, Petersen KS. Salt consumption by Australian adults: a systematic review and meta-analysis. *Med J Aust* 2018;208:75–81.
7. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1304127>. 2014 [cited 2019 Jul 1]. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1304127?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov Accessed Feb 10,2020.
8. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *The BMJ* [Internet]. 2013 Apr 4 [cited 2019 Dec 17];346. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816261/>.
9. Kotchen TA, Cowley AW, Frohlich ED. Salt in health and disease – a delicate balance. *New Engl J Med* 2013;368:1229–37.
10. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* 2009;23:363–84.
11. Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intake. Panel on dietary reference intakes for electrolytes and water. [Internet]. The National Academies Press 2005; [cited 2014 Nov 2] p. 269. Available from: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/water_full_report.pdf. Accessed March 05 ,2020. Accessed March 07,2020.
12. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *The Lancet* 2016;388:465–75.
13. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, O'Leary N, Yin L, et al. Joint association of urinary sodium and potassium excretion with cardiovascular events and mortality: prospective cohort study. *The BMJ* [Internet]. 2019 Mar 13 [cited 2019 Dec 17];364. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415648/>.
14. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA* 2017;317:912–24.
15. Äijälä M, Malo E, Santaniemi M, Bloigu R, Silaste M-L, Kesäniemi YA, et al. Dietary sodium intake and prediction of cardiovascular events. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:1042–7.
16. Poggio R, Gutierrez L, Matta MG, Elorriaga N, Irazola V, Rubinstein A. Daily sodium consumption and CVD mortality in the general population: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr* 2015;18:695–704.
17. Prentice RL, Huang Y, Neuhauser ML, Manson JE, Mossavar-Rahmani Y, Thomas F, et al. Associations of biomarker-calibrated sodium and potassium intakes with cardiovascular disease risk among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2017;186:1035–43.
18. Mirmiran P, Bahadoran Z, Nazeri P, Azizi F. Dietary sodium to potassium ratio and the incidence of hypertension and cardiovascular disease: A population-based longitudinal study. *Clin Exp Hypertens* 2018;40:772–9.
19. Okayama A, Okuda N, Miura K, Okamura T, Hayakawa T, Akasaka H, et al. Dietary sodium-to-potassium ratio as a risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: the NIPPON DATA80 cohort study. *BMJ*

- Open [Internet]. 2016 Jul 13 [cited 2020 Jan 17];6(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947715/>. Accessed Feb 07,2020.
20. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;37:612–23.
 21. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *The Lancet* 2018;392:496–506.
 22. Iqbal S, Klammer N, Ekmekcioglu C. The effect of electrolytes on blood pressure: a brief summary of meta-analyses. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jun 17 [cited 2020 Jan 18];11(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627949/>. Accessed March 11,2020.
 23. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jürgens G, Taylor RS. Dose-response relation between dietary sodium and blood pressure: a meta-regression analysis of 133 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2019 ;109:1273–8.
 24. Farquhar WB, Edwards DG, Jurkovitz CT, Weintraub WS. Dietary sodium and health: more than just blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1042–50.
 25. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med* 2012;125:433–9.
 26. D'Elia L, Galletti F, Fata EL, Sabino P, Strazzullo P. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Hypertens* 2018 ;36:734–43.
 27. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *The BMJ* [Internet]. 2019 May 29 [cited 2020 May 3];365. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6538975/>. Accessed March 1, 2020.
 28. Mendonça R de D, Lopes ACS, Pimenta AM, Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-processed food consumption and the incidence of hypertension in a mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra project. *Am J Hypertens* 2017;30:358–66.

ב. מגנזיום

הגדרה

מגנזיום, הינו מינרל תוך תאי. רק 1% מהמגנזיום בגוף נמצא בנסיוב ולכן, בדיקתו בנסיוב אינה משקפת נאמנה את מצבו בתוך תאי הגוף⁽¹⁻³⁾. מקורות תזונתיים למגנזיום הם: ירקות בעלי עלים ירוקים (בעיקר, תרד), אגוזים, אבוקדו, דגנים מלאים, קטניות (שעועית ואפונה), פולי סויה, שוקולד ומאכלי ים מסוימים⁽³⁻⁵⁾.

הצריכה היומית המומלצת היא 420 מ"ג ליום לגברים ו-320 מ"ג ליום לנשים. הצריכה היומית המקסימלית המותרת מתוספים היא 350 מ"ג ליום של Elemental Magnesium⁽⁶⁾.

מחקרי תצפית

במחקרים אפידמיולוגיים תצפיתיים נראה, שתכולת המגנזיום במי השתייה ובמזון קשורה באופן הפוך לשיעורי התחלואה והתמותה הקרדיוואסקולריים^(1-3,7). במטה-אנליזה של מחקרי עוקבה עם 313,041 נבדקים, נמצא גם יחס הפוך משמעותי בין רמת המגנזיום בנסיוב לבין התפתחות של מחלות קרדיווסקולאריות, עם סיכון פחות ב-30% להופעת מחלות קרדיווסקולאריות בכל רמה גבוהה ב-0.48 מ"ג/ד"ל של מגנזיום בנסיוב 0.88, 0.56, 0.70; 95% CI RR וכן, בתמותה מאוטם שריר הלב 1.00, 0.37, 0.61; 95% CI RR⁽⁷⁾. במטה-אנליזה נוספת⁽⁸⁾ של מחקרי עוקבה עם מחלת לב כלילית (38,808 נבדקים), יתר לחץ דם (14,876 נבדקים) וסוכרת סוג 2 (31,284 נבדקים) ומעקב של כ-10 שנים, רמת מגנזיום גבוהה בנסיוב לעומת רמה נמוכה הייתה קשורה בסיכון מופחת למחלת לב כלילית 0.996, 0.74, 0.86; 95% CI RR, יתר לחץ דם 1.02, 0.80, 0.91; 95% CI RR וסוכרת סוג 2 0.81, 0.50, 0.64; 95% CI RR. כל עלייה של 0.1 מילימול לליטר (=0.24 מ"ג/ד"ל) בנסיוב לוותה בירידה של 4% 0.99, 0.94, 0.96; 95% CI RR בלחץ הדם.

במחקר תצפיתי נוסף⁽⁹⁾ עם 9,820 נבדקים ומעקב של 8.7 שנים, רמות נמוכות של מגנזיום בנסיוב (נמוך מ-1.94 מ"ג/ד"ל) לוו בנוסף, בעלייה בשכיחות של טרשת תת-קלינית עם עלייה בהתעבות של של השכבה אינטימה-מדיה של עורקי התרדמה ועלייה במרווח QT באק"ג.

אפילו בחולים עם אי ספיקת כליות כרונית נמצא קשר בין רמות נמוכות של מגנזיום בנסיוב, לבין תמותה מכל סיבה (Adjusted HR 2.31; 95%CI 1.23-4.36)⁽¹⁰⁾.

במטה-אנליזה של 40 מחקרים תצפיתיים⁽¹¹⁾ עם למעלה ממיליון משתתפים ומעקב של 30-4 שנה, נמצא שצריכה גבוהה יותר של מגנזיום מהמזון הייתה קשורה לירידה בסיכון של 22% לאי ספיקת לב 0.69-0.89; 95% CI RR, לירידה בסיכון ב-7% לשבץ מוחי 0.89-0.97; 95% CI RR ושל 10% בתמותה מכל סיבה 0.81-0.99; 95% CI RR.

מגנזיום במי השתיה

ארגון הבריאות העולמי התריע בשנת 2005, על הנזקים שעלולים להיגרם מהיעדר סידן ומגנזיום במים מותפלים, ובשנת 2011 המליץ להוסיף סידן ומגנזיום למים המותפלים. וועדת עדוין⁽¹²⁾, שהתכנסה בארץ בשנת 2007 המליצה, על הוספת סידן ומגנזיום בכמות של 20-30 מ"ג/ליטר למים המותפלים, אך עד כה נוסף סידן בלבד.

בישראל, מעל 60% ממי השתייה מקורם במים מותפלים נטולי מגנזיום וצריכתם עלולה לגרום לירידת ריכוז המגנזיום בדם. במחקר שפורסם לאחרונה⁽¹³⁾, נבדק הקשר בין אספקת מים מותפלים לבין מחלות לב, סוכרת ותמותה במסד הנתונים של כ-200,000 מבוסחי שרותי בריאות כללית בגילאי 25-76. נמצאה עלייה של 6% בשיעור המקרים של מחלות לב שהופיעו במעקב של 6 שנים באוכלוסייה הגרה באזורים שבהם אספקת מי השתייה היא ברובה ממים מותפלים, בהשוואה לאוכלוסייה הגרה באזורים שבהם מי השתייה אינם מותפלים. לא נצפה הבדל כזה לפני תחילת ההתפלה. תוצאה דומה נמצאה במחקר בחולים לאחר אוטם שריר הלב⁽¹⁴⁾, שנערך בין השנים 2002-2013 בקרב 4,678 חולים ומשך מעקב של שנה. רמת המגנזיום בדגימות דם של חולי לב הגרים באזורי מים מותפלים, היו נמוכות באופן משמעותי מדגימות דם של חולי לב הגרים באזורים עם מים לא מותפלים.

עקב השימוש במים מותפלים בחקלאות, יש ירידה של 30% בשיעור המגנזיום בירקות ופירות⁽¹⁵⁾.

מחקרי התערבות במניעה שניונית

אוטם חד בשריר הלב

במטה-אנליזה של 8 מחקרים התערבותיים בקרב 3,500 אנשים נמצאה ירידה משמעותית של 39% בתמותה לעומת פלסבו RR 0.61; 95%CI 0.43, 0.77. בשני מחקרים גדולים שפורסמו בשנים האחרונות, לא הצליחו להוכיח זאת⁽¹⁾. במטה-אנליזה של 26 מחקרים בקרב 73,363 אנשים, שפורסמה ע"י ה-Cochrane Collaboration בשנת 2007 נמצא שלא היה הבדל בתמותה בין מקבלי מגנזיום לפלסבו בהיארעות אוטם חד בשריר הלב RR 0.99; 95%CI 0.94, 1.04⁽¹⁾.

אי ספיקת לב

תוסף של 6 גרם ליום של מגנזיום (Magnesium orotate) לעומת פלסבו למשך חודש אחד, ואח"כ 3 גרם ליום למשך 11 חודשים ל-40 חולים באי ספיקת לב קשה - New York Heart Association Stage IV העלה את שיעור ההישרדות כעבור שנה באופן מובהק (75.7% לעומת 51.6%). ב-38.5% מהחולים שקיבלו מגנזיום היה שיפור בתסמינים של אי ספיקת לב לעומת 56.3% מהחולים שקיבלו פלצבו ודיווחו על החמרה בתסמיני אי ספיקת לב ($p < 0.001$)⁽¹⁶⁾.

יתר לחץ דם

במטה-אנליזה של 22 מחקרים עם 1,173 חולים עם לחץ דם סיסטולי 110-173 מ"מ כספית וללחץ דם דיאסטולי 73-107 מ"מ כספית, מתן תוספי מגנזיום (120-973 מ"ג, ממוצע 410 מ"ג ליום) לעומת פלסבו תרם לירידה של 3-4 מ"מ כספית בלחץ דם סיסטולי⁽¹⁷⁾. במטה-אנליזה של 7 מחקרים עם 135 חולים עם יתר לחץ דם סיסטולי מעל 155 מ"מ, תחת טיפול בתרופות נגד יל"ד, מתן תוספי מגנזיום בממוצע של 394 מ"ג ליום לעומת פלסבו תרם לירידה של 18.7 מ"מ כ"כ בלחץ דם סיסטולי (95%CI 14.95, 22.45) ושל 10.9 מ"מ כ"כ בלחץ הדם הדיאסטולי (95%CI 8.73, 13.1)⁽¹⁸⁾.

במטה-אנליזה של 34 מחקרי התערבות עם 2,028 נבדקים⁽¹⁹⁾, מתן תוסף מגנזיום במינון חציוני של 368 מ"ג/ליום, ומשך טיפול חציוני של 3 חודשים, הביאו לירידה משמעותית של 2 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי (95%CI 0.43-3.58) ו-1.78 מ"מ כספית בדיאסטולי (95%CI 0.73-2.82).

תפקוד אנדותל כלי הדם ויכולת ההליכה במבחני מאמץ

אצל חולי לב, הוספה של 365 מ"ג ליום מגנזיום למשך 6 חודשים, שיפרה באופן מובהק את תפקוד אנדותל כלי הדם⁽²⁰⁾ ואת הכושר התפקודי, כפי שבא לידי ביטוי, בעלייה בזמן מאמץ בשני מחקרים, האחד ב-25 חולים והשני ב-94 חולי לב מול קבוצת ביקורת^(20,21).

במטה-אנליזה של 7 מחקרי התערבות אקראיים⁽²²⁾ עם 306 נבדקים (חולים במחלת לב כלילית או נבדקים בריאים), הוספה של מגנזיום (1,200-340 מ"ג ליום) לעומת פלצבו ב-306 נבדקים, שיפרה משמעותית את תפקוד האנדותל בכלי הדם הברכיאלי RR 2.97; 95%CI 0.23-5.70, $p = 0.033$.

הוספת 365 מ"ג ליום מגנזיום לחצי שנה, הפחיתה כאבי חזה במבחני המאמץ (8% לעומת 21%) ושיפרה באופן משמעותי את איכות החיים, כפי שבא לידי ביטוי בשאלוני איכות חיים שמילאו החולים⁽²¹⁾.

מספר מחקרים מבוקרים, הצביעו על יעילות תוסף מגנזיום כתכשיר אנטי אגרנט, הן ב-41 נבדקים בריאים⁽²³⁾ והן ב-42 חולי לב יציבים⁽²⁴⁾. הוספה של 369 מ"ג מגנזיום פעמיים ביום לחצי שנה בחולי לב יציבים, שיפרה יכולת ההליכה

במבחני מאמץ לב-ריאות, הורדת קצב הלב ושיפור משמעותי של מקטע הפליטה של החדר השמאלי לעומת פלצבו⁽²³⁾. יחד עם זאת, בהתחשב בסיכון להטיית פירסום, כל המחקרים הללו קטנים מכדי לצאת בהמלצה גורפת.

הפרעות קצב בלב

במטה-אנליזה של 22 מחקרים⁽²⁵⁾ נבדק הקשר שבין מתן מגנזיום סולפאט (תוך ורידי) לעומת פלצבו והפרעות בקצב הלב בחולים עם תסמונת כלילית חדה (לאחר רווסקולריזציה ע"י צינתור או ניתוח מעקפים). נמצא, שמתן מגנזיום סולפאט (30 mg/Kg/5 min - 22 g/ 24 hours) לעומת פלצבו, הפחית הפרעות קצב חדריות ועל חדריות באופן משמעותי $OR\ 0.32; 95\%CI\ 0.16-0.49, p<0.001$. תת-אנליזה הראתה, שלא היה קשר בין המצב הקליני (ניתוח מעקפים או פתיחת כלי דם כליליים בצינתור) ובמינון של המגנזיום סולפאט לירידה בהפרעות הקצב.

במטה-אנליזה של 20 מחקרים⁽²⁶⁾ רנדומליים עם 2,430 משתתפים, נמצא שמתן מגנזיום תוך ורידי (לעומת פלצבו) לאחר ניתוח מעקפים הפחית משמעותית את הפרעות קצב הלב $RR\ 0.76; 95\%CI\ 0.58-0.99; p=0.04$.

מגנזיום אפשריים

למגנזיום תפקידים רבים ידועים בגוף: שיפור מטבוליזם שריר הלב, מניעת צבירה של סידן ותמת של תאי שריר הלב, שיפור טונוס כלי הדם, שיפור תנגודת היקפית⁽²⁷⁾ שיפור תפוקת לב ושיפור מטבוליזם של שומנים וכן, הפחתת הפרעות בקצב הלב^(1-5,28). המגנזיום יכול להפחית את הפגיעה מרדיקלים חופשיים של חמצן, משפר את תפקוד האנדותרל^(21,22), מפחית פעילות יתר של טסיות^(1-3,29), כגון איגור והיצמדות⁽²⁸⁾. אצל חולי לב, הוספה של 365 מ"ג ליום מגנזיום למשך 6 חודשים, שיפרה באופן מובהק את תפקוד אנדותרל כלי הדם⁽²⁰⁾ ואת הכושר התפקודי, כפי שבא לידי ביטוי בעלייה בזמן מאמץ בשני מחקרים, האחד ב-25 חולים והשני ב-94 חולי לב מול קבוצת ביקורת^(20,21).

במטה-אנליזה של 7 מחקרי התערבות אקראיים⁽²²⁾ עם 306 נבדקים (חולים במחלת לב כלילית או נבדקים בריאים), הוספה של מגנזיום (340-1,200 מ"ג ליום) לעומת פלצבו ב-306 נבדקים, שיפרה משמעותית את תפקוד האנדותרל בכלי הדם הברכיאלי $RR\ 2.97; 95\%CI\ 0.23-5.70, p=0.033$. בנוסף נמצא, שתוספת 389 מ"ג מגנזיום ליום תרמה לירידה משמעותית בשיעור הפרעות הקצב החדריות המוקדמות⁽²⁸⁾.

