

# המלצות תזונתיות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות

מסמך עמדה משותף מטעם:  
האיגוד הקרדיולוגי בישראל  
ועמותת עתיד – עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל



האיגוד הקרדיולוגי בישראל  
ISRAEL HEART SOCIETY



אפריל 2015 - (עידכון מאפריל 2011)



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המועצה המדעית • האגף לאבטחת איכות  
הוועדה להמלצות תזונתיות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות

---

**האיגוד הקרדיולוגי בישראל:**

- ד"ר סיגל אילת-אדר[\*] - המכללה האקדמית בוינגייט ע"ש זינמן
  - פרופ' יעקב הנקין - החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א
  - ד"ר נסטור ליפובצקי[\*] - המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי סורוקה, אוניברסיטת בן גוריון בנגב
  - פרופ' חיים יוספי - מכבי שירותי בריאות
  - פרופ' איריס שי[\*] - היחידה לקרדיולוגיה לא פולשנית, המרכז הרפואי ברזילי, אשקלון
  - ד"ר דב גביש - אוניברסיטת בן גוריון בנגב
  - פרופ' מיכאל שכטר - המרכז הבינלאומי לבריאות ותזונה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב
  - פרופ' אורי גולדבורט - המרכז הרפואי ע"ש וולפסון, חולון
  - פרופ' מיכאל שכטר - מרכז הלב ע"ש לבייב, מרכז רפואי ע"ש שיבא, תל השומר הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א
  - פרופ' אורי גולדבורט - החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א
  - פרופ' אורי גולדבורט - המכון לחקר הלב ע"ש נויפלד, תל השומר ואוניברסיטת תל אביב
- [\*] שיוך משותף לאיגוד הקרדיולוגי ולעמותת עתיד

**עמותת התזונאים והדיאטנים בישראל (עתיד)**

- ד"ר מיכל גילאון קרן - המכון לאנדוקרינולוגיה וסוכרת והיחידה לתזונה, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל
  - ד"ר שירה זלבר-שגיא - המכללה האקדמית לישראל
  - ד"ר שירה זלבר-שגיא - בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות, אוניברסיטת חיפה
  - ד"ר נוהא זיידאן-יונס - המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א
  - ד"ר טלי סיני - מחוז שרון-שומרון, שירותי בריאות כללית
  - ד"ר רונית אנדוולט - בית הספר לתזונה, הפקולטה לחקלאות מזון וסביבה, האוניברסיטה העברית
  - ד"ר ורד קאופמן-שריקי - המחלקה לתזונה משרד הבריאות
  - ד"ר ורד קאופמן-שריקי - בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה
  - ד"ר ורד קאופמן-שריקי - בית הספר לבריאות הציבור ורפואה קהילתית ע"ש בראון, הדסה עין כרם ירושלים
- Center for Research on Inner City Health (CRICH), St. Michael's Hospital, Toronto, Canada
- מר גיא שלמון, MSc - החוג למדעי התזונה, המכללה האקדמית תל-חי

**מומחים שאינם חברים באיגודים**

- מג"ר רונית מינקוב - שפר (מ.נ.) שרותי פרמקולוגיה ורפואה בע"מ
- פרופ' צופיה איש שלום - סיו"ר העמותה הישראלית לאוסטיאופורוזיס ומחלות עצם.
- פרופ' צופיה איש שלום - מרכז מחקר אנדוקריני לין, חיפה, בית חולים אלישע, חיפה.

- עריכה: צרי בריקנר - BSc, פורום הצעירים, עמותת עתיד

**תודה לחוג לאפידמיולוגיה ומניעה קרדיואסקולרית**

- יו"ר – פרופ' יוסף שמש - המרפאה לסיקור הלב - מרכז רפואי ע"ש שיבא, תל השומר, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת ת"א
- מזכיר – ד"ר אופיר אביזוהר - המכון לבדיקות תקופתיות רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם

תודה לעמותת עתיד: מנכ"לית: גב' עמית גנור, MSc יו"ר: גב' טל פלג, MSc

- ד"ר סיגל אילת-אדר [\*] - ייעוץ מדעי ליוניליוור, מועצת החלב, מחלבות רמת הגולן, עוף טוב, טבע, אלטמן
- פרופ' יעקב הנקין - ייעוץ מדעי לתה ויסוצקי
- ד"ר נסטור ליפובצקי[\*] - ייעוץ מדעי ליוניליוור
- פרופ' חיים יוספי - אין ניגוד עניינים
- פרופ' איריס שי[\*] - אין ניגוד עניינים
- ד"ר דב גביש - אין ניגוד עניינים
- פרופ' מיכאל שכטר - ייעוץ מדעי לרוב חברות המגנזיום בארץ ובעולם. יועץ לוועדת הכנסת בנושא מגנזיום למי השתיה
- פרופ' אורי גולדבורט - אין ניגוד עניינים