מינון

למרות שהכמות המקסימלית מתוספים המומלצת על ידי היא 350 מ"ג⁽⁶⁾, קיימת הסכמה, שכמות של 600 מ"ג ואף יותר, איננה מזיקה⁽⁵⁾ ולכן, יש להתאים את המינון בהתאם לצורך.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	I	מומלץ, לצרוך מזונות עשירים במגנזיום ממקורות תזונתיים*
B	Ila	רצוי לשקול, לבדוק מגנזיום בדם בחולים באי ספיקת לב, לאנשים הנוטלים תכשירים משתנים, לאנשים הנוטלים Proton-pump inhibitors לפחות פעם ב-6 חודשים
B	Ila	רצוי לשקול, תוספת מגנזיום לאחר אוטם שריר הלב, באנשים עם יתר לחץ דם, בחולי אי ספיקת לב במטרה להפחית תחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית
B	Ila	רצוי לשקול, לצרוך את המגנזיום ממקורות תזונתיים לקבלת צריכה יומית מספקת ולהשלים, במידת הצורך, בתוסף עד 600 מ"ג

* **מקורות תזונתיים:** ירקות עליים ירוקים (בעיקר תרד), אגוזים, אבוקדו, דגנים מלאים, קטניות (שעועית ואפונה), פולי סויה, שוקולד ומאכלי ים מסוימים

מקורות עיקריים לפרק: מגנזיום

1. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnesium Res* 2010;23:1-13.
2. Shechter M, Kaplinsky E, Rabinowitz B. The rationale of magnesium supplementation in acute myocardial infarction. A review of the literature. *Arch Intern Med* 1992;152:2189-2196.
3. Shechter M. Body magnesium-the spark of life. *Harefuah*. 2011;150:41-45.
4. Reffelmann T, Ittermann, Dörr M, Völzke H, Reinthaler M, Petersmann A, Felix SB. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis* 2011;219:280-284.
5. Seelig MS, Rosanoff A. *The magnesium factor*. Avery, New York, 2003.
6. Dietary Reference Intakes: UL for Vitamins and Elements. NAS IOM. Food and Nutrition Board. <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables> Accessed 16.8.20.
7. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98:160-173.
8. Wu J, Xun P, Tang Q, Cai W, He K. Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 2017;16:60. doi: 10.1186/s12937-017-0280-3.
9. Kieboom BC, Niemeijer MN, Leening MJ, van den Berg ME, Franco OH, Deckers JW, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc*. 2016;5 pii: e002707. doi: 10.1161/JAHA.115.002707.
10. Ferrè S, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM, Sakhaee K, Toto RD, Moe OW, Neyra JA. Association of serum magnesium with all-cause mortality in patients with and without chronic kidney disease in the Dallas Heart Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1389-1396. doi: 10.1093/ndt/gfx275.
11. Fang X, Wang K, Han D, He X, Wei J, Zhao L, Imam MU, Ping Z, Li Y, Xu Y, Min J, Wang F. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med*. 2016;14:210.
12. Adin Committee, 2007. Updating drinking water regulations. https://www.health.gov.il/publicationsfiles/water_adin.pdf.
13. Shlezinger M, Amitai Y, Akriv A, Gabay H, Shechter M, Leventer-Roberts M. Association between exposure to desalinated sea water and ischemic heart disease, diabetes mellitus and colorectal cancer; A population-based study in Israel. *Environ Res* 2018;166:620-627.
14. Shlezinger M, Amitai Y, Goldenberg I, Shechter M. Desalinated seawater supply and all-cause mortality in hospitalized acute myocardial infarction patients from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey 2002-2013. *Int J Cardiol* 2016;220:544-550.
15. Raveh E, Ben-Gal A. Leveraging sustainable irrigated agriculture via desalination: evidence from macro-data case

- study in Israel. *Sustainability* 2018 10, 974; doi:10.3390/su10040974.
16. Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Intern J Cardiol* 2009;131:293-295.
 17. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:411-418.
 18. Rosanoff A, Plesset MR. Oral magnesium supplementations decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magneium Res* 2013;26:93-99.
 19. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, Song Y. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016;68:324-333.
 20. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:2353-2358.
 21. Shechter M, Bairey Merz CN, Stuehlinger HG, Slany J, Pachinger O, Rabinowitz B. Oral magnesium supplementation improves exercise duration and quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:517-521.
 22. Darooghegi Mofrad M, Djafarian K, Mozaffari H, Shab-Bidar S. Effect of magnesium supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2018;273:98-105.
 23. Pokan R, Hofmann P, von Duvillard P, Smekal G, Wonisch M, Lettner K, Schmid P, Shechter M, Silver B, Bachl N. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. *Br J Sports Med* 2006;40:773-778.
 24. Shechter M, Saad T, Shechter A, Koren-Morag N, Silver BB, Matetzky S. Comparison of magnesium status using X-ray dispersion analysis following magnesium oxide and magnesium citrate treatment of healthy subjects. *Magnesium Res* 2012;25:28-39.
 25. Salamina S, Sayehmiri F, Angha P, Sayehmiri K, Motedayen M. Evaluating the effect of magnesium supplementation and cardiac arrhythmias after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:129. doi: 10.1186/s12872-018-0857-6.
 26. Chaudhary R, Garg J, Turagam M, Chaudhary R, Gupta R, Nazir T, Bozorgnia B, Lakkireddy D. Role of Prophylactic Magnesium Supplementation in Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Randomized Controlled Trials. *J Atr Fibrillation*. 2019 Jun 30;12:2154. doi: 10.4022/jafib.2154. eCollection 2019 Jun.
 27. Bashir Y, Sneddon JF, Staunton HA, Haywood GA, Simpson IA, McKenna WJ, Camm AJ. Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:1156-62.
 28. DiNicolantonio JJ, Liu J, O'Keefe JH. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Heart* 2018;5:e000775. doi: 10.1136/openhrt-2018-000775. eCollection 2018.
 29. Shechter M, Bairey Merz CN, Paul-Labrador M, Meisel SR, Rude RK, Molloy MD, Dwyer JH, Shah PK, Kaul S. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84:152-156.

ג. סידן - Calcium

הגדרה ורקע

סידן הוא מינרל המצוי בדם, בתאי רקמות רבות בגוף, בנוזל הבין תאי (1%) ובעיקר, בעצמות ובשיניים (99%) המשמשים כמאגר שלו. הוא נחוץ לתפקודים רבים, ביניהם: התכווצות והתרחבות כלי הדם, תפקוד השרירים, העברה עצבית, תקשורת תוך תאית, הפרשת הורמונים, קרישת הדם, תפקוד הכליות, נשימה ועוד. ריכוז יוני הסידן בדם, ובנוזל הבין תאי נשמר באופן קפדני באמצעות בקרה הורמונלית וגיוס הסידן ממאגריו בעצם⁽¹⁾. ה-Institute Of Medicine עדכן בסוף שנת 2010 את ה-DRI וה-UL (Tolerable Upper Intake Level) לגבי סידן וממליץ היום, על צריכה של 1000 מ"ג ליום למבוגר בגיל 19 עד 50, לגברים עד גיל 70, על 1200 מ"ג ליום, לנשים מגיל 51 ולשני המינים מעל גיל 70. רמת הצריכה היומית המירבית היא 2500 מ"ג למבוגרים עד גיל 50 ו-2000 מ"ג למבוגרים מעל גיל 50. ההמלצות מתייחסות לסך צריכה מתזונה ומתוספי תזונה ומשקפות את כמויות הסידן האלמנטלי הנדרשות לבריאות העצם ותחזוקת המאגר⁽¹⁾. במידה ולא מגיעים לצריכת הסידן המספקת מהמזון (ולאחר חישוב), ניתן להוסיף עד 600 מ"ג ליום כתוסף. קיימים מחקרים הטוענים כי ההמלצות היומיות לעיל הן גבוהות מדי וכי צריכת סידן יומית של 700 מ"ג מספיקה לשמירה על בריאות העצם, בעוד שרמות צריכה גבוהות יותר אינן מסייעות לבריאות העצם ואולי כרוכות בנזק מוגבר.

עד כה, אין קשר מוכח בין מתן תוספי סידן למניעת שברים אוסטיאופורוטיים⁽²⁾. מאידך, ארגון הבריאות העולמי ממליץ לנשים בהיריון בטרימסטר השלישי על מינון יומי גבוה יותר ועד מינון מרבי של 3 גרם ליום, למניעת רעלת היריון, למרות הכרה ביכולת ספיגה מוגברת של סידן בהיריון.

נכון לעת הזו, לא קיים קונצנזוס לגבי המינון היעיל ביותר לצריכת סידן. רוב המומחים נמנעים מלהמליץ על מינונים יומיים גבוהים מ-1200 מ"ג עם עדיפות לצריכת הסידן ממזון.

מקורות לסידן במזון כוללים: חלב ומוצריו, טופו, שורשים וקטניות, ירקות ועלים ירוקים. ספיגת הסידן תלויה, בין היתר, בנוכחות מעכבי ספיגה כמו פיטאטים ואוקסלאטים. כך, לירקות דלי אוקסלאט (ברוקולי, כרובית, כרוב, סני, כרוב ניצנים, קייל, במיה, לפת ועוד) זמינות ביולוגית גבוהה, אפילו בהשוואה לחלב ולטופו ולעומת זאת, צמחים המכילים תכולה גבוהה של אוקסלאט (תרד, עלי סלק) לא יהוו מקור טוב לסידן⁽³⁾. קיימת השערה שסידן שמקורו בצמחים טוב יותר בגלל האפקט ההיפרקלצורי של דיאטות עשירות בחלבון וגופרית, אך זו צריכה עדיין להתברר⁽⁴⁾.

סידן והמערכת הקרדיוואסקולרית

מחקרי תצפית

מחקרי תצפית שבדקו את הקשר בין צריכת סידן לסיכון לפתח מחלות קרדיוואסקולריות הניבו תוצאות סותרות. כמו כן, לא ברור, האם לסידן מהתזונה השפעות אחרות מאלו של סידן כתוסף תזונה. במעקב של 8 שנים אחר 34,486 נשים פוסטמנופאוזליות במחקר ה-Iowa Women's Health Study נמצא, שצריכת סידן גבוהה יותר בתזונה ו/או תוספי תזונה הייתה קשורה להפחתת תמותה ממחלת לב כלילית⁽⁵⁾. לעומת זאת, בקרב 61,433 נשים שוודיות מבוגרות ומשך מעקב של 19 שנים, צריכה ממוצעת של 1,400 מ"ג סידן ליום ממזון ו/או תוספים הייתה קשורה לתמותה גבוהה מסך הסיבות וממחלות קרדיוואסקולריות בהשוואה לצריכה של 600-1000 מ"ג (HR 1.5; 95%CI 1.5-3.1) וכן, ממחלת לב חסימתית (HR 2.2; 95%CI 1.5-3.1)⁽⁶⁾, כשהשוו בין נשים שצרכו מעל 1400 מ"ג סידן ליום בתוסף מול נשים שצרכו אותה כמות בתזונה, הסיכון של הראשונות היה גבוה פי 2.5 לסך תמותה (HR 2.6; 95%CI 1.2-5.6). במחקרים תצפיתיים אחרים, לא נמצא קשר בין צריכת סידן לתחלואה או תמותה קרדיאלית⁽⁷⁾. גם לגבי סיכון לשבץ, נמצאו תוצאות סותרות. במטה-אנליזה של 11 מחקרי עוקבה שכללה 757,304 משתתפים⁽⁸⁾, נמצא קשר בצורת U בין צריכת סידן מהתזונה לסיכון למחלת לב ולסך תמותה. צריכת סידן יומית נמוכה מ-800 מ"ג כמו גם, צריכה הגבוהה מ-800 מ"ג ליום, היו כרוכות

בסיכון מוגבר למוות קרדיאלי. סף הצריכה המשמעותי לסיכון לסך תמותה היה 900 מ"ג ליום. לעומת זאת, במטה-אנליזה משנת 2016 של מחקרים על מבוגרים בריאים שכללה גם מחקרים התערבותיים וגם מחקרי מקרה ביקורת מקוננים (nested case-control studies) לא נצפה סיכון מוגבר לתחלואה קרדיוסקולרית בצריכת סידן של 2000-2500 מ"ג/יממה⁽⁹⁾. בשנים האחרונות, התרבו עדויות אפידמיולוגיות הקושרות צריכת סידן מתוספים לסיכון לפתח שבץ איסכמי מינונים יומיים גבוהים מ-1000 מ"ג סידן ליום, שנצרכו מתוספים שלא הכילו ויטמין D נקשרו לסיכון מוגבר לפתח שבץ איסכמי לא קטלני, בהשוואה לצריכת סידן מתוספי סידן במינונים נמוכים יותר או לצריכת סידן מתוספים המשולבים עם ויטמין D (OR 1.20; 95%CI 0.69-2.11) ו- (OR 3.99; 95%CI 1.71-9.34; P=0.001) בהתאמה⁽¹⁰⁾. מטה-אנליזה⁽¹¹⁾ שכללה קרוב למליון משתתפים ב-9 מאמרי סקירה ו-4 מחקרי התערבות שהתפרסמו עד מרץ 2019, מצאה כי תוספים משולבים - סידן וויטמין D היו קשורים לסיכון מוגבר לשבץ (RR 1.17; 95%CI 1.05-1.30).

מחקרי התערבות

מחקר ה-Women's Health Initiative (WHI) - מחקר התערבותי בו עקבו 7 שנים אחרי 36,282 נשים פוסט-מנופאוזליות, שקיבלו תוסף סידן קרבונט 1000 מ"ג עם או בלי 400 vitamin D3 יחב"ל ליום. בקרב נשים שלא נטלו תוספי סידן בעת הכניסה למחקר והיו בקבוצת ההתערבות שקיבלה תוספי סידן, עלה הסיכון לאירועים קרדיואסקולריים ובמיוחד, לאוטם שריר הלב. לעומת זאת, בקרב הנשים שנטלו תוספי סידן בעת הכניסה למחקר והיו בקבוצת ההתערבות, לא נצפתה הגברת הסיכון הקרדיואסקולרי⁽¹²⁾. 5 שנים לאחר המחקר, נעלם ההבדל בין הקבוצות⁽¹³⁾. השפעה של תוספי סידן על סיכון קרדיאלי מוגבר נצפתה במחקרים נוספים⁽¹⁴⁾, אך לא בכלם.

במטה-אנליזה של 42 מחקרי תצפית ומחקרי התערבות מבוקרים נכללו 1,222,041 משתתפים בגיל 34-79 ומשך מעקב של כ-10 שנים⁽¹⁵⁾. נמצא הבדל בין צריכת סידן מהתזונה לבין צריכת סידן מתוספים. במחקרי התצפית נמצא, שצריכת סידן מהמזון בכמות של 1500-200 מ"ג ליום לא היתה קשורה לסיכון למל"כ ולשבץ (RR_{for CHD} = 0.98, 95% CI, 0.88-1.08); (RR_{for stroke} = 0.94, 95% CI, 0.85-1.04).

מניתוח ממצאי מחקרי ההתערבות, נראה כי תוספי סידן מעלים את הסיכון למל"כ: (RR 1.20; 95%CI 1.08-1.33) ולאוטם שריר הלב: (RR 1.21; 95%CI, 1.08-1.35).

מנגונים אפשריים

הסידן יכול להפחית סיכון קרדיאלי דרך הפחתת ספיגה והגברת הפרשת שומנים, הפחתת רמות כולסטרול וקידום זרם הסידן (calcium influx) לתוך התאים. סידן יכול גם להפחית לחץ דם ולהגביר הפרשת אינסולין ורגישות לאינסולין⁽⁸⁾. מדענים חושבים, שתופעות הלוואי השליליות של תוספי סידן יכולות לנבוע מהפרת איזון הסידן בסרום, אשר עלול לגרום להגברת קרישיות הדם, הסתיידות והקשחה ועלייה ברמת Fibroblast growth factor 23 הקשור להגברת סיכון קרדיואסקולרי⁽¹⁶⁾.

המלצות מאירגונים אחרים

הצהרת עמדה מטעם האיגוד האמריקאי לאוסטאופורוזיס והחברה האמריקאית לקרדיולוגיה מניעתית משנת 2016 קבעה: "לסידן עם או בלי ויטמין D ממקורות תזונתיים או מתוספי תזונה, אין קשר (מועיל או מזיק) לסיכון למחלות קרדיואסקולריות או צרברו-אסקולריות, לתמותה קרדיואסקולרית או לתמותה מכל סיבה באנשים בריאים הצורכים עד 2000 מ"ג סידן ליממה"⁽¹⁷⁾.

סידן ולחץ דם

מחקרי תצפית

רוב מחקרי התצפית כולל מטה-אנליזות, הראו קשר הפוך בין צריכת סידן בתזונה באמצעות מוצרים דלי שומן לסיכון מופחת ליל"ד⁽¹⁸⁾. לא נצפה סיכון מופחת הקשור לנטילת סידן וויטמין D מתוספי תזונה⁽¹⁸⁾.

מחקרי התערבות

במחקר מקיף שבדק את התועלות הבריאותיות של סידן⁽⁷⁾, לא נמצאה השפעה של צריכת סידן על הסיכון לפתח יל"ד. בחלק מהמחקרים שכללו אנשים הסובלים מיל"ד, טיפול בסיידן לא הפחית את לחץ הדם ובחלקם, ההפחתה הייתה מובהקת אך לא בעלת משמעות קלינית^(19,20). בסקירת מאגרי המידע ע"ש קוקריין⁽²¹⁾ נבדקה השפעה של צריכת תוספי סידן על חולים עם יל"ד ראשוני. נכללו 13 מחקרי התערבות אקראיים, עם 485 משתתפים כשמשך המעקב היה 8 עד 15 שבועות. מסקנות החוקרים היו, כי העדויות להשפעת תיסוף בסיידן על הורדת לחץ הדם של חולי יל"ד הן קלושות ובסבירות להטייה עקב איכות מחקרים ירודה.

מה השתנה לעומת נייר עמדה הקודם

לא בוצעו מחקרים חדשים איכותיים בנושא בחמשת השנים האחרונות. במטה-אנליזות תוך נקיטת גישה ביקורתית לגבי המחקרים שנכללו, לא נצפתה יעילות מוכחת לצריכה מוגברת של סידן בתזונה מעבר לצריכה המומלצת, והתחזקה ההמלצה להימנע משימוש בתוספי סידן למניעת תחלואה קרדיווסקולרית, אם כי שימוש בתוספים אלה למטרות אחרות (בריאות העצם), לא הוכח כמגדיל סיכון קרדיווסקולרי.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
B	IIa	רצוי לשקול, צריכת סידן ממקורות תזונתיים לקבלת הצריכה היומית המומלצת לגילאים שונים למניעת מחלות קרדיווסקולריות
A	III	מומלץ, להימנע מלתת תוסף סידן למניעת מחלות קרדיווסקולריות או יתר לחץ דם
B	IIa	במידה ונדרשת השלמה לכמות הסידן בתזונה, רצוי לשקול להגביל צריכת סידן מתוסף, למקסימום 600 מ"ג ליום, על מנת להפחית נזק אפשרי למערכת הקרדיווסקולרית

מקורות עיקריים לפרק: סידן

1. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2020 Apr 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>.
2. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press; 2011.3. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2003;103:748–65.
4. Guéguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr.* 2000;19:119S-136S.
5. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1999;149:151–61.
6. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013;346:f228.
7. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Report Technology Assess.* 2009;1–420.
8. Wang X, Chen H, Ouyang Y, Liu J, Zhao G, Bao W, Yan M. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med.* 2014;12:158.
9. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165:856–66.
10. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Rodríguez-Miguel A, Gil MJ. Risk of ischemic stroke associated With calcium supplements with or without vitamin D: A nested case-control study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005795. doi: 10.1161/JAHA.117.005795.
11. Khan SU, Khan MU, Riaz H, Valavoor S, Zhao D, Vaughan L, Okunrintemi V, Riaz IB, Khan MS, Kaluski E, Murad MH, Blaha MJ, Guallar E, Michos ED. Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map. *Ann Intern Med* 2019;171:190-198. doi:10.7326/M19-0341.
12. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040.
13. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Robbins JA, Rodabough RJ, Chen Z, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Jackson RD, Manson JE. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health* 2002. 2013;22:915–29.
14. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
15. Yang C, Shi X, Xia H, Yang X, Liu H, Pan D, Sun G. The Evidence and Controversy Between Dietary Calcium Intake and Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Nutr.* 2020;39:352-370.
16. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, Chlebowski RT, Manson JE, Van Horn L, Vitolins MZ, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2013;24:567–80.
17. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, Nieves JW, Singer AJ, Toth PP, Underberg JA, Wallace TC, Weaver CM. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: A clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med.* 2016;165:867-868. doi: 10.7326/M16-1743. Epub 2016 Oct 25.

18. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee I-M, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008;51:1073–9.
19. Bostick RM, Fosdick L, Grandits GA, Grambsch P, Gross M, Louis TA. Effect of calcium supplementation on serum cholesterol and blood pressure. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Arch Fam Med*. 2000;9:31–8; discussion 39.
20. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 1999;12:84–92.
21. Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, Campbell F, Beyer FR, Ford GA, Mason J. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004639.

D. ויטמין D

הגדרה ורקע

המקור העיקרי של ויטמין D באדם הוא יצורו מ-dehydro-7 באפידרמיס, בריאקציה פוטותרמית בעת חשיפה לקרינה אולטראסגולית UVB, באורך גל בין 290 ל-315 ננומטר. קרינה זו זמינה בין השעות 10 ל-15, המוגדרות כשעות מסוכנות לחשיפה לשמש בגלל הגברת סיכון להיפרפיגמנטציה, התקמטות ולגידולי עור. לעומת זאת, בהתייחס לייצור ויטמין D, מדובר במסלול אספקה מבוקר שלא יוביל לרעילות, גם בעת חשיפת יתר לשמש. עם המעבר לאורח חיים מתגונן מחשיפה לשמש מחשש לפגיעה בעור או מסיבות דתיות או תעסוקתיות, עלתה חשיבותה של התרומה של המקורות המשניים, הם התזונתיים, לאספקת ויטמין D⁽¹⁾. מקורו של ויטמין D בתזונה הוא במידה מועטה מהצומח כויטמין D2 (ergocalciferol), ובנוסף ניתן לקבלו ממקורות מן החי (כמו מקרל, סלמון, סרדינים, ביצים), המכילים cholecalciferol - ויטמין D3. זהה לזה המיוצר בגוף האדם. בנוסף, ניתן לקבלו ממוצרי חלב וממזונות מועשרים בויטמין D⁽¹⁾. בד"כ קשה להגיע ל-RDA לויטמין D ממקורות תזונתיים בלבד. בנוסף, עם העלייה בגיל פוחת ייצור ויטמין D. מכאן, בגיל שבו עולה הסיכון לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית קיים סיכוי פחות להשגת מצב ספיקה של ויטמין D ממקורות פיזיולוגיים וגובר הצורך להיעזר בתוספים⁽¹⁾.

בשורה של מחקרים נמצא קשר אפשרי בין רמות ויטמין D לתחלואה במערכות גוף שונות. בתצפיות אפידמיולוגיות הודגם קשר בין חסר ויטמין D לסיכון מוגבר למחלות דגנרטיביות, אוטואימוניות, דלקתיות, מטאבוליות קרדיוואסקולריות, מחלות ממאירות, זיהומים ועוד⁽¹⁾.

התחום היחיד שבו הוכח, שמתן ויטמין D משפר תוצאי בריאות הנו תחום העצם. הטיפול מונע ומרפא רכבת בילדים ואוסטיאומלציה במבוגרים. כמו כן, הוא גורם להפחתה משמעותית בהיארעות שברים אוסטיאופורוטיים בגפיים (בכ-15%) במבוגרים מעל גיל 65 ומפחית סיכון לנפילות⁽¹⁾.

הערכת מצב הספיקה של ויטמין D מתבצעת על ידי מדידת רמת 25OHD, מטבוליט שנוצר בכבד והוא בעל פעילות ביולוגית זניחה, אך זמן מחצית חיים ארוך (כ-3 שבועות) במחזור הדם. בשנת 2010 פורסמו המלצות של U.S. Institute of Medicine (IOM) להגדרת רמות היעד של 25OHD בבני אדם, בהתבסס על הנדרש לבריאות העצם בלבד. ועדת מומחים רב תחומית, שמונתה למטרה זו על ידי IOM ציינה היעד רמת הוכחה מדעית מספקת לגבי כל יתר תוצאי הבריאות. נקבע, שרמה מתחת ל-12 נ"ג/מ"ל מהווה חסר חמור: 12-20 נ"ג/מ"ל, רמה בלתי מספקת ומעל 20 רמה תקינה⁽²⁾ זאת, למרות שנומרות תוצאות המעבדה של בדיקה זו גבוהות בהרבה.

מחקרי תצפית

במחקר, שכלל 41,505 נבדקים, בהשוואה בין רמה נמוכה מ-15 נ"ג/מ"ל של 25OHD בסרום, לרמה גבוהה מ-30 נ"ג/מ"ל, נמצא סיכון מוגבר בעד-50% לסוכרת, יל"ד, מחלת כלי דם היקפית, מל"כ וגם סך תמותה⁽³⁾. במטה-אנליזה של מחקרי תצפית פרוספקטיביים עם 65,994 אנשים נצפה יחס הפוך בין רמת 25OHD בתחילת תקופת המחקר לתחלואה קרדיוואסקולרית, עם הטרוגניות רבה בין המחקרים. בהשוואה בין רמה נמוכה לגבוהה של 25OHD, הסיכון היחסי לתחלואה קרדיוואסקולרית היה (1.52; 95%CI 1.3-1.77). בטווח בין 8-24 נ"ג/מ"ל על כל רמה נמוכה ב-10 נ"ג/מ"ל 25OHD (1-1.06; 95%CI 1.03)⁽⁴⁾.

בעבודה שנעשתה בשרותי בריאות כללית על ידי דרור וחב⁽⁵⁾ נבדקו אירועים כליליים חריפים בקרב 422,822 מבוטחים עם מדידה אחת של רמת 25OHD. הסיכון היחסי לאירוע כלילי חריף ו/או סך תמותה היה בצורת U. הסיכון היה גבוה יותר בקרב מטופלים עם 25OHD מתחת ל-10 נ"ג/מ"ל, בין 10-20 נ"ג/מ"ל, ומעל 36 נ"ג/מ"ל בהשוואה לרמות בין 20-36 נ"ג/מ"ל. טווח ערכים זה הוגדר כבטוח אך רק 35% מהנבדקים היו בטווח זה. ממצאים דומים נצפו על ידי חוקרים אחרים⁽⁶⁾.

מחקרי התערבות

שורה של מחקרי התערבות, שבדקו השפעת מתן ויטמין D על תחלואה ותמותה כתוצאה ממחלות קרדיוואסקולריות, פורסמו בחמשת השנים האחרונות. החוקרים לא הציבו חסר ויטמין D כתנאי להכללה למחקר. במחקר VITAL⁽⁷⁾ השתתפו 25,871 מתנדבים, ביניהם 5106 שחורים, נשים, מעל גיל 55, וגברים, מעל גיל 50, חציון משך מעקב 5.3 שנים. המשתתפים חולקו באופן אקראי ל-4 קבוצות, שתי קבוצות קיבלו ויטמין D 2000 יב"ל ביום (באחת עם אומגה 3-1 גר'יום) מול שתי קבוצות אינבו (באחת ניתן אומגה 3) הסיכון היחסי לאירוע קרדיוואסקולרי בקרב נוטלי ויטמין D בהשוואה לקבוצת הביקורת היה (HR 0.97; 95% CI 0.85 to 1.12; P=0.69), גם לגבי תוצאים קרדיוואסקולריים אחרים: אירועים קרדיוואסקולריים שהצריכו רואסקולריזציה, אוטם שריר הלב, אירוע מוחי ותמותה מסיבות קרדיוואסקולריות, לא נצפה הבדל משמעותי בין קבוצות ההתערבות לאינבו. רק 2000 (כ-8%) מהמשתתפים נכללו למחקר עם רמת 25OHD מתחת ל-20 נ"ג/מ"ל.

במחקר EVITA⁽⁸⁾ נבדקה יעילות מתן 4000 יב"ל/ליום ויטמין D ל-400 משתתפים עם אי ספיקת לב, עם רמת 25OHD מתחת ל-30 נ"ג/מ"ל בעת ההכללה למחקר, שחולקו לקבוצת טיפול ואינבו. לאורך 3 שנות טיפול לא נצפתה הפחתה בתמותה בקבוצת הטיפול. באנליזה post hoc של מחקר זה⁽⁹⁾ לא נצפתה תועלת של מתן ויטמין D בשיפור תפקוד לבבי, מלבד שיפור קל בתפקוד חדר שמאל (2.73% (95%CI 0.14 to 5.31%) במשתתפים בגיל 50 ומעלה. שיפור בתפקוד חדר שמאל נצפה גם במחקר VIDICATE⁽¹⁰⁾, בו נכללו משתתפים עם אי ספיקת לב עם ריכוז 25OHD מתחת ל-20 מ"ג/מ"ל, שטופלו ב-4000 יב"ל ויטמין D ליום במשך שנה. נצפה שיפור קל בתפקוד חדר שמאל, כמו כן נצפה היפוך ב-ventricular remodeling.

במחקר מניו-זילנד⁽¹¹⁾ נבדקה השפעה של מתן מנות העמסה חודשיות (מנה ראשונה של 200,000 יב"ל ובהמשך 100,000 יב"ל) מול אינבו, ל-5108 משתתפים בקהילה בגיל ממוצע 66 שנים, עם משך מעקב חציוני של 3.3 שנים. לא נצפתה תועלת בהפחתת תמותה ותחלואה קרדיוואסקולרית.

שינוי לגבי קיום מנחים משנת 2015

לאור מספר מחקרי התערבות חדשים, שבהם נשללה תועלת במתן ויטמין D לאנשים עם רמת 25OHD תקינה, של 20 נ"ג/מ"ל, למניעת תחלואה קרדיוואסקולרית, מתחזקת ההמלצה להימנע מפעולה זו. המידע לגבי טיפול בחולים עם חסר ויטמין D, עדיין דל, אך קיימות עדויות ממחקרים התערבותיים, שבאוכלוסייה עם חסר, תתכן תועלת בשיפור תפקוד חדר שמאל, בחולים עם אי ספיקת לב.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
C	III	מומלץ להמנע מביצוע בדיקת סקר שגרתית של רמת ויטמין D בדם למניעת מחלות קרדיוואסקולריות.
B	IIb	באוכלוסייה בסיכון לחסר בוויטמין D ובמקרים של חסר מוכח, ניתן לשקול מתן תוסף ויטמין D במינון של 800 יח"ל/יום או יותר, לפי מידת החסר, למניעת תחלואה קרדיוואסקולרית, אך בעיקר לשימור העצם
A	IIa	מומלץ לשקול להימנע מלהוסיף ויטמין D לצורך מניעת תחלואה קרדיוואסקולרית באנשים עם רמת ויטמין D תקינה

מקורות עיקריים לפרק: ויטמין D

1. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40:1109–51.
2. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53–8.
3. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappé DL, Muhlestein JB, Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106:963–8.
4. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:819–29.
5. Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer RD, Feldman BS. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2160–7.
6. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008;168:1629–37.
7. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:33–44.
8. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Birschmann I, Schulz U, Berthold HK, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J.* 2017;38:2279–86.
9. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Gruszka A, Dreier J, Kuhn J, Knabbe C, Berthold HK, Gouni-Berthold I, et al. Vitamin D supplementation of 4000 IU daily and cardiac function in patients with advanced heart failure: The EVITA trial. *Int J Cardiol.* 2019;280:117–23.
10. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott RG, Barnes SA, Chumun H, Kearney LC, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2593–603.
11. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, Murphy J, Khaw K-T, Camargo CA. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2:608–16.

ה. ויטמינים הנחשבים נוגדי חימצון במזון וכתוספי מזון

הגדרה

רדיקלים חופשיים הינם אטומים או מולקולות בעלי אלקטרון אחד לא מזווג. אטום עם אלקטרון בודד ללא בן זוג הופך לאטום פעיל ביותר, והמולקולה הופכת לבלתי יציבה. אותה מולקולה בלתי יציבה תפגע בסביבתה עד שתשיג אלקטרון נוסף. הפגיעה תהיה בצורת חמצון של מולקולות אחרות, ביניהן ב-LDL. LDL מחומצן עלול להשרות צבירת כולסטרול בתאי מקרופאגים שבדופן העורק והיווצרות תאי קצף המהווים שלב מרכזי ביצירת הנגע הטרשתי. צריכה תזונתית של מאכלים העשירים בנוגדי חימצון (אנטיאוקסידנטים) עשויה לעכב את חימצון ה-LDL ולהאט את התהליך הטרשתי. האנטיאוקסידנטים המוכרים במזון הם סלניום, נחושת, אבץ, מנגן, בטא קרוטן, ויטמין E, C, A וליקופון⁽¹⁾.

מחקרי תצפית

מספר רב של מחקרי תצפית באוכלוסיות מגוונות ברחבי העולם, בדקו את הקשר בין צריכת ויטמינים בעלי תכונות נוגדות חמצון כחלק מהתזונה ו/או כתוספי תזונה עם התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית. למרות שלא כל המחקרים הצביעו על קשר מסוג זה, בחלקם הגדול נמצא יחס הפוך בין צריכת הויטמינים (בעיקר ויטמין C, ויטמין E, בטא קרוטן, סלניום וליקופון) לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. תוצאות מחקרים אלו גרמו לציפייה שגם במחקרים מבוקרים התערבותיים, ניתן יהיה להוכיח את היעילות של אנטיאוקסידנטים במניעת מחלות אלו⁽²⁾. ממטה-אנליזה של מחקרי עוקבה תצפיתיים עם 217,454 נבדקים ב-12 מחקרים נראה, כי צריכה נמוכה של ויטמין C ורמות נמוכות של הויטמין בדם, קשורות לסיכון מוגבר לאירועים מוחיים (RR 0.81; 95%CI 0.71-0.90). הקשר בין עלייה של 100 מ"ג ליום בצריכת ויטמין C מול אי מתן ויטמין C היה: RR 0.83; 95%CI 0.75-0.93 וכל עלייה בשיעור של 20 מיקרומול לליטר בוויטמין C בדם היתה קשורה לסיכון RR 0.81; 95%CI 0.88⁽³⁾.

מחקרי התערבות

למרות התקוות שתלו בתוספי אנטיאוקסידנטים להפחתת הסיכון למחלת לב כלילית, תוספים אלה, לא נמצאו יעילים במחקרי התערבות מבוקרים במסגרת מניעה ראשונית ושניונית⁽⁴⁾. במטה-אנליזה של 21 מחקרי התערבות בתוספי בטא קרוטן, ויטמין A, ויטמין C, ויטמין E וסלניום, לא נמצאה שום השפעה מועילה על סך תמותה במניעה שניונית. לעומת זאת, במניעה ראשונית, תוספים אלה אף הגבירו את הסיכון לתמותה: (RR 1.04; 95%CI 1.01-1.07). תוספי ויטמין A, בטא קרוטן וויטמין E, העלו את סך התמותה⁽⁵⁾.

במטה-אנליזה גדולה יותר עם 50 מחקרי התערבות שכללה 294,478 נבדקים מהם 156,663 קיבלו נוגדי חימצון, שכללו גם ויטמינים נוספים (בריכוזים משתנים במחקרים השונים של ויטמיני A, C, E ובטא קרוטן) ו-137,815 שלא קיבלו תוספים, נמצא, כי מתן נוגדי חימצון אינו מפחית סיכון ואולי אף קשור בסיכון מוגבר כשמדובר בתוספי ויטמין E ויטמין A ובטא קרוטן⁽⁶⁾.

ב-3 מחקרים שהיו חלק מהסקירה על ויטמין C וכללו כ-800 נבדקים נצפה כי מתן תוספי ויטמין C בכמות של 100 מיליגרם ליום לעומת אי מתן הפחית סיכון לאירועים מוחיים בעד 17% אך לא באופן מובהק סטטיסטית: 95%CI 0.62-1.10⁽³⁾. למרות תוצאה טובה זו בקבוצה קטנה יחסית, שלא חזרה על עצמה והתבטלה בהכללת מחקרים נוספים, לא ניתן עדיין להמליץ, על החרגה של הגישה למתן תוספי ויטמין C לשם מניעה.

בסך הכל, ניתן לסכם כי התערבות על ידי מתן תוספי ויטמינים כנוגדי חימצון הוכחה כלא יעילה⁽⁷⁾ למניעת תחלואה ותמותה במניעה שניונית, ובמניעה ראשונית ייתכן שחלק מהתוספים אפילו מגביר סיכון. התוצאה השונה במחקרי תצפית, בהם מקור הויטמינים ונוגדי החמצון היה בעיקרו בתזונה ולא עקב צריכת תוספים, מובילה אותנו להמליץ על צריכת מזון העשיר בנוגדי חימצון טבעיים כמקור טבעי עם יכולת להשפיע באופן חיובי על הבריאות.

מקורות תזונתיים עיקריים

ויטמין E (מסיס בשומן): נמצא בשמנים, נבט חיטה וירקות ירוקים. דיאטה ים תיכונית המכילה 3000 קק"ל יכולה לספק מעבר לקצובה היומית המומלצת לויטמין E.

מקורות עיקריים לבטא-קרוטן: ירקות צהובים, אדומים, ירוקים כהים כמו גזר, עגבניות, דלעת, משמש, סלק⁽¹⁾. מזונות עשירים בויטמין A: ירקות ופירות צבעוניים, וחלב מלא ובחלק מדגני הבקר המועשרים⁽⁸⁾.