**עמותת התזונאים והדיאטנים בישראל (עתיד)**

- ד"ר מיכל גילאון קרן - אין ניגודל עניינים
- ד"ר שירה זלבר-שגיא - אין ניגוד עניינים
- ד"ר נוהא זיידאן-יונס - אין ניגוד עניינים
- ד"ר טלי סיני - אין ניגוד עניינים
- ד"ר רונית אנדולט - אין ניגוד עניינים
- ד"ר ורד קאופמן-שריקי - אין ניגוד עניינים
- מר גיא שלמון, MSc - אין ניגוד עניינים

**מומחים שאינם חברים באיגודים**

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

הרגלי אורח החיים, הכוללים הרגלי תזונה, מהווים גורם חשוב באתיולוגיה של מחלות קרדיוואסקולריות. נייר עמדה זה נכתב בשיתוף פעולה בין האיגוד הקרדיולוגי 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 היישומית לאנשים בריאים או לאנשים עם גורמי סיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית.

עיקרי ההמלצות:

**מזונות ודפוסי תזונה:** מומלץ להעדיף מזון טרי, ללא תוספת של סוכר, מלח או רטבים עתירי קלוריות ולהשתמש בשיטות בישול (אידוי, הקפצה וכדומה), שמשמרות את רכיבי התזונה הטבעיים המצויים במזונות. רצוי לכלול בתזונה לפחות 5 ירקות ופירות מסוגים שונים ביום. קטניות, דגנים מלאים, שומן מהצומח עם עדיפות לשומן חד בלתי רווי, 2-3 מוצרי חלב ליום, 2-3 מנות דגי ים שמנים לשבוע ולהגיע לכמו היומית המומלצת במזונות עשירי סידן. ניתן להוסיף אגוזים, ושקדים ושום כחלק מהתזונה היומית המאוזנת. מומלץ להמעיט ככל האפשר בצריכת בשרים עתירי שומן, בעיקר בשרים מעובדים עתירי שומן ונתרן, מזונות המכילים שומן טרנס ו/או מלח ו/או תוספת סוכר.

מאפיינים אלה מרכיבים את דפוסי האכילה הים תיכוני ודיאטת Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH).

דפוסי אכילה נוספים יכולים להתאים למניעה קרדיוואסקולרית, למשל, דיאטה צמחונית או טבעונית מאוזנת, המשפרת את הפרופיל המטאבולי גם בחולי סוכרת. או דיאטה דלת פחמימות, המתאימה בעיקר לאנשים עם משקל עודף ולאנשים עם תסמונת מטאבולית. מומלץ להמנע מאכילת מזונות מעובדים ומתועשים.

**המלצות לשתייה:** מומלץ לשתות כמות מרובה של מים, להמעיט במיצים טבעיים ולהימנע ממשקאות מתוקים.

ממחקרים תצפיתיים נראה ששתיית חלב, תה (בעיקר ירוק), או אלכוהול בכמות מתונה קשורה להיארעות נמוכה יותר של מחלות קרדיוואסקולריות (יש להדגיש, כי מחקרים אלה אינם מוכיחים קיומו של קשר סיבתי).

**תוספי תזונה:** מומלץ לאנשים עם מחלת לב כלילית ידועה ויציבה, לשקול, בנוסף לטיפול תרופתי סטנדרטי, תוספת 1 גרם ליום חומצות שומן אומגה-3, EPA, DHA וכן ניתן לשקול תוספת 1.5-2.0 גרם ליממה פיטוסטרולים להפחתה מתונה של רמות LDL-Cholesterol.

1	הקדמה
3	קיצורים
4	2. סוגי השמנים במזון שומנים – דינמיקה של המלצות
11	3. אסטרטגיות תזונה
11	א. דיאטה דלת שומן
14	ב. דיאטה דלת פחמימות
16	ג. דיאטה ים תיכונית
19	ד. דיאטת DASH
22	ה. צמחונות וטבעונות
25	ו. מזון מעובד ומתועש
27	4. סוגי מזונות
27	א. דגנים מלאים וסיבים תזונתיים
30	ב. ירקות ופירות
33	ג. אגוזים ושקדים
36	ד. סויה
37	ה. חלב ומוצריו
40	