ויטמין C: ירקות כדוגמת פלפלים אדומים וירוקים, עגבניות, ברוקולי, חסה ופירות טריים כדוגמת פירות הדר, קיווי, תות שדה, גיאבה ועוד⁽⁸⁾. תכולת הויטמין במזון תלוייה באופן השימור, הקירור והבישול. חשיפה לתהליכים אלה, עלולה לגרום להפחתת כמותו במזון⁽¹⁾.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	III	לאור עדויות רבות ממחקרי התערבות מבוקרים לגבי חוסר התועלת שבטיפול בויטמינים בעלי תכונות נוגדות חימצון, אין להמליץ, על תוספי תזונה אלו לצורך מניעת מחלות קרדיווסקולריות
B	I	לאור הקשר האפידמיולוגי בין תזונה עשירה בויטמינים נוגדי חימצון לסיכון מופחת לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית, מומלץ, לצרוך תזונה עשירה בויטמינים אנטיאוקסידנטים

מקורות עיקריים לפרק: ויטמינים הנחשבים נוגדי חימצון במזון וכתוספי מזון

1. Marchioli R. Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: laboratory, epidemiological and clinical trial data, 1999; 40:227-38.
2. Willcox BJ, Curb JD, Rodriguez BL. Antioxidants in Cardiovascular Health and Disease: Key Lessons from Epidemiologic Studies. *Am J Cardiol*, 2008; 101:S75-86.
3. Guo-Chong Chen, Da-Bing Lu, Zhi Pang and Qing-Fang Liu. Vitamin C intake, Circulating Vitamin C and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2:e000329.
4. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. World Health Organization 2009. Available at: http://www.who.int/features/factfiles/global_burden/en/index.html. Accessed Feb 12th 2009.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14; 3:CD007176.
6. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SM, Park SM, Koo BK, Park BJ. Efficacy of Vitamin and antioxidant supplementation in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2013; 346-368.
7. Kontoghiorghes GJ, Kontoghiorghes CN. Prospects for the introduction of targeted antioxidant drugs for the prevention and treatment of diseases related to free radical pathology. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Jun 11. doi:10.1080/13543784.2019.1631284. [Epub ahead of print].
8. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/antioxidants.html>. Accessed Nov 24th 2014

1. שמן דגים

הגדרה

קבוצת חומצות השומן הרב בלתי רוויות (Polyunsaturated Fatty Acids - PUFA), מתאפיינת לפי מרחק הקשר הכפול הראשון מהקצה המתיל (n6, n3). בני אדם אינם מסוגלים לייצר חומצות שומן n3 ו-n6 קצרות שרשרת, המכילות 18 פחמנים, כמו החומצה האלפא-לינולנית (ALA, 18:3 n3) ולכן, הן חומצות שומן חיוניות שיש לקבל מהמזון. חומצות שומן מסוג אומגה 3 מיוצרות בעיקר על ידי צמחים, אצות ים ופולנקטון (צבר של אורגניזמים זעירים השוכנים במימי האוקיאנוסים והימים), הנבלעים על ידי דגים במעמקי האוקיאנוס ומכאן הריכוז הגבוה של n3 בדגים.

מקורות במזון לאומגה 3

שמן קנולה, זרעי פשתן, אגוזי מלך והשמנים המוכנים מהם, מכילים חומצת שומן חיונית הנקראת אלפא לינולנית (α -Linolenic Acid-ALA), חומצת שומן זו עוברת בגוף האדם תהליכי מטבוליזם המייצרים בין השאר חומצה איקוסא-פנטאנואית (EPA, 20:5 n3) ובהמשך חומצה דוקוסא-הקסאנואית (DHA, 22:6 n3) כפי הנראה, תהליך ההפיכה אינו יעיל⁽¹⁾ והוא תלוי גיל, מין, ומושפע ממחלות שונות⁽²⁾. EPA ו-DHA מצויות בעיקר בדגים, כשהכמויות הגדולות ביותר נמצאות בדגים ים ממעמקים כמו דגי הרינג, מקרל, סלמון, סרדינים, טונה וכן פורל, מקרל ולברק.

תוספי אומגה 3

מקורות שונים, משמשים לייצור n3 בעיקר, שמן דגים ושמנים צמחיים. תוספי n3 המיוצרים על פי תקני איכות קפדניים, אמורים להיות נקיים מזיהומים הנלווים בדרך כלל לדגים כמו: כספית, מתכות כבדות ו-PCB's (Poly Chlorinated Biphenyls), כמו גם מזיהומים הנלווים לצמחים - עופרת וחומרי הדברה. תוספי אומגה 3 מדגים הוכרו על ידי ה-FDA מנהל המזון והתרופות האמריקאי (Food and Drug Administration) כ"בטוחים", בדרך כלל", (GRAS) Generally Recognized As Safe במינון יומי של עד 3 גרם ליום (סך EPA + DHA).

מחקרי תצפית

רוב המחקרים התצפיתיים בנושא, מצביעים על קשר הפוך בין צריכת דגים לתחלואה קרדיואסקולרית. בסקירה של 11 מחקרי עוקבה פרספקטיבים נמצא, שבקרב אוכלוסיות בסיכון מוגבר לתחלואה קרדיואסקולרית (מניעה שניונית במטופלים עם מחלת לב איסכמית יציבה), צריכה של 40-60 גרם דגים ליממה קשורה בסיכון מופחת ב-40%-60% לתמותה ממחלת לב כלילית, אם כי קשר זה, לא נמצא באוכלוסיות בסיכון נמוך⁽³⁾. לעומת זאת, באנשים בריאים מעל גיל 65 שנים, תכולה גבוהה של n3 בפוספוליפידים שבפלזמה, הייתה קשורה בסיכון מופחת ב-17%-20% בתמותה הכוללת ובעיקר הקרדיואסקולרית לאחר 5 שנים⁽⁴⁾.

מחקרי התערבות מניעה ראשונית באנשים ללא גורמי סיכון לבביים

במחקר ה-JELIS בקרב 18,645 משתתפים יפנים, כולם מטופלים בסטטינים, טיפול אג'ובנטי ב-n3 הפחית את התמותה⁽⁵⁾. במטה-אנליזה של 20 מחקרי התערבות כפולי סמויות (13 מהם במניעה שניונית), הכוללים 68,680 מטופלים, במשך מעקב של שנה ומעלה נמצא כי תוספי n3 לא היו קשורים בהפחתה יחסית או מוחלטת של סך תמותה (RR 0.96; 95%CI 0.91-1.02), של תמותה קרדיאלית (RR 0.91; 95%CI 0.85-0.98), של אוטם שריר הלב (RR 0.89; 95%CI 0.76-1.04), של מוות פתאומי מאוטם שריר הלב (RR 0.87; 95%CI 0.75-1.01) או של שבץ מוחי (RR 1.05; 95%CI 0.93-1.18)⁽⁶⁾.

במחקר ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) נבדק ההבדל בין תוסף של 840 מ"ג ליום n3 מול שמן זית, ב-15,480 חולי סוכרת ללא מחלה לבבית, ביניהם כ-75% מטופלים בסטטינים. במשך מעקב של 7.4 שנים, לא נמצא הבדל בשיעור תחלואה ותמותה קרדיואסקולרית בין הקבוצות ואף נטייה לסיכון וסקולרי מוגבר

בקבוצת ה-n3 (RR 0.97; 95%CI 0.87-1.08, P=0.55) (7).

במחקר ההתערבות (VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL), שפורסם לאחרונה⁽⁸⁾, הוקצו כ-25,000 משתתפים, הכוללים גברים מעל גיל 50 ונשים מעל גיל 55, ללא גורמי סיכון נוספים במניעה ראשונית, לתוסף Omacor (תרופת מרשם בארץ) שהכיל 1 גרם EPA ו-DHA מול קבוצת ביקורת (אינבו). לא נמצאה השפעה של n3 על מניעת אירועים קרדיואסקולריים מאג'וריים במשך מעקב של 5.3 שנים.

מניעה שניונית

למרות התקוות שנבנו על שמן דגים כתוסף למניעת מחלות קרדיואסקולריות במניעה שניונית, בהתבסס, על מחקרי ה-Lyon⁽⁹⁾, DART⁽¹⁰⁾, וכן GISSI⁽¹¹⁾, בחלק מהמחקרים, בעיקר אלו שנעשו בשנים האחרונות, לא נצפתה תוצאה זו⁽¹²⁾.

במטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה⁽¹³⁾, נבדקה ההשפעה של תוספי n3 (EPA 1800-2260 מ"ג ליום) ב-10 מחקרים עם 77,917 משתתפים עם מחלת לב, לאחר שבץ מוחי או עם סוכרת. לא נמצא קשר בין נטילת תוספים אלה לתחלואה או תמותה קרדיואסקולרית, אם כי ייתכן, שהטווח של המינונים ורמות הסיכון השונות במחקרים השונים, מקשים על הסקת מסקנה חד משמעית ממחקר זה.

Bowen KJ וחב'⁽¹⁴⁾ מציינים את ההבדל בין תוצאות המחקרים הראשונים, בהם נמצא אפקט מגן של תוספי n3 ולעומתם, המחקרים מ-6 השנים האחרונות, בהם לא נמצא קשר כזה במניעה ראשונית, וגם לא בשניונית. ייתכן שהיעדר הקשר נבע מעוצמה נמוכה (Power) שנמצאה במחקרים האחרונים (כפי שציינו עורכי המחקרים עצמם), משך מחקר קצר מכדי לכסות את התקופה הלנטית של מחלות קרדיואסקולריות ו/או כמות לא מספקת של EPA ו-DHA, בעיקר, לאור הטיפול הרב תרופתי בחולים אלה. יחד עם זאת, לא ניתן להמליץ על נטילתן במניעה ראשונית בעיקר, לאור העובדה, שכל המחקרים בוצעו טרם הכנסת התרופות החדשות לטיפול בדיסליפידמיה.

טיפול בהיפרטריגליצידמיה

במטה-אנליזה של 55 מחקרים מבוקרים, נמצא, ש-n3 במינון של 4 גרם ליום, מוריד רמת TG והשפעתו גדולה יותר ככל שרמת ה-TG הבסיסית גבוהה יותר⁽¹⁵⁾.

מחקר ה-REDUCE IT⁽¹⁶⁾ נערך בקרב 8179 משתתפים חולי לב או חולי סוכרת עם גורם סיכון אחד נוסף לפחות, המטופלים בסטטינים (רמות LDL-C 41-100 מ"ג%) ובמקביל, עם רמות TG 135-499 מ"ג%. תוספת של 2 גרם אומגה-3 Icosapent Ethyl (נגזרת של n3 20:5 EPA), פעמיים ביום, הפחיתה תוצאות קרדיואסקולריות (תמותה קרדיאלית, אוטם לא קטלני, שבץ מוחי לא קטלני, רוואסקולריזציה לבבית ואנגינה לא יציבה) (HR, 0.75; 95% CI 0.68 - 0.83; P<0.001). בקבוצת ההתערבות ו-2.1% בקבוצת הביקורת (P=0.06) והפרעות קצב (3.1% בקבוצת ההתערבות ו-2.1% בקבוצת הביקורת (p=0.004) בקבוצת הטיפול, אבל בעיות אלה, היו זניחות בהשוואה ל"חיסכון" בתמותה קרדיואסקולרית. בהתבססות על מחקר זה⁽¹⁷⁾ Icosapent Ethyl (נגזרת של n3 20:5 EPA) בכמות של 4 גרם ליום, הינו תוסף n3 במרשם רופא, היחיד המאושר להפחתת הסיכון למחלות קרדיואסקולריות. כעת ניתן לשלב אותו יחד עם טיפול בסטטינים להפחתת הסיכון לאירועים קרדיואסקולריים בחולים עם רמות TG גבוהות (150 מ"ג/ד"ל ומעלה) ובחולים עם מחלה קרדיואסקולרית טרשתית ידועה או סוכרת ולפחות שני גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם.

טיפול ביל"ד

במטה-אנליזה של 70 מחקרי התערבות אקראיים, נימצא, שהאפקט המקסימלי שהושג היה הפחתה של 4.5/3.1 mmHg בלחץ הדם, אך לרוב נמוך יותר 1.5/0.99 mmHg⁽¹⁸⁾.

מנגנונים מוצעים

שמן דגים העשיר בחומצות שומן EPA ו-DHA (n3 ארוכות שרשרת) מתחרה עם החומצה האראכידונית (חומצת שומן

ארוכה מסוג 6, על תהליך יצירת פרוסטגלנדינים ולויקוטראינים המגבירים את התגובה הדלקתית והטרשתית⁽¹⁹⁾. פעילותו כנוגד קרישה מתבצעת, כנראה, דרך הארכת זמן הדימום וירידה בהיצמדות הטסיות⁽²⁰⁾. 3m נקשרה במיוחד למניעת מוות פתאומי ולהעלאת סף הפרעות הקצב, הורדת לחץ דם, שיפור תפקוד האנדותרל⁽²¹⁾, ייצוב הרובד הטרשתי, השפעה חיובית על הטונוס האוטונומי⁽²²⁾ ועלייה ב-HDL-C⁽²³⁾ במינון גבוה (מעל 2 גרם ליוממה) נצפית ירידה ברמת ה-TG בדם, כנראה כתוצאה מירידה בסינטיזה של VLDL (Very Low Density Lipoprotein) במנגנון לא ברור^(12,24).

חסרונות, תופעות לוואי ופרופיל בטיחותי

למרות יתרונותיו, בחלק מהמקרים, עלול שמן דגים להעלות את רמות ה-LDL-C במידה מועטה ופחות מזיקה כלומר, את החלק הגורם לפחות טרשת עורקים (החלקיקים הגדולים יותר). לחומצות שומן ממשפחת 3m רגישות גבוהה יותר לחמצון על ידי פראוקסידיים ורדיקלים חופשיים. ניתן להוריד הסיכון על ידי אריזת השמן בתנאים אנארוביים והוספת נוגדי חמצון כוויטמין E (אלפא-טוקופרול) בכמות מינימלית של 5 מ"ג לכמוסה. בספרות הועלו ספקות, לפיהן שמן הדגים עלול להגביר פעילות נוגדת קרישה בחולים המטופלים ב-Coumadin (Warfarin) או באספירין, אך כעת ידוע, שלא כך קורה במינונים הפעילים (4-1 גרם שמן דגים ביום)^(20,25), במינון זה תופעות הלוואי כגון: אי נוחות ביטנית ועלייה ב-LDL-C מינוריות ומתרחשות רק במינונים גבוהים יותר. יחד עם זאת נימצא, ש-3m שעברו חימצון משמעותי עקב שמירה ללא תנאי קירור, או לאחר זמן מדף ארוך מ-3 שנים, אינן יעילות כבתחילה, ואף בהיותן מחומצנות עלולות להוות סיכון טרשתי. לפיכך, יש לשמרון בקירור⁽²⁶⁻³⁰⁾.

דגי הארץ

ארגון מגדלי הדגים, משווק דגים טריים מצוננים המגיעים ארוזים או בתפזורת. התזונה הניתנת לדגים בבריכות הגידול בארץ משתנה בהתאם לסוג הדג, עונת השנה, השלב ההתפתחותי ומותאמת לסוג הגידול. תערובות המזון של הדגים נמצאות בפיקוח וטרינרי מתמיד ואינן מכילות שאריות חומרי הדברה או אנטיביוטיקה. דגי הבריכות בישראל, נמצאים תחת מערך שוטף ומחמיר של בדיקות מטעם משרד החקלאות, ובשנת 2013 אף הורחב סקר השאריות לרמה שאיננה מקובלת בשום מדינה בעולם, **בכל בדיקות הרכב הגוף שנערכו לדגי הבריכות לא נמצאו מתכות כבדות ו/או חשש לכספית**. בבדיקות הרכב הגוף שנערכו בשנים 2017-2018 נמצאו ריכוזים גבוהים של 3m בדגי הבורי, הפורל והלברק. ממצאים דומים הופיעו גם בתוצאות בדיקות קודמות יותר, שנערכו בשנת 2015 וב-2012. מבחינת בריאות הציבור: דגי הבורי, הפורל והלברק מהווים מקור עשיר ל-3m, יצויין גם, שדגי הבורי והבאס עשירים ביוד וכל דגי הבריכות דלים בנתרן.

יחד עם זאת, נדרשות בדיקות שגרתיות על ידי גוף ממשלתי לרמות 3m ומזהמים בדגי הארץ וקביעת תקן ישראלי מעודכן לרמות המזהמים המותרים בדגי הארץ⁽¹⁸⁾.

בנספח 5 מופיע הרכב דגי הים בישראל משנת 2017-2018.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
המלצות לאוכלוסייה הכללית/מניעה ראשונית		
B	I	מומלץ, לצרוך מגוון של דגים, רצוי שמנים (כמו הרינג, מקרל, סלמון, סרדינים, פורל וכדומה) לפחות פעמיים בשבוע. כל מנת דגים (55-85 גרם), צריכה לספק 500-1000 מ"ג EPA, DHA למניעת מחלות קרדיוואסקולריות
C	III	מומלץ, להימנע מצרוך מעבר ל-200 גרם ביום של דגים המכילים רמות גבוהות של כספית (כגון כריש, מקרל גדול, דג חרב) ולא לעבור צריכה של 400 גרם ביום של דגים המכילים כספית ברמה נמוכה (טונה טרייה, פארידה - Red Snapper, דג חנית-Marlin). ניתן להפחית את כמות חלק מהמזהמים על ידי הורדת העור והשומן שעל פני הדג לפני הכנתו
C	III	ילידים ונשים בהיריון מומלץ, להימנע מאכילת דגים עם פוטנציאל לרמות גבוהות של מזהמים. דגי ים מיובאים שעלולים להכיל מזהמים ולכן, אינם מומלצים יותר מפעמיים בשבוע לילדים ולנשים בהיריון: כריש, מקרל גדול, דג חרב. ניתן לאכול טונה לבנה בשימורים, סלמון, שפמנון ודגי אגמים
C	III	לאנשים בריאים מומלץ להימנע מנטילת תוסף EPA, DHA לצורך מניעה קרדיוואסקולרית
המלצות לטיפול בהיפרטריגליצרידמיה		
B	II b	ניתן לשקול נטילת EPA+DHA במינון של 3-4 גרם ביום, לטיפול ברמות גבוהות של טריגליצרידים בדם, תחת מעקב רפואי. לא נבדקה השפעה חיובית של טיפול זה על תחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית
A	IIa	בחולים עם סיכון קרדיוואסקולרי גבוה והיפרטריגליצרידמיה רצוי לשקול נטילת תוסף EPA במינון 4 גרם ליום המחולקים לפעמיים ביום, לטיפול ברמות גבוהות של TG (מעל 500 מ"ג%) בדם, תחת מעקב רפואי
המלצות לטיפול ביתר לחץ דם		
B	III	לא מומלץ ליטול תוספי n3 כטיפול ליתר לחץ דם
טיפול באנשים עם מחלת לב כלילית ידועה ויציבה		
A	II b	לאנשים עם או בלי סוכרת, הסובלים ממחלת לב כלילית ידועה ויציבה (המטופלים, רובם ככולם, בסטטינים ואספירין), ניתן לשקול תוספת של 1-2 גרם ליום EPA, DHA
איחסון		
B	IIa	רצוי לשקול לשמור את הכמוסות בקירור לאחר פתיחת האריזה על מנת להאט את תהליך החימצון ולהאריך את חיי המדף שלהן

מקורות עיקריים לפרק: שמן דגים

1. Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:619-34.
2. Neubronner J, Schuchardt JP, Kressel G, Merkel M, von Schacky C, Hahn A. Enhanced increase of omega-3 index in response to long-term n-3 fatty acid supplementation from triacylglycerides versus ethyl esters. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:247-254.
3. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
4. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB et al. Plasma phospholipid long-chain - 3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:515-25.
5. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
6. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-1033.
7. ASCEND Study Collaborative Group. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540–50.
8. Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. Large CVOT of ω -3 FA with and without vitamin D in primary prevention of ASCVD no significance in reduction of primary endpoint in the active treatment arm compared with placebo. *N Engl J Med* 2019;380:23–32.
9. Penny Kris-Etherton Robert H, Eckel Barbara V. Howard, Sachiko St. JeorTerry L. Bazzarre. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease and for the Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association. *Lancet* 1989 30;2:757-61.
10. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):225-234.
11. Herz. Verboom CN. Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial. Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction 2006;31 Suppl 3:49-59.
12. Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 9:368:1800-8.
13. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. *JAMA Cardiol* 2018 ;3:225-234.
14. Bowen KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18:69.
15. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047.
16. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
18. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 2014;27:885.
19. Goldbourt U, Eilat Adar S. Omega-3 and CHD Risk. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17e. 2008.<http://www.accessmedicine.com/updatesContent.aspx?aid=1001275>.
20. Yosefy C, Viskoper JR, Varon D, et al. Repeated fasting and refeeding with concomitant 20:5, n-3 EPA supplementation. A novel approach for rapid fatty acid exchange and its effect on blood pressure, plasma lipids and primary hemostasis. *J Hum Hypertens* 1996;10:135-9.
21. Wang Q, Liang X, Wang L et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:536-43.

22. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse J.M, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: Do they really work? *Eur Heart J* 2012;33:436-443.
23. Harris WS, Deepti B. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Current Opinion in Lipidology* 2006;17:387-393.
24. Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189:19-30.
25. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol* 2007;=19:35C- 43C.
26. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106: 2747-2757.
27. Mori TA. Dietary n-3 PUFA and CVD: a review of the evidence. *Proceedings of the Nutrition Society* 2014;73:57-64.
28. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002;41:457-500.
29. Jackowski SA, Alvi AZ, Mirajkar A et al. Oxidation levels of North American over-the counter n-3 (omega-3) supplements and the influence of supplement formulation and delivery form on evaluating oxidative safety. *J Nutr Sci* 2015;4:e30.
30. Adam Ismail A, Bannenberg G, Rice HB, Schutt E, MacKay D. Oxidation in EPA- and DHA-rich oils: an overview. *Lipid Technology* 2016;28:3;55-59.

ז. פיטוסטרולים

הגדרה

סטרוולים צמחיים מהווים מרכיב מבני חשוב בממברנות צמחים. הם נמצאים ברמות מזעריות במספר צמחים וברמות גבוהות יותר במספר סוגי דגנים, ומשמשים לייצוב הרובד הפוספוליפיד בממברנות התא הצמחי בדומה לכולסטרול בממברנות התא מן החי. למרות דימיונם לכולסטרול, הפיטוסטרולים אינם מיוצרים על ידי תאי גוף האדם, אינם נספגים מהמעי לדם (למעט בחולים עם סיטוסטרולמיה-מחלה גנטית נדירה המאופיינת על ידי ספיגה מוגברת של פיטוסטרולים). הפיטוסטרולים הידועים ביותר הם סיטוסטרול (sitosterol), קמפסטרול (campesterol) וסטיגמסטרול (stigmasterol). הסטרולים המשווקים כתוספים, מקורם בשמן סויה או שמן עץ האורן והם מוספים כסטרול-אסטריום. באמצעות הדרוגנציה כימית ניתן להפוך סטרולים לסטנולים: סיטוסטנול (sitostanol) וקמפסטנול (campestanol), שאחרי אסטרופיקציה יהפכו לאסטריום של סטנול. מאחר ואסטריום של סטנולים/סטרוולים הם הידרופוביים, מקובל היה להוסיפם לממרחים שומניים, אם כי לא רק להם⁽¹⁾. בארץ משווקים הפיטוסטרולים כתוסף ליוגורט או בכמוסות.

מחקרי תצפית

צריכת פיטוסטרולים במזון בכמות ממוצעת של 296 (83-966) מ"ג/יום הייתה קשורה לרמת LDL-C נמוכה יותר, אך לא נמצא קשר עם סיכון פחות למחלה קרדיוואסקולרית⁽²⁾.

מחקרי התערבות

לא מצאנו מחקרי התערבות עם תוצאים קליניים של תחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית. במטה-אנליזה השוואתית של 14 מחקרים מבוקרים אקראיים ב-531 אנשים נמצא, שמינון של 0.6 עד 2.5 גרם ליום סטרול אסטריום או סטנול אסטריום תורם, באופן דומה, להורדת רמות LDL-C⁽³⁾. במטה-אנליזה אחרת של 114 מחקרים מבוקרים אקראיים, נמצא קשר מנה-תגובה עם הפחתת רמות LDL-C לסטנולים (2.7-3.3 ג'ר/יום) אך לא לסטרולים (2 גר'יום ומעלה). סטנולים, במינון של 2.7-3.3 גרם ליום הכפילו את ההפחתה ברמות LDL-C בהשוואה למינון 2 גרם סטנולים ליום (ב-9.1% בממוצע בקבוצת הסטרולים לעומת 17.3% בממוצע בקבוצת הסטנולים)⁽⁴⁾ עם זאת, השימוש בסטרולים או סטנולים במינון גבוה (מעל 3 גרם ליום) דורש מחקר נוסף^(5,6). בעבודה אקראית מבוקרת, מתן 2 גרם ביום סטנולים בממרח תרם להורדה ממוצעת של 16% ב-LDL-C כאשר במקביל, דיאטה ים תיכונית הצליחה להוריד את ה-LDL-C ב-9% בממוצע. רמת CRP ירדה בקבוצה שטופלה בסטנולים ב-17%⁽⁷⁾. הפחתה ברמות כולסטרול וברמות LDL-C נצפתה במתן פיטוסטרולים באופנים שונים: הן בממרח מועשר, שמן, יוגורט והן כתוספי תזונה בכמוסות⁽⁸⁻¹²⁾ וכן באוכלוסיות שונות: מבוגרים בריאים וחולי לב⁽¹³⁻¹⁴⁾, חולי סוכרת⁽¹⁵⁾ וילדים⁽¹⁶⁾. תוספת סטרולים לטיפול בסטטינים הפחיתה ב-10% יותר את רמות הכולסטרול בהשוואה לסטטינים בלבד⁽¹⁷⁾. תוספת של ממרח עם 2 גרם סטרולים בממוצע ($p < 0.01$) בהשוואה לקבוצה המקבילה שקיבלה 10 מ"ג אזטימיב בה ירדו רמות ה-LDL-C ב-19.1% בממוצע ($p < 0.06$)⁽¹⁸⁾.

מנגנונים אפשריים

עקב הדמיון במבנה הביוכימי לכולסטרול, סטרולים מעכבים את ספיגת הכולסטרול במעי באופן תחרותי ועל ידי כך, מפחיתים את רמת ה-LDL-C בדם⁽¹⁹⁾. סטנולים משפרים גם את הנוקשות העורקית ואת התפקוד האנדותרליאל⁽²⁰⁾.

בטיחות השימוש בפיטוסטרולים

מכיוון שספיגתם במעי האדם הינה זניחה בדרך כלל, הסיכון שהסטרוולים בעצמם ישרו טרשת עורקים הינו קטן ביותר,

למעט בחולים עם סיטוסטרולמיה בהם קיימת התוויית-נגד לשימוש בסטרולים⁽²¹⁾.

אחת הסכנות באכילת סטנולים/סטרוולים הינה פגיעה בספיגת ויטמינים מסיסי שומן, למרות, שלא כל המחקרים הראו השפעה כזו⁽²²⁻²³⁾. הירידה ברמות קרוטנואידים בפלסמה ניתנת לאיזון על ידי צריכת ירקות ופירות. צריכת 5 מנות ירקות ופירות, שאחת מהן לפחות היא גזר, תפוח אדמה מתוק, דלעת, עגבנייה, משמש, תרד או ברוקולי, מנעה את הירידה ברמות קרוטנואידים, במקביל להפחתה המקובלת ברמות הכולסטרול באמצעות ממרח עשיר בפיטוסטרולים⁽²⁴⁾.

מינון ותיזמון

ההמלצה היום עומדת על 1.5-2.5 גרם ליום בתוך ממרחים, יוגורטים וגלידות מועשרים בסטרולים או סטנולים או כתוסף מזון עצמאי. נשאים קשיחים כמו ממרחים ומרגרינות יעילים יותר בהורדת רמת הכולסטרול מאשר נשאים נוזליים כגון: חלב ומיצים. כדי למקסם את ההשפעה ההיפוכולסטרולמית של פיטוסטרולים מומלץ, לצרוך אותם עם הארוחה העיקרית בצהריים או בערב ושהארוחה תכיל בין 6 ל-10 גר' שומן⁽²⁵⁾.

רמת הונחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	IIb	ניתן לשקול, שילוב של 1.5-2.5 גר'/יום פיטוסטרולים/פיטוסטנולים עם הארוחה העיקרית, במסגרת הטיפול בהיפרכולסטרולמיה מתונה. הטיפול עשוי להפחית את רמות ה-LDL-C ב-10%-15% אך השפעתו על הסיכון הקרדיוואסקולרי טרם נבדקה
A	I	לאנשים הנוטלים תוספי פיטוסטרולים מומלץ לאכול 5 ירקות ופירות ליום

מבואות עיקריים לפרק: פיטוסטרולים

1. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002 ;41:457-500.
2. Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA, Sioen I, Dalmeijer GW, Zock PL, Beulens JW. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-the Netherlands (EPIC-NL) population. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 1067-75.
3. Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2010;110:719-26.
4. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9-28.
5. Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis* 2012 ;11:140.
6. Maki KC, Rains TM. Hypocholesterolemic effects of plant sterols and stanols: Do the dose-response curves diverge? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011 ;85:5-6.
7. Athyros VG, Kakafika AI, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Peletidou A, Vosikis C, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effect of a plant stanol ester-containing spread, placebo spread, or Mediterranean diet on estimated cardiovascular risk and lipid, inflammatory and haemostatic factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 ;21:213-21.
8. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA. Continuous Dose-Response Relationship of the LDL-Cholesterol-Lowering Effect of Phytosterol Intake. *J Nutr* 2009;139: 271–84.
9. Maki KC, Lawless AL, Reeves MS, Kelley KM, Dicklin MR, Jenks BH, Shneyvas E, Brooks JR. Lipid effects of a dietary supplement softgel capsule containing plant sterols/stanols in primary hypercholesterolemia. *Nutrition* 2013 ;29:96-100.
10. Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2013 ;113:1494-503.
11. Buyuktuncer Z, Fisuno Lu M, Guven GS, Unal S, Besler HT. The cholesterol lowering efficacy of plant stanol ester yoghurt in a Turkish population: a double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis* 2013 ;12:91.
12. McKenney JM, Jenks BH, Shneyvas E, Brooks JR, Shenoy SF, Cook CM, Maki KC. A Softgel Dietary Supplement Containing Esterified Plant Sterols and Stanols Improves the Blood Lipid Profile of Adults with Primary Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Replication Study. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114:244-9.
13. Homma Y, Ikeda I, Ishikawa T, Tateno M, Sugano M, Nakamura H. Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2003;19:369-74.
14. Nestel P, Cehun M, Pomeroy S, Abbey M, Weldon G. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters and non-esterified stanols in margarine, butter and low-fat foods. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:1084-90.
15. Lee YM, Haastert B, Scherbaum W, Hauner H. A phytosterol-enriched spread improves the lipid profile of subjects with type 2 diabetes mellitus—a randomized controlled trial under free-living conditions. *Eur J Nutr* 2003;42:111-7.
16. Williams CL, Bollella MC, Strobino BA, Boccia L, Campanaro L. Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J Am Coll Nutr* 1999;18:572-81.
17. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000 ;86:46-52.
18. Gomes GB, Zazula AD, Shigueoka LS, Fedato RA, da Costa AB, Guarita-Souza LC, Baena CP, Olandoski M, Faria-Neto JR. A Randomized Open-Label Trial to Assess the Effect of Plant Sterols Associated with Ezetimibe in Low-Density Lipoprotein Levels in Patients with Coronary Artery Disease on Statin Therapy. *J Med Food* 2017 ;20:30-36.
19. Child P, Kuksis A. Investigation of the role of micellar phospholipid in the preferential uptake of cholesterol over sitosterol by dispersed rat jejunal villus cells. *Biochem Cell Biol* 1986;64:847–53.
20. Gylling H, Halonen J, Lindholm H, Konttinen J, Simonen P, Nissinen MJ, Savolainen A, Talvi A, Hallikainen M. The effects of plant stanol ester consumption on arterial stiffness and endothelial function in adults: a randomised controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2013 ;13:50.

21. Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:141-9.
22. Homma Y, Ikeda I, Ishikawa T, Tateno M, Sugano M, Nakamura H. Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2003;19:369-74.
23. Nestel P, Cehun M, Pomeroy S, Abbey M, Weldon G. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters and non-esterified stanols in margarine, butter and low-fat foods. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:1084-90.
24. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002;75: 79-86.
25. Elke A. Trautwein,* Mario A. Vermeer, Harry Hiemstra, and Rouyanne T. Ras. LDL-Cholesterol Lowering of Plant Sterols and Stanols—Which Factors Influence Their Efficacy?. *Nutrients.* 2018; 10: 1262.

ח. קואנזים Q10

הגדרה

קואנזים Q10, (CoQ10, ubiquinone) הינו חומר מסיס שומן דמוי ויטמין K המיוצר בגוף החי ומצוי בממברנות של כל התאים. רובו מצוי בדם כ-Ubiquinol ונישא על ידי ליפופרוטאינים מסוג LDL^(1,2). CoQ10 מתפקד כנשא של אלקטרונים בשרשרת הנשימה, חיוני לתהליך ייצור ATP במיטוכונדריה, ותורם לפעילות התקינה של הליזוזומים. הוא מוכר כנוגד חמצון ליפופילי יעיל, המגן על ה-LDL מחמצון, מייצב את תעלות הסידן הלבביות⁽³⁾, ממברנות פלסמתיות ותוך תאיות^(4,5), מאפשר רגנרציה של ויטמין E ושל ויטמין C ומשתתף ב-Apoptosis^(3,6,7) וברגולציה של גנים^(5,8). לאחרונה, התגלה גם כבעל פעילות נוגדת דלקת במסלולים שונים^(4,9,10,11). CoQ10 מיוצר בתאים בנתיב מטאבולי זהה לנתיב ייצור הכולסטרול וכמוהו תלוי בפעילות האנזים hydroxymethylglutaryl (HMG)-CoA reductase^(1,2).

מקורות תזונתיים מגוונים תורמים כ-25% לרמת CoQ10 בפלסמה, בשר ודגים הם העשירים ביותר. לא קיימות המלצות לנטילה יומית (DRI), אך נראה, שצריכה יומית של 3-5 מ"ג היא מספקת באנשים בריאים בעלי יכולת ייצור עצמי תקינה^(4,5,12-14). רמת CoQ10 בדם משקפת, בעיקר, צריכה של CoQ10 ממקורות חיצוניים, ואילו הרמה ברקמות משקפת את הייצור והפירוק האנדוגניים^(4,12,13).

רמת CoQ10 בדם וברקמות מסוימות יורדת עם העלייה בגיל, אך לא ברור האם הירידה מייצרת מצב של חסר. רמת CoQ10 בדם יורדת גם בחסר של ויטמין B₆ ובהשפעת תרופות, ביניהן סטטינים^(4,14-17). נכון להיום, לא הוכחה המשמעות הקלינית של הירידה ברמות ה-CoQ10 בדם, אך נמצאה הקבלה בין רמות CoQ10 נמוכות בלב לבין רמת החומרה של אי ספיקת לב כמו גם, שיפור בכושר ההתכווצות של הלב לאחר טיפול ב-CoQ10^(2,4,8,15,16).

מחקרי התערבות

CoQ10 כטיפול נלווה לטיפול פרמקולוגי מקובל בחולי אי ספיקת לב

במחקר בקרב 641 משתתפים ניטל מינון של 2 מ"ג/ק"ג למשך שנה על ידי חולים עם אי ספיקת לב בדרגת חומרה NYHA III,IV⁽¹⁸⁾. הטיפול הביא להפחתת תמותה ב-2% ולירידה משמעותית בהיארעות בצקת ריאות (20 חולים מול 51) אסטמה קרדיאלית (97 מול 198) ואשפוזים חוזרים (73 מול 118) בהשוואה לקבוצת הביקורת.

ה-Q-SYMBIO Study הוא מחקר קליני רב מרכזי, שכלל 420 חולי אי ספיקת לב בדרגות חומרה קלה עד בינונית (NYHA III or IV) ו-מקטע פליטה של חדר שמאל ממוצע 31%). קבוצת ההתערבות טופלה במשך שנתיים ב-300 מ"ג CoQ10 ליום בנוסף לטיפול תרופתי מקובל. בקבוצת ההתערבות חל שיפור משמעותי בחומרת המחלה, בסך תמותה (10% מול 18%), בתמותה קרדיוואסקולרית (9% לעומת 16% בהתאמה), במספר האשפוזים עקב אי ספיקת לב ובהיארעות קרדיאלית (14% מול 25%)⁽¹⁹⁻²¹⁾.

בסקירות ומטה אנליזות שפורסמו^(3,22-27) נצפתה עלייה ברמות CoQ10, שיפור בחומרת אי ספיקת לב והפרעות קצב אצל מטופלים שקבלו CoQ10 כנלווה לטיפול תרופתי מקובל.

מטה-אנליזה נוספת שכללה 14 מחקרי התערבות כפולי סמיות בהם נכללו 2149 חולי אי ספיקת לב פורסמה בשנת 2017⁽²⁸⁾.

מינונים יומיים של 30 עד 300 מ"ג CoQ10 הניבו הפחתה של 39% בתמותה (7 מחקרים, 95%CI 0.50-0.95, RR 0.69) ושיפור ביכולת האימון (4 מחקרים). בקבוצת ההתערבות לא נמצאו השפעות על מקטע הפליטה של חדר שמאל (9 מחקרים) ועל דרוג ה-NYHA בהשוואה לקבוצת הביקורת.

גם בנייתו 7 סקירות של 71 מחקרים (ללא מטה-אנליזה) שפורסם בשנת 2018⁽²⁹⁾, וכלל 4688 משתתפים שקבלו תוסף למשך 3 חודשים לפחות, נצפה שיפור בתפוקת הלב, שיפור האינדקס הקרדיאלי, שיפור בדרוג NYHA ושיפור הישרדות, תוצאות שחזרו על עצמן בעוד מחקרים בהם הוסיפו ב-CoQ10 200 mg/day (בתוספת Selenium 100mcg/day) למשך 4 שנים ומעקב 12 שנים אחרי הפסקת התיסוף⁽³⁰⁻³¹⁾.

CoQ10 למניעה ולטיפול ב"ד

במספר מחקרי התערבות ומטה-אנליזות של מחקרי התערבות, לא נמצאה השפעה משמעותית של טיפול ב-CoQ10 על יתר לחץ דם⁽³²⁻³⁶⁾.

CoQ10 להיפוך מיופתיות מושרות סטטינים

1%-30% מהמטופלים בסטטינים מפתחים תסמיני שרירים (Statin-associated muscle symptoms (SAMS) בדרגות חומרה שונות - חולשה, עייפות, כאבי שרירים ועד Rhabdomyolysis. הפגיעה בשרירים מלווה לעיתים בעלייה ברמות Creatine kinase (CK)^(2,37-43).

המנגנון של מיופתיה מושרית סטטינים אינו ברור, אך אחד מהמנגנונים האפשריים הוא הפרעה בתפקוד של המיטוכונדריה הנובעת מירידה בכמות ה-CoQ10 בדם ובתוך השרירים. באנשים המטופלים בסטטינים קיימת ירידה בדם, בשריר הלב ובשרירי השלד של 16%-54% ברמת CoQ10, אך החשיבות של ממצא זה אינה ברורה⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾.

מחקרי תצפית

אצל מאובחני מיאלגיה מושרית סטטינים נמצאו רמות של CoQ10 בפלסמה הנמוכות ב-3-4 סטיות תקן מהנורמה. נמצא קשר ישיר, בין מידת הירידה ברמות CoQ10 ועלייה ברמות CK בפלסמה לבין הליפופיליות ומינון הסטטין. כך סטטינים ליפופיליים כמו אטורבסטטין הורידו יותר רמות CoQ10 בסרום והעלו יותר רמות CK בעוד, שסטטינים הדרופיליים כדוגמת פרבסטטין, רוזובסטטין נמצאו כבעלי פוטנציאל נמוך יותר להוריד רמות CoQ10 ולהעלות רמות CK בפלסמה⁽⁴⁸⁾. לאחרונה, נמצא שפולימורפיזם בגן Coenzyme Q2 קשור למיופתיות מושרות סטטינים⁽⁵⁰⁾.

מחקרי התערבות

נטילת CoQ10 מעלה את רמתו בדם^(2,9,27,39,46,51-55) ויש עדויות גם לעלייה ברמה ברקמות לאחר נטילה כרונית⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾. בחלק מהמחקרים^(54,58-60) אך לא בכלם^(9,46,49,56,62), נמצאה השפעה מיטיבה של תוסף CoQ10 על כאבי שרירים.

במטה-אנליזה⁽²⁾ שכללה את כל המחקרים המבוקרים האיכותיים מ-1987 עד מאי 2014 (6 מחקרים) נכללו 302 משתתפים שקבלו מינוני CoQ10 יומיים של 100-400 מ"ג למשך 30-120 ימים. טיפול ב-CoQ10 לא השפיע מהותית על רמות CK בפלסמה וההשפעה על כאבי השרירים נמצאה רק ב-2 מתוך 5 המחקרים שבהם דווח מדד זה.

במטה-אנליזה משנת 2018, שכללה 12 מחקרים התערבותיים בהם השתתפו 575 חולים, תוספת CoQ10 במינונים יומיים של 100-600 מ"ג למשך 30 עד 90 ימים הקלה על כל סוגי ה-SAMS. ללא ירידה ברמות CK בפלסמה⁽⁴⁵⁾. תוצאות אלה נתמכו גם על ידי מחקר איטלקי קטן בן 60 מטופלים⁽⁵¹⁾, שהתפרסם בשנת 2019 ובו הושוו תיסוף יומי של 100 מ"ג CoQ10 יחד עם הפחתת מינון הסטטין ב-50% בהשוואה להפחתת מינון סטטין בלבד. מדדי הכאב (VAS Score) הממוצע לאחר 3 חודשי התערבות היו נמוכים יותר ממדדי הבסיס רק בקבוצת ההתערבות יחד עם הטבה בכאבי השרירים בקרב 46.6% ממשותפי קבוצת ההתערבות מול 6.6% בלבד בקבוצת הסטטין במינון מופחת. במחקר זה, הירידה במדדי הכאב ובסרגל המיאלגיה לוותה בירידה ברמות CK בפלסמה בקבוצת ההתערבות.

בניגוד לתוצאות אלה, במטה-אנליזה משנת 2020, נסקרו 7 מחקרי התערבות מבוקרים עם 321 משתתפים שסבלו ממיאלגיה. טיפול ב-CoQ10 במינון 100-300 מ"ג (במחקר אחד 600 מ"ג) למשך 30 ימים, לא שיפר את תסמיני

המיאלגיה ולא הפחית את הסיכוי להמשך טיפול בסטטין (RR 0.99; 95%CI 0.81-1.20)⁽⁶¹⁾. חשוב להדגיש, שמטה-אנליזה זו לא כללה מחקרים שהתפרסמו משנת 2017 ועד היום.

לסיכום, נראה שנדרשים מחקרים מבוקרים נוספים המבוססים על ההגדרה החדשה של מדדים קליניים למיופתיה מושרית סטטינים^(62,63) כדי לקבל תוצאות יותר חד משמעיות, שיאפשרו להציע לכל הסובלים מ-SAMS טיפול ב-CoQ10.

בטיחות

ל-CoQ10 פרופיל בטיחותי טוב עם מיעוט תופעות לוואי במינונים עד 1200 מ"ג למשך עד 16 חודשים ובמינונים של 600 מ"ג עד 30 חודשים⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ מינון יומי של 2700 מ"ג נמצא נסבל בנטילה לאורך 99 חודשים⁽⁶⁷⁾.

זמינות: CoQ10 והצורה המחוזרת ubiquinol, משווקים בארץ ובעולם כתוסף תזונה, להוציא יפן, שם רשום כתרופת מרשם לטיפול במחלות קרדיוואסקולאריות ובאי ספיקת לב. על המדפים קיימות צורות מינון ופורמולציות שונות. **חשוב לוודא את האיכות הבלתי מתפשרת של התוסף הניטל.**

המלצות נטילה

בהיותו חומר ליפופילי^(1,2) עדיף ליטול CoQ10 עם מזון ובמיוחד מזון שומני. מחקרים פרמקוקינטיים הראו עדיפות לנטילת מספר מנות מחולקות על פני היממה בהשוואה, לנטילת מנה חד יומית וכן, שיפרו פרופיל תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות של מינונים יומיים הגבוהים מ-200 מ"ג⁽⁶⁸⁾. לא מומלץ, ליטול בלילה כי יש לו השפעה מעוררת.

רמת ההוכחה	חוזק ההמלצה	המלצות הועדה
A	III	לא ניתן להמליץ על נטילת תוסף CoQ10 למניעה ולטיפול ביל"ד או במחלות קרדיוואסקולריות
B	IIa	בחולי אי ספיקת לב ובמיוחד לאלו הסובלים מתסמיני המחלה ומריבוי אשפוזים (לחולים בדרגות III,IV NYHA) רצוי לשקול, תוספת טיפול ב-CoQ10 איכותי, במינון יומי של 300 מ"ג (במנות מחולקות עם אוכל ולא בלילה)

מקורות עיקריים לפרק: CoQ10

1. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:591-598.
2. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Glasser SP, Lip GY, Dragan S, Mikhailidis DP; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:24-34.
3. Madmani ME, Solaiman AY, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrouy Y, Essali A, Kadro W. Coenzyme Q10 for heart failure *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ;2 :CD008684.
4. Barcelos IP, Haas RH. CoQ10 and Aging. *Biology* 2019;8:28.
5. Gutierrez-Mariscal F.M., Yubero-Serrano E.M., Villalba J.M., Lopez-Miranda J. Coenzyme Q10: From bench to clinic in aging diseases, a translational review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019 ;59: 2240- 2257.
6. Crane FL. Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion.* 2007;7(suppl):S2-S7.
7. Nohl H, Gille L. The role of coenzyme Q in lysosomes. In: Kagan VEQ, PJ. (ed). *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease.* Boca Raton: CRC Press; 2001:99-106.
8. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, Fernández Vega A, de la Mata M, Delgado Pavón A, de Miguel M, Pérez Calero C, Villanueva Paz M, Cotán D, Sánchez-Alcázar JA. Coenzyme Q10 Therapy *Mol Syndromol* 2014;5:187–197.
9. Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14:164-174.
10. Mazidi M, Kengne AP, Banach M. Effects of coenzyme Q10 supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2018;128:130-136.
11. Fan L, Feng Y., Chen G.C., Qin L.Q., Fu C.L., Chen L.H. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res* 2017;119:128–136.
12. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, Vega AF, de la Mata M, Pavon AD, Alcocer-Gomez E, Calero CP, Paz MV, Alanis M, de Laveria I, Cotan D, Sanchez-Alcazar JA. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosc* 2014 19:619-33.
13. Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: Current state of the problem. *Curr Cardiol Rev*2018;14:164–174.
14. Hernandez-Camacho JD, Bernier M, Lopez-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol* 2018;9:44
15. Díaz-Casado ME, Quiles JL, Barriocanal-Casado E, González-García P, Battino M, López LC, Varela-López A. The Paradox of Coenzyme Q10 in Aging. *Nutrients.* 2019; 11: 2221.
16. Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002639.
17. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2231-2237.
18. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig.* 1993;71:S134-6.
19. Mortensen SA, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP, Rosenfeldt F, The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure. Results from the Q-SYMBIO study. *Eur Heart J* 2013;15:S1- S20.
20. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail.* 2014;2:641-649.
21. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol J.* 2019;26:147-156.
22. Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Aspects Med.* 1997;18:S159-S168.
23. Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, White CM. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:464-472.
24. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion* 2007;7:S154-S167.

25. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure. *Biofactors* 2003;18:91–100.
26. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 268-275.
27. Trongtorsak A., Kongnatthasate K., Susantitaphong P., Kittipibul V., Ariyachaipanich A. Effect of coenzyme q10 on left ventricular remodeling and mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;11:707.
28. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:196.
29. Jafari M, Mousavi SM, Asgharzadeh A, Yazdani N. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure: A systematic review of systematic reviews. *Indian Heart J.* 2018;70 Suppl 1:S111-S117.
30. Johansson P, Dahlstrom O, Dahlstrom U, Alehagen U. Improved health-related quality of life, and more days out of hospital with supplementation with selenium and coenzyme Q10 combined. Results from a double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Nutr Health Aging* 2015;19:870-877.
31. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS One.* 2018;13:e0193120.
32. Ho MJ, Li EC, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD007435.
33. Ho MJ, Bellusci A, Wright JM Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007435.
34. Tabrizi R, Akbari M, Sharifi N, Lankarani K B, Moosazadeh M, Kolahdooz F, Taghizadeh M, Asemi Z. The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Blood Pressures Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25:41-50.
35. מג"ר רונית מינקוב, קו אנטים קיו 10 למניעה ולטיפול במחלות קרדיווסקולריות וביתר לחץ דם? מדור רוקחות טבעית - הקפסולה - גליון 09/2011 - מחלות לב
36. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to coenzyme Q10 maintenance of normal blood pressure (ID 1509, 1721, 1911) *EFSA Journal* 2010;8:1793-1820.
37. Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS. Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutr Rev* 2013;71: 180–188.
38. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipid.* 2014;8:S58-S71.
39. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed Statin Myopathy. *Atherosclerosis.* 2015;238:329-35.
40. Zaleski AL, Taylor BA, Thompson PD. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms-A Good Idea, but.... *Adv Nutr.* 2018;9:519S-523S.
41. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012;6:208–15.
42. Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23: 871–5.
43. Arenas-Jal M, Suñé-Negre J, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19:574–594.
44. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015 1;36:(1012-22.
45. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:(e009835.
46. Bogsrud MP, Langslet G, Ose L, Arnesen KE, Sm Stuen MC, Malt UF, Woldseth B, Retterstøl K. No effect of combined coenzyme Q10 and selenium supplementation on atorvastatin-induced myopathy. *Scand Cardiovasc J* 2013;47:80-7.

47. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:2231–2237.
48. Suárez-Rivero JM, Pastor-Maldonado CJ, de la Mata M, Villanueva-Paz M, Povea-Cabello S, Álvarez-Córdoba M, Villalón-García I, Suárez-Carrillo A, Talaverón-Rey M, Munuera M, Sánchez-Alcázar JA. Atherosclerosis and Coenzyme Q10. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5195.
49. Rott, D, Leibowitz D, Goldenberg I, Klempfner R.. Effect Of Coenzyme Q 10 Supplementation On Statin-induced Myalgia, A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study. *Journal of Preventive Medicine And Care.* 2016 :16-22.
50. Villa L, Lerario A, Calloni S, Peverelli L, Matinato C, DE Liso F, Ceriotti F, Tironi R, Sciacco M, Moggio M, Triulzi F, Cinnante C. Immune-mediated necrotizing myopathy due to statins exposure. *Acta Myol* 2018 37:257-262.
51. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3647-3655.
52. מג"ר רונית מינקוב, "מה חדש? עדכונים למידע על קו אנזים קיו 10 למניעה ולטיפול במחלות קרדיווסקולריות" - הקפסולה - גיליון מחלות לב מדור רוקחות טבעית 06/2014 ע' 36
53. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007;99:1409-1412.
54. Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, Kawashiri MA, Katsuda S, Inazu A, Koizumi J.Hokuriku Lipid Research Group. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: A randomized double-blind study. *Atherosclerosis* 2007;195:e182-e189.
55. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, Frampton CM, George PM, Scott RS Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol.* 2007;100:1400-1403.
56. Ogasahara S., Engel A.G., Frens D., Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989;86:2379–2382.
57. Miles M.V. The uptake and distribution of coenzyme Q10. *Mitochondrion.* 2007;7:S72–S77.
58. Fedacko J, Pella D, Fedackova P, Hänninen O, Tuomainen P, Jarcuska P, Lopuchovsky T, Jedlickova L, Merkovska L, Littarru GP. Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy treatment.*Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2012; 91:165-170.
59. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Sabovič M Coenzyme Q10 Supplementation Decreases Statin-Related Mild-to-Moderate Muscle Symptoms: A Randomized Clinical Study. *Med Sci Monit.* 2014;20:2183-8.
60. Littlefield N, Beckstrand RL, Luthy K E. Statins' effect on plasma levels of coenzyme Q10 and improvement in myopathy with supplementation. *J Am Assoc Nurse Pract* 2014;26, 85–90.
61. Kennedy C, Köller Y, Surkova E. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2020;299:1-8.
62. Rosenson, R. S., Miller, K., Bayliss, M., Sanchez, R. J., Baccara-Dinet, M. T., Chibedi-De-Roche, D., Taylor, B., Khan, I., Manvelian, G., White, M., Jacobson, T. A. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31: 179–186.
63. Taylor BA, Sanchez RJ, Jacobson TA, Chibedi-De-Roche D, Manvelian G, Baccara-Dinet MT, Khan I, Rosenson RS Application of the Statin-Associated Muscle Symptoms-Clinical Index to a Randomized Trial on Statin Myopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1680.
64. Reinhart KM1, Woods JA Strategies to preserve the use of statins in patients with previous muscular adverse effects. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:291-300.
65. Awad K, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, Moriarty P, Lip GYH, Muntner P, Catapano AL, Pencina MJ, Rosenson RS, Rysz J, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Efficacy and Safety of Alternate-Day Versus Daily Dosing of Statins: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:419-431.
66. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;45:282-288.
67. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001;57:397-404.
68. Rudnicki SA, Rezanian K, Sufit R, Pestronk A, Novella SP, Heiman-Patterson T, Kasarskis EJ, Pioro EP, Montes J, Arbing R, Vecchio D, Barsdorf A, Mitsumoto H, Levin B; QALS Study Group. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann Neurol* 2009;66:235-244.

ט. אורז שמרים אדום (RYS) Red Yeast Rice

הגדרה

אורז שמרים אדום (Red Yeast Rice), הוא אורז שעבר תהליך התססה ע"י השמר *Monascus purpureus* ושמרים נוספים. צבעו האדום, הוא תוצר לוואי של תהליך התססה. לאבקה המופקת מטחינה של האורז קיימים שימושים רבים ברפואה המסורתית בארצות המזרח הרחוק. החומר הפעיל העיקרי שבאורז הוא המונאקולין K (monacolin K) המוכר גם בשמות Lovastatin, mevinolin^(1,2).

עד היום זהו 14 סוגי מונאקולינים שונים, הקיימים ב-RYS, ולפחות לחלקם ידועה פעילות ביולוגית דומה לזו של מונאקולין K⁽³⁾. בשנת 2011 ה- European Food Safety Authority (EFSA) הצהירו על קיומו של קשר סיבתי בין צריכה של 10 מ"ג/יום של מונאקולין K מתוסף RYS ובין ירידה ברמות LDL-C בדם⁽⁴⁾.

מחקרים התערבותיים

במטה-אנליזה שהתייחסה, ליעילות טיפול ב-1200 מ"ג/יום RYS בחולים עם היפרכולסטרולמיה גבולית והיסטוריה של אוטם בשריר הלב נמצא, שיפור מובהק בדיסליפידמיה ב-7 מחקרים שכללו 10,699 חולים. לאחר מעקב ממוצע של ארבע שנים, נמצאה ירידה מובהקת ברמות LDL-C (במ"ג/ד"ל) (WMD = -21, 95%CI -24- -17), ברמות הטריגליצרידים (מ"ג/ד"ל) (WMD = -25, 95%CI -34- -15), ברמות הכולסטרול (מ"ג/ד"ל) (WMD = -26, 95%CI -32- -22), בסיכון לארוע נוסף של אוטם בשריר הלב (RR 0.42; 95% CI 0.34-0.52) או דום לב (RR 0.71; 95%CI 0.53-0.94) ועם עלייה ברמות HDL-C (מ"ג/ד"ל) (WMD = 2.7, 95%CI 1.2- 4.2)⁽⁵⁾.

במטה-אנליזה, שהתבססה על 20 מחקרים התערבותיים נבדקה יעילות התוסף RYS לעומת טיפול בסטטינים⁽⁶⁾. תוצאות הניתוח הראו, שהשימוש בתוסף לווה בירידה מובהקת ברמות ה-LDL-C (mg/dL) לעומת פלסבו (WMD=-18.02 (95%CI -21.62- -14.41) ירידה שלא נבדלה מזו של טיפול בסטטינים (WMD=-0.60 (95%CI -5.41- -7.21).

תוצאות דומות התקבלו מסקירה של 10 מחקרים התערבותיים, שבדקו את יעילות התוסף לעומת טיפול בסטטינים. מסקנות החוקרים היו: שבקרב 905 חולים עם דיסליפידמיה, יעילות התוסף אינה נבדלת סטטיסטית מהטיפול בסטטינים באשר לתוצאים שנבדקו⁽⁷⁾.

מנגנון פעילות

RYS מכיל מונאקולינים, להם פעילות מעכבת האנזים HMG-CoA reductase במנגנון דומה לסטטינים, ויעילות התוסף מושפעת בעיקר מריכוזם^(4,8). כמות המונאקולינים באורז תלויה בסוג השמר ובתנאי התססה⁽²⁾.

אתיקה ובטיחות

תופעות לוואי שיוחסו לשימוש בתוסף RYS, תוארו בעיקר בהקשר לכאבי שרירים. במטה-אנליזה של 53 מחקרים התערבותיים שבחנו את השפעות מונאקולין K על רמות הלידיפידים בדם, נמצא כי שימוש במונאקולין K לא היה קשור בכאבי שרירים באופן מובהק ביחס לקבוצת הביקורת (פלסבו או סטטינים) (OR 0.94; 95% CI 0.53,1.65). יתרה מכך, שימוש בתוסף, נמצא קשור נמוך יותר לתופעות לוואי אחרות (OR 0.59; 95%CI 0.50, 0.69) ואירועים חריגים (OR 0.54; 95%CI 0.46, 0.64). מסקנות החוקרים הן, ששימוש בתוסף הוא בטוח ובעל סבילות גבוהה בקרב חולים עם היפרליפידמיה קלה עד בינונית⁽⁹⁾. מנגד, בסקירת נתונים שנערכה ב-FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) וה- Center for Food Safety and Applied Nutrition Adverse Event Reporting System (CAERS), הודגם קשר בין שימוש בתוסף שמעלה את הסיכון להפרעות כבדות (OR 13.71; 95%CI 5.44-34.57) ולמיופאטיה/בדמיליזיס (OR 8.44; 95%CI 5.44-13.1)⁽¹⁰⁾.

בתהליך תסיסת האורז להפקת RYR נוצר מטאבוליט נוסף בשם Citrinin במקביל למונאקולין K. החומר נמצא רעיל, מוטגני וקרצינוגני בחיות, ומוכר כעלול לפגוע בתפקוד הכליות, ולעודד תהליכים סרטניים כבדיים בבני אדם^(3,11). כמות הציטרינין בתוספי תזונה מסוג RYR אינה ברורה.

בבדיקה שערך ה-FDA בשנת 2013 ל-101 תכשירי RYR המשווקים כתוספי תזונה, אי אפשר היה לקבוע שהמוצרים עברו איזה שהן בדיקות מעבדה מקובלות להערכת כמויות חומרים פעילים, מזהמים, טוקסינים וכו'. אנליזה מעבדתית שהתפרסמה בשנת 2020 של 31 תוספי RYR הנמכרים במדינות מערביות הראתה כי 14 בלבד ציינו את כמות המונאקולין K על תוית המוצר, מתוכם ל-3 בלבד (כ-10% מהתוספים שנבדקו) רמות המונאקולין היו בטווח של 90%-110% מהכמות שצוינה על התווית. בשלושה תוספים רמות המונאקולין K היו נמוכות מכדי זיהוי⁽¹²⁾. מכאן, שכמות החומר הפעיל בתוספי תזונה המשווקים כיום אינה ברורה.

יש לציין, ששיטות המעבדה הקיימות כיום להערכת כמות המונאקולין K במוצרים אינן מאפשרות הבדלה בינו ובין לובססטין מסחרי, ועדויות קיימות לתוספת לובססטין מסחרי לתוספי RYR באופן לא חוקי^(3,13).

לבסוף, לא קיים מידע מספק בנושא תגובות גומלין עם תרופות ותוספי תזונה אחרים. ידוע, כי הזמינות הביולוגית של המונאקולין עולה כאשר הוא נצרך עם המזון כך, שצריכתו עם תרופות או מזונות, חושפים את המטופל לרמות גבוהות יותר של חומר פעיל ולסיכון לתופעות לוואי הקשורות לטיפול⁽⁸⁾.

מסקנות והמלצות

ל-RYR השפעה מיטיבה על רמות הכולסטרול ותוצאים קרדיווסקולאריים. עם זאת, בשל הרגולציה החלשה על תוספי תזונה בכלל ותוספי RYR בפרט, יש לנהוג במשנה זהירות כאשר ממליצים על שימוש בתוסף^(3,14).

היעדר מידע לגבי השפעת התוסף RYR על רמות שומני הדם כתחליף לטיפול תרופתי בסטטינים ובשל מגבלות באיכות המחקר הקיים בנושא, מונעים אפשרות להמלצה על טיפול ב-RYR בחולי דיסליפידמיה לא מאוזנים. למיטב ידיעתנו, אין אישור לשיווק תוסף תזונה זה בארץ.

טיפול בתוסף תזונה נעדר "חותמת איכות" ומידע בטיחותי בסיסי (כמו גם בקבוצות אוכלוסייה מיוחדות), לא יכול להבטיח רצף טיפולי. הדברים מקבלים משנה תוקף בבואנו לדון בשאלת המלצה על תוסף תזונה שאינו רשום בישראל (ומסורב רישום שנים רבות).

המלצות הועדה	חוזק ההמלצה	רמת ההוכחה
מומלץ, להימנע משימוש באורז שמרים אדום למניעה ולטיפול בדיסליפידמיה ובמחלות קרדיוואסקולריות	III	C

מקורות עיקריים לפרק: אורז שמרים אדום

1. Banach M, Bruckert E, Descamps OS, Ellegård L, Ezhov M, Föger B, et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl.* 2019;39:e1–8.
2. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15:192–9.
3. Song J, Luo J, Ma Z, Sun Q, Wu C, Li X. Quality and Authenticity Control of Functional Red Yeast Rice-A Review. *Mol Basel Switz.* 2019;24.
4. Xiong Z, Cao X, Wen Q, Chen Z, Cheng Z, Huang X, et al. An overview of the bioactivity of monacolin K / lovastatin. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2019;131:110585.
5. Sungthong B, Yoothaekool C, Promphamorn S, Phimarn W. Efficacy of red yeast rice extract on myocardial infarction patients with borderline hypercholesterolemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2020;10:2769.
6. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Koks CHW, Gerdes VEA. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240:415–23.
7. Ong YC, Aziz Z. Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:170–9.
8. Banach M, Bruckert E, Descamps OS, Ellegård L, Ezhov M, Föger B, et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl.* 2019;39:e1–8.
9. Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, et al. Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019;143:1–16.
10. Raschi E, Girardi A, Poluzzi E, Forcesi E, Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, et al. Adverse Events to Food Supplements Containing Red Yeast Rice: Comparative Analysis of FAERS and CAERS Reporting Systems. *Drug Saf.* 2018;41:745–52.
11. Banach M, Bruckert E, Descamps OS, Ellegård L, Ezhov M, Föger B, et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl.* 2019;39:e1–8.
12. Hachem R, Assemat G, Balayssac S, Martins-Froment N, Gilard V, Martino R, et al. Comparative Chemical Profiling and Monacolins Quantification in Red Yeast Rice Dietary Supplements by 1H-NMR and UHPLC-DAD-MS. *Molecules* [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 17];25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024183>.
13. Nannoni G, Ali A, Di Pierro F. Development of a new highly standardized and granulated extract from *Monascus purpureus* with a high content of monacolin K and KA and free of inactive secondary monacolins and citrinin. *Nutrafoods.* 2015;14:197–205.
14. Nguyen T, Karl M, Santini A. Red Yeast Rice. *Foods Basel Switz.* 2017;6.

חלק ד: סיכום

1. כללי

- התזונה צריכה להיות מגוונת. מומלץ, להעדיף מזון טרי או קפוא, ללא תוספת של סוכר, מלח או רטבים עתירי קלוריות.
- מומלץ להשתמש בשיטות בישול (אידיוי, הקפצה וכדומה), שמשמרות את רכיבי התזונה הטבעיים המצויים במזונות.

2. רצוי שהתזונה תכלול את המרכיבים הבאים

- ירקות ופירות מסוגים שונים, רצוי במגוון צבעים לפחות 5 מנות ביממה, במידת האפשר, רצוי להימנע מהסרת הקליפה.
- קטניות, דגנים מלאים (עתירי סיבים תזונתיים ודלים במלח), לחם מקמחים מלאים.
- שמן מהצומח, עם עדיפות לשמן זית ושמן קנולה, אבוקדו, אגוזים ושקדים, טחינה.
- דגים שמנים (2-3 מנות בשבוע).
- לאנשים שאינם צמחוניים מומלץ, להעדיף חלקים רזים של עוף, הודו ובשר בקר.
- מוצרי חלב (2-3 מנות ביממה).
- מזונות עשירים בסידן, מגנזיום וויטמין D (ולהגיע לכמות היומית המומלצת).
- ביצה אחת ליום באנשים ללא גורמי סיכון ו-3-4 בשבוע לאנשים עם גורמי סיכון.

3. מומלץ להמעיט, ככל האפשר, בצריכת מזונות אולטרה-מעובדים כגון:

- בשרים עתירי שומן, בעיקר בשרים מעובדים, בשל היותם עתירי נתרן ותוספים אחרים.
- מרגרינות מוקשות ודברי מאפה (המכילים שומן צמחי מוקשה) עתירי שומן טרנס.
- מאכלים וחטיפים עתירי מלח, בעיקר מעובדים, משומרים ו/או מומלחים.
- מאכלים וממתקים עם תוספת סוכר או תחליפי סוכר.

4. שתייה

- מומלץ לשתות כמות מרובה של מים, בעיקר בחודשי הקיץ.
- מומלץ להמעיט בשתייה של מיצים טבעיים ולהימנע משתיית משקאות ממותקים בסוכר או בתחליפי סוכר.
- ממחקרים תצפיתיים נראה ששתיית תה (בעיקר ירוק) וקפה קשורה להיארעות נמוכה יותר של מחלות קרדיוואסקולריות. כמות מתונה של אלכוהול קשורה אף היא להיארעות נמוכה יותר של מחלות תקרדיוואסקולריות וגם שתיית חלב (אם כי זה האחרון מוגדר יותר כמזון).

5. תוספי תזונה

- באנשים עם רמות LDL-C גבוהות, ניתן לשקול תוספת פיטוסטרולים במינון של 1.5-2.0 גרם ליממה.
- רצוי, לשקול לצרוך מגנזיום ממקורות תזונתיים לקבלת צריכה יומית מספקת ולהשלים, במידת הצורך, בתוסף עד 600 מ"ג.
- למרות, שתוצאות המחקרים על תוספי שמן דגים לצורך מניעה וטיפול קרדיואסקולריים עדיין שנויות במחלוקת, נראה, כי לאנשים עם או בלי סוכרת, הסובלים ממחלת לב כלילית ידועה ויציבה (ומטופלים בסטטינים ואספירין), ניתן לשקול, תוספת של 1-2 גרם ליום חומצות שומן אומגה-3. לאנשים עם גורמי סיכון ורמות טריגליצרידים מעל 500 מג"/ד"ל, ניתן לשקול נטילת EPA+DHA במינון של 3-4 גרם ביום, תחת מעקב רפואי.
- מומלץ להימנע משימוש בתוספי תזונה אחרים או נטילתם במצבי סיכון אחרים, במטרה למנוע תחלואה קרדיואסקולרית.

6. אימוץ דפוסי אכילה ספציפיים עשוי להקנות ייתרון במצבים רפואיים מסויימים

- תזונה ים תיכונית נמצאה כבעלת יתרון באנשים עם מל"כ או סוכרת כמו גם באוכלוסיה הכללית.
- דיאטת DASH יעילה במיוחד לאנשים עם יתר לחץ דם או לחץ דם גבולי.
- דיאטה דלת פחמימות מתאימה לאנשים עם משקל עודף ולאנשים עם תסמונת מטאבולית.
- דיאטות טבעונית או צמחונית מאוזנות, או דיאטה שאינה צמחונית אבל מבוססת בעיקר על מזון מהצומח, משפרת את הפרופיל המטאבולי באנשים בריאים כמו גם בחולי סוכרת.
- צום לסירוגין, בשילוב אחת מאסטרטגיות התזונה שלמעלה, יכול לעזור לירידה במשקל ולשיפור גורמי הסיכון.
- דיאטה קטוגנית מתאימה בעיקר לאנשים עם משקל עודף ולאנשים עם תסמונת מטאבולית, אך מומלצת רק לזמן קצר. מומלץ להימנע מלאמץ דפוס אכילה קטוגני או פליאוליתי לטווח ארוך.
- מומלץ להימנע מאכילת מזונות מעובדים ומתועשים.
- באנשים עם **מחלות ספציפיות** כגון סוכרת, אי-ספיקת כליות, אס"ל או מחלות כבד, יש צורך להתאים את התזונה באופן אישי בהדרכת תזונאי/ת דיאטן/ית.

חלק ה: נספחים

נספח 1: שמות נפוצים לסוכר (רשימה חלקית)

פרוקטוז	סוכר סלק	סירופ מייפל
סוכרוז	סירופ חרובים	סירופ מזוקק
גלוקוז	סוכר קיק	לקטוז
סירופ תירס עתיר סוכר (HFCS)	סוכר תמרים (סילאן)	מלטודקסטרין
סירופ אגבה	סוכר דמררה	מלטוז
מולסה	דבש	סירופ אורז
סוכר חום	אבקת סוכר	דקסטרוז
סוכר קנים	מיץ פרי	דקסטרין
קרמל	סוכר ענבים	
סוכר קוקוס	רכז פרי	

נספח 2: כמות הקפאין במשקאות ובמזונות נבחרים*

שם המשקה/המזון	תכולת הקפאין
קפה נמס	כ-75 מ"ג לכוס המכילה 190 מ"ל
קפה פילטר, אספרסו או מפרקולטור	כ-100-180 מ"ג לכוס המכילה 190 מ"ל
קפה נטול קפאין	כ-4 מ"ג לכוס המכילה 190 מ"ל
תה מסוגים שונים (רגיל מסוג אולוג, ירוק ושחור)	כ-15-110 מ"ג לכוס המכילה 190 מ"ל
משקה שוקו המוכן מאבקת קקאו בהתאם להוראות יצרנים שונים	כ-1.1-8.2 מ"ג לכוס המכילה 200 מ"ל
משקאות אנרגיה המכילים קפאין או גוארנה	כ-28-87 מ"ג לפחית המכילה 250 מ"ל
משקה מסוג קולה (רגיל או דיאט)	כ-10-70 מ"ג לפחית המכילה 330 מ"ל
שוקולד	כ-6-40 מ"ג לחפיסה של 50 גרם

* מתוך דף העמדה של משרד הבריאות

נספח 3: תכולת נתרן (סודיום) במזונות

על מנת להגיע לכמות המלח במ"ג נתרן, יש לכפול ב-2.54.

מזון	גודל מנה	גרם	כמות נתרן למנה(מ"ג)
מלח בישול	כפית	5	2000
דג אנשובי	קופסת שימורים	32 (לאחר סינון)	1170
דג הרינג כבוש	5 חתיכות קטנות	100	870
בייגלה	כוס	40	600
רוטב סויה	כף	15	555
זיתים כבושים	5 יחידות	30	555
טונה בשמן	קופסא קטנה	78 (לאחר סינון)	405
מלפפון חמוץ	יחידה-בינוני	40	390
גרעיני תירס	חצי כוס	100	350
נקניק פסטראמה	5 יחידות	50	325
סלט חומוס	2 כפות גדושות	50	225
גבינה לבנה 5%	חצי גביע	125	260
קוטג 5%	2 כפות גדושות	125	500
קטשופ	כף	15	170
במבה	שקית קטנה	25	105
פרוסת לחם לבן	פרוסה	30	100
טונה משומרת במים ללא מלח	קופסא קטנה	78 (לאחר סינון)	80
בייגלה ללא מלח	כוס	40	110
לחמית חיטה מלאה ללא מלח	יחידה	10	28
גרעיני תירס ללא מלח	חצי כוס	100	10
ירק טרי	מנה	100	0-10
פרי	מנה	100	0-2
אורז, פסטה, פתיתים ללא הוספת המלח	חצי כוס	100	1-5

*מזונות מעובדים, מרקים מוכנים וחטיפים מסויימים מכילים כמות גבוהה מאד של נתרן

נספח 4: סיכום תוצאות מחקרי העוקבה על הקשר בין צריכת נתרן לבין האירעות מחלות קרדיוואסקולרית או מחלת לב כלילית ו/או תמותה מהן

שם המאמר (מחבר ראשון) ושנה מקיור	האנלוגיה	שיטות עיקריות	ממצאים עיקריים	מסקנות 1
<i>Joint association of urinary sodium and potassium excretion with cardiovascular events and mortality: prospective cohort study (O'Donnell. et al) (13)</i>	103,570 משתתפים מ-18 מדינות במחקר ה-PURE בני 30-75	איסוף שתן חד פעמי בבוקר. צריכת נתרן הוגדרה לפי רמות שונות עם או ללא שילוב של אשלגן תוצא ראשי (דיווח): שילוב של תמותה כללית או האירעות מחלת לב כלילית או שבץ מוחי או אי ספיקת לב מעקב חציוני של 8.2 שנים	הפרשת הנתרן הממוצעת נאמדה בכ-4.9 גרם ליום האירעות אירועים קרדיווסקולריים: הפרשת נתרן נמוכה לעומת "מתונה" (מתחת ל-3 גרם ביום לעומת 4-4.99 גרם) - סיכון מוגבר (hazard ratio [HR] 1.19, 95% confidence interval [CI] 1.06 - 1.33) הפרשת נתרן גבוהה (מעל 7 גרם ביום) - סיכון מוגבר (HR 1.20; 95%CI 1.08 - 1.34) הסיכון הנמוך ביותר נצפה, בהפרשת נתרן בין 3-5 גרם ביום עם הפרשה נלווית של אשלגן מעל 3.5 גרם ליממה	ההיענות להמלצות ארגון הבריאות העולמי (צריכה עד 2 גרם של נתרן ביום) מוטלת בספק. צריכה מתונה של נתרן ברמות של בין 3-5 גרם ביממה לצד צריכת אשלגן גבוהה קשורות ברמת הסיכון הנמוכה ביותר
<i>Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States (Micha. et al) (14)</i>	נתונים משוערכים על כלל אזרחי ארה"ב בשנת 2012 בני 25 ומעלה	הערכת הסיכון לתמותה קרדיומטבולית באוכלוסיית ארה"ב על פי שילוב מידע מ: צריכה תזונתית של 16,620 משתתפים מתוך הסקר הלאומי האמריקאי NHANES (1999-2002) ו-2009-2012) מדדי קשר לסיכון לתמותה בין מזונות ונוטריאנטים כפי שהוצג במטה אנליזות של מחקרי עוקבה ומחקרי התערבות הצריכה התזונתית האופטימאלית של הנוטריאנטים והמזונות הקשורה בסיכון פחות לתמותה קרדיומטבולית מידע אודות סיבות התמותה כפי שנרשמו ברשם התמותה הלאומי צריכת נתרן גבוהה הוגדרה מעל 2000 מ"ג נתרן ביממה	ב-2012: כ-37,744 מקרי מוות של מחלת לב כלילית (המהווים כ-10.2% מכלל מקרי המוות של מחלת לב כלילית) וסך הכל 66,508 מקרי מוות של מחלות קרדיומטבוליות (מחלות לב + שבץ מוחי) (המהווים כ-9.5% מכלל מקרי המוות של מחלות קרדיומטבוליות) היו מיוחסים לצריכת נתרן גבוהה (מעל 2000 מ"ג) בהשוואה לצריכה אופטימאלית. הסיכון המיוחס לתמותה ממחלות קרדיומטבוליות היה הגבוה ביותר בהקשר של צריכת נתרן גבוהה - יותר מגודל האפקט של 10 רכיבי ומקורות התזונה שנבדקו אף עלי פי שבין 2002 ל-2012 התמותה ממחלות קרדיומטבוליות ירדה, התמותה המיוחסת לצריכת נתרן בשנים אלו עלתה ב-5%	בשנת 2012 כ-318,656 מקרי תמותה ממחלות קרדיומטבוליות (כ-45.4% מסך מקרי התמותה הקרדיומטבוליות) היו קשורים בצריכה תת-אופטימאלית של 10 רכיבי תזונה/קבוצות מזון נבחרות. צריכת נתרן תת אופטימאלית (מעל 2000 מ"ג) הייתה הגורם התזונתי בעל גודל האפקט הגדול ביותר.

מסקנות 1	מצאים עיקריים	שיטות עיקריות	האנלוגיה	שם המאמר (מחבר ראשון) ושנה מקיור
צריכת נתרן ביחס לאשלגן המדווחת על פי שאלון FFQ שעבר תיקון לפי מדדי הפרשה בשתן מנבאת היארעות מחלות לב יותר מאשר צריכת נתרן או אשלגן בפני עצמם.	<p>החשיפה המשמעותית ביותר שהייתה קשורה להאירעות מחלות לב, הייתה יחס הצריכה של נתרן ואשלגן (שנאמד על ידי הדיווח המתוקן לרמות בהפרשה):</p> <p>עלייה של 20% ביחס צריכת נתרן/אשלגן הייתה קשורה בהאירעות גבוהה יותר של מחלת לב כלילית או מחלה קרדיוסקולרית</p> <p>(HR 1.13; 95%CI 1.04, 1.22)</p> <p>1-</p> <p>(HR 1.11; 95%CI 1.04, 1.19)</p> <p>בהתאמה</p>	<p>צריכת נתרן על פי דיווח תזונתי לפי שאלון תדירות צריכת מזון (FFQ) שעבר תיקוף והתאמה אל מול איסוף שתן של 24 שעות.</p> <p>תוצאים לבביים כללו (רשימה חלקית): האירעות מחלת לב כלילית (CHD) והאירעות מחלות קרדיוסקולריות (דיווח עצמי שתוקף בבדיקה של רופאים)</p> <p>זמן מעקב מקסימלי - כ-17 שנים</p> <p>זמן מעקב ממוצע כ-12 שנים</p>	<p>כ-29,294 ו-93,676 נשים אמריקאיות לאחר אל וסת בנות 50-79 מתוך הקוהורט והמחקר ההתערבותי Women's Health Initiative</p>	<p>Associations of Biomarker-Calibrated Sodium and Potassium Intakes With Cardiovascular Disease Risk Among Postmenopausal Women (Prentice et al) ⁽¹⁷⁾</p>
<p>בעוד שבהשוואה לצריכה מתונה של נתרן (4-5 גרם/יום) הסיכון למוות קרדיוסקולריות עולה באנשים עם לחץ דם גבוה, באנשים עם לחץ דם תקין אין עלייה בסיכון ברמות צריכת נתרן גבוהות. באנשים עם צריכת נתרן נמוכה (מתחת ל-3 גרם ליום) יש עלייה בסיכון לתמותה ומחלות קרדיוסקולריות הן ברמת מניעה ראשונית (בריאים) או מניעה שנינית (היפרטנסיביים)</p>	<p>צריכת הנתרן הממוצעת באנשים ללא יתר לחץ דם נאמדה על 4823±1647 מ"ג/יום (רק ל-11% מהמדגם הייתה צריכת נתרן נמוכה מ-3 גרם ליום ולכ-69% צריכת הנתרן הממוצעת הייתה בין 3-6 גרם)</p> <p>בהשוואה לצריכת נתרן עם ההאירעות הנמוכה ביותר של תמותה ו/או מחלה קרדיוסקולרית ו/או אי ספיקת לב (4-5 גרם ליום):</p> <p>1. לא נמצא קשר בין צריכת נתרן גבוהה לבין הסיכון לתוצא המשולב בצרכני נתרן ברמה גבוהה (≤ 7 גרם ליום)</p> <p>2. נמצאה עלייה בסיכון בצרכני נתרן ברמה נמוכה (> 3 גרם ליום):</p> <p>(HR 1.26; 95%CI 1.10, 1.45)</p>	<p>איסוף שתן חד פעמי בבוקר. צריכת הנתרן הוגדרה לפי רמות שונות עם או ללא שילוב של אשלגן</p> <p>תוצא ראשי (דיווח): שילוב של תמותה כללית או האירעות מחלת לב כלילית או שבץ מוחי או אי ספיקת לב</p> <p>מעקב חציוני של 4.2 שנים</p>	<p>133,118 משתתפים (כ-65,559 מהם ללא לחץ דם - אשר תוצאותיהם בלבד מתוארות בטבלה זו).</p> <p>גיל ממוצע 50</p> <p>מ-49 מדינות ממקרי ה-PURE</p>	<p>Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies (Mente et al) ⁽¹²⁾</p>

מסקנות 1	מצאים עיקריים	שיטות עיקריות	האנלוגיה	שם המאמר (מחבר ראשון) ושנה מקיור
צריכת נתרן (ביחס לצריכה קלורית) היא גורם מנבא עצמאי למחלות לב וכלי דם. הקשר מתבטא באופן מוגבר בבעלי לחץ דם גבוה	צריכת הנתרן הממוצעת הוערכה בכ- 1937 ± 396 מ"ג/1000 קק"ל בגברים ובכ- 1815 ± 349 מ"ג/1000 קק"ל בנשים נמצא קשר חיובי עצמאי בין צריכת נתרן ל-1000 קק"ל לבין היארעות מחלת לב כלילית: HR 1.87 (1.13–3.08) היארעות מחלות קרדיוסקולריות הלכה ועלתה בין רבעוני צריכת הנתרן, והגיעה עד 22% ברבעון העליון (לעומת 11% ברבעון הראשון (2058.3–3812.1 מ"ג/1000 קק"ל לעומת 877.8–1609 מ"ג/1000 קק"ל)) בנוסף, באנליזת ROC נמצא ערך סף של 1895 מ"ג/1000 קק"ל כבעל התוקף הגבוה ביותר בניבוי אירועים קרדיוסקולריים (יחס אופטימאלי בין רגישות לסגוליות)	צריכת נתרן הוערכה על ידי יומן אכילה של 7 ימים בכניסה למחקר, והוערכה ביחס לצריכת 1000 קק"ל וחולקה לרבעוני צריכה אירועים קרדיוסקולריים ותמותה נאספו על פי רישומי בית החולים ורשם התמותה מעקב מקסימאלי של 19 שנים	1045 משתתפים מפינדלנד (מקרים עם לחץ דם גבוה וביקורות בריאות) בני 51.4 שנים בממוצע	<i>Dietary sodium intake and prediction of cardiovascular events</i> (M Äijälä et al) ⁽¹⁵⁾
בקהורט הנוכחי, רק צריכת נתרן בהשוואה לצריכת אשלגן הייתה קשורה בניבוי תחלואה ותמותה ממחלות קרדיוסקולריות	צריכת נתרן אצל משתתפים שלא פיתחו מחלת לב קרדיוסקולרית הייתה בממוצע: 1403 ± 2008 מ"ג/1000 קק"ל ואילו בקרב אלו שפיתחו או מתו ממחלה קרדיוסקולרית: 1773 ± 2212 מ"ג/1000 קק"ל צריכת נתרן (או אשלגן) בפני עצמה לא הייתה קשורה להיארעות מחלה או תמותה קרדיוסקולרית. יחס צריכת נתרן/אשלגן ≤ 1.26 (לעומת השלישון הראשון – יחס של 0.78) ניבא אירועי תחלואה ותמותה קרדיוסקולריים פי 2.19 (HR 2.19; 95%CI 1.16–4.14)	צריכת נתרן ואשלגן ביחס לצריכת 1000 קק"ל הוערכה על ידי שאלון תדירות צריכה (FFQ) למחקר תוצא משולב של מחלה קרדיוסקולרית (מחלת לב כלילית ו/או שבץ) ותמותה ממחלה קרדיוסקולרית הוגדר (וידא אירועי לב על פי רישום ECG) מעקב של 6.3 שנים	3454 איראניים בני 58-35 בממוצע	<i>Dietary sodium to potassium ratio and the incidence of hypertension and cardiovascular disease: population-based longitudinal study</i> (Mirmiran et al) ⁽¹⁸⁾
צריכת נתרן גבוהה ביחס לאשלגן הנמדדת מיומן אכילה של 3 ימים ניבאה באופן עצמאי תמותה ממחלות קרדיוסקולריות באוכלוסייה ללא מחלה קודמת	צריכת הנתרן הממוצעת נעה בין 4127 מ"ג ליום בחמישון הראשון ועד 8206 מ"ג בחמישון האחרון בגברים, ואילו בנשים בין 3575 מ"ג ל-6900 מ"ג ליום בחמישון הראשון לעומת האחרון בהתאמה. יחס נתרן/אשלגן בחמישון העליון לעומת התחתון היה קשור בסיכון גבוה יותר למות ממחלות קרדיוסקולריות: RH 1.39 (1.20–1.61)	יחס צריכת נתרן לאשלגן הוערכו על ידי יומן אכילה של 3 ימים בכניסה למחקר וחולקה לחמישוני צריכה ותמותה כללית, כמו גם תמותה משבץ ומחלות קרדיוסקולריות מעקב מקסימאלי של 24 שנים	8283 יפנים בני 79-30 שנים בממוצע	<i>Dietary sodium-to-potassium ratio as risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: the NIPPON DATA80 cohort study</i> (Okayama A, et al) ⁽¹⁹⁾

מסקנות 1	מצאים עיקריים	שיטות עיקריות	האנלוגיה	שם המאמר (מחבר ראשון) ושנה מקיור
<p>בעוד שצריכת נתרן (המיוצגת על ידי הפרשה בשתן) של 3-6 גרם ביום קשורה בסיכון הפחות ביותר לתמותה ו/או תחלואה קרדיוסקולרית, הן צריכה נמוכה יותר או גבוהה יותר (7 גרם ומעלה) קשורות בסיכון מוגבר לאירועים אלו</p>	<p>הפרשת הנתרן הממוצעת נאמדה בכ- 4.93 גרם ליום</p> <p>הפרשת הנתרן בערכים של 4 עד 6 גרם ליום, הייתה קשורה בהיארעות הנמוכה ביותר של התוצא המשולב ושל אירועים קרדיוסקולריים (רמת ייחוס)</p> <p>הפרשה גבוהה או שווה ל-7 גרם ליום, הייתה קשורה בסיכון מוגבר לתוצא הראשי המשולב ולהיארעות תחלואה קרדיוסקולרית ובאופן ספיציפי לתמותה קרדיוסקולרית פי 1.15, פי 1.16 ופי 1.54:</p> <p>(OR 1.15; 95%CI 1.02-1.30) (OR 1.16; 95%CI 1.01-1.34) (OR 1.54; 95%CI 1.21-1.95)</p> <p>גם הפרשת נתרן נמוכה מערכי הייחוס (מתחת ל-3 גרם ליום), הייתה קשורה בסיכון מוגבר לתוצא הראשי המשולב ולהיארעות תחלואה קרדיוסקולרית ובאופן ספיציפי לתמותה קרדיוסקולרית:</p> <p>(OR 1.27; 95%CI 1.12-1.44) (OR 1.30; 95%CI 1.13-1.50) (OR 1.77; 95%CI 1.36-2.31)</p>	<p>איסוף שתן של בוקר. צריכת הנתרן הוגדרה לפי רמות שונות עם או ללא שילוב של אשלגן</p> <p>תוצא ראשי (דיווח): שילוב של תמותה כללית או קרדיוסקולרית (מחלת לב כלילית/שבץ/אי ספיקה) כמו גם אירועים קרדיוסקולריים</p> <p>מעקב ממוצע של 3.7 שנים</p>	<p>101,945 משתתפים מ-17 מדינות במחקר PURE-ה</p> <p>בני 35-70</p>	<p><i>Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events</i> (O'Donnell. et al) ⁽²⁰⁾</p>
<p>על פי תוצאות המחקר, ניכר כי במדינות בעלות צריכת נתרן גבוהה (מעל 5 גרם ליום כפי המשתקף בשתן) יש סיכון עודף, להבדיל ממדינות בעלות ממוצע צריכה נמוך יותר. אי לכך, אפשר לשקול המלצות לצריכת נתרן ברמה מתאמת למדינה</p>	<p>הפרשת הנתרן הממוצעת נאמדה בכ-4.77 גרם ליום (טווח 3.22-7.52 גרם ליום). בסין הצריכה הממוצעת הייתה מעל 5 ליום.</p> <p>רק בשלישון הראשון נמצא קשר הפוך מובהק בין עלייה של כל 1 גרם בהפרשת הנתרן לבין היארעות מחלות קרדיוסקולריות והיארעות אוטם שריר הלב:</p> <p>ירידה באירוע קרדיוסקולרי אחד ל-1000 שנות אדם (95%CI -2.00- [-0.01])</p> <p>ירידה ב-0.45 אירועי אוטם שריר הלב ל-1000 שנות אדם (95%CI -0.86- [-0.04])</p> <p>בסין, בה הפרשת הנתרן הממוצעת הייתה גבוהה ביותר, היה קשר לינארי בין הפרשת נתרן בשתן לבין היארעות מחלות קרדיוסקולריות או תחלואה קרדיוסקולרית ותמותה:</p> <p>על כל הפרשה של 1 גרם הייתה עלייה באירועים הקרדיוסקולריים או בתחלואה ותמותה בכ-0.35 ו-0.53 מקרים ל-1000 שנות אדם (p=0.0332) ו-0.168 (p=0.0168)</p>	<p>איסוף שתן בבוקר. צריכת הנתרן ביחס לאירועים קרדיוסקולריים הוגדרה לפי שלישיונים:</p> <p>שלישון ראשון (תחתון): > 4.43 גר ליום</p> <p>שלישון שני (אמצעי): 4.43-5.08 גר ליום</p> <p>שלישון שלישי (עליון): < 5.08 גר ליום</p> <p>תוצא ראשי (דיווח): שילוב של האירעות מחלה קרדיוסקולרית (מחלת לב כלילית/שבץ/אי ספיקה) כמו גם, תמותה קרדיוסקולריים</p> <p>מעקב ממוצע של 8.1 שנים</p>	<p>82,544 משתתפים מ-18 מדינות במחקר PURE-ה</p> <p>בני 35-70</p>	<p><i>Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: community-level prospective epidemiological cohort study</i> (Mente et al) ⁽²¹⁾</p>

נספח 5: ההרכב התזונתי של דגי הבריכות בישראל, ל-100 גרם פילה דג*

ערכים	אמנון	בורי	קרפיון	באס	פורל	מוסר	לברק	ברמונדי- ניר דוד	ברמונדי- מעגן מיכאל
קלוריות (קק"ל)	127	183	131	155	148	100	183	124	106
חלבון (גרם)	19.9	19.0	17.3	18.6	20.5	19.5	18.6	17.8	20.2
פחמימות (גרם)	<0.1	0.2	0.8	0.1	0	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
שומן % (גרם)	5.3	11.8	6.5	8.9	7.4	2.4	12.1	5.9	2.8
שומן רווי (גרם)	1.9	3.9	1.6	2.3	1.7	0.8	2.9	1.6	0.85
שומן חד-בלתי רווי (גרם)	2.2	3.9	3.3	4.2	3.2	0.8	5.4	2.5	1.3
שומן רב-בלתי רווי (גרם)	1.2	4.0	1.7	2.4	2.5	0.8	3.7	1.7	0.7
כולסטרול (מ"ג)	69.0	64.8	75.8	76.3	80.8	76.3	82.3	74.4	81.3
אומגה 3 (גרם)	0.26	2.02	0.16	0.55	0.76	0.24	1.12	0.45	0.11
אומגה 6 (גרם)	0.95	1.96	1.54	1.89	1.71	0.60	2.63	1.29	0.58
אומגה 6	3.6	0.9	9.6	3.4	2.2	2.5	2.3	2.9	5.3
אומגה 3	15.3	379.3	12.9	121.2	79.3	23.8	171.6	94.2	17.3
EPA - C 20:5 n3 (מ"ג)	97.5	626.9	58.2	226.6	487.5	115.1	425.3	185.2	39.6
DHA- C 22:6 n3 (מ"ג)	92.5	698.7	69.9	138.7	136.5	39.9	396.3	110.5	46.2
ALA- C 18:3 n3 (מ"ג)	1.1	2.6	0.5	1.7	2.5	< 0.1	2.1	2.8	0.4
ויטמין E (מ"ג)	2.0	4.7	2.1	3.4	4.4	2.9	4.1	2.1	3.5
ויטמין B3 (מ"ג)	0.6	2.6	1.3	0.5	2.1	1.0	0.6	0.3	0.3
ויטמין 12B (מק"ג)	0.97	7.5	1.3	2.4	20	6.4	0.8	0.6	6.3
ויטמין D (מק"ג)	48.0	7.5	1.3	2.4	20	6.4	0.8	0.6	6.3
Ca סידן	13.8	10.3	14.9	12.5	61.2	12.0	9.7	12.6	10.6
K אשלגן	223	243	241	244	290	229	177	210	290
Na נתרן	48.3	25.2	34.3	38.8	33.4	39.2	27	29.6	43.3
P זרחן	133	164	164	171	229	151	151	157	194
S גופרית	222	230	191	216	200	230	204	197	216
Mg מגנזיום	17.1	22.1	21.7	24.3	24.7	19.7	20.8	24.8	27
Fe ברזל	0.3	0.5	0.7	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3
Zn אבץ	0.6	0.6	0.7	0.5	0.7	0.4	0.9	0.7	0.4
Si סיליקה	1.1	1.1	2.2	2.5	20.5	0.4	1.5	1.1	2.3
Se סלן	<0.025	0.075	0.104	0.075	0.148	<0.025	<0.025	0.054	<0.025
יוד (מ"ג)	0.03	0.38	0.002	0.17	0.001	0.01	לא התקבלו תוצאות	לא התקבלו תוצאות	0.03
Cu נחושת	0.03	0.012	0.066	>0.035	0.029	0.011	0.04	0.03	0.03
Pb עופרת	<0.01	<0.01	<0.01	0.015	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Hg כספית	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002

בדיקות מעבדה: מעבדת מילודע, דיגום וחישוב גודל מדגם עמיחי גלר, תכנון ובקרה ד"ר תורי גולדשטיין.
דגי אמנון, בורי, קרפיון, באס, פורל ומוסר נדגמו ב-3.2017, הדגים לברק וברמונדי נדגמו ב-2018.12.
סימן > מציין נמוך מסף גילוי



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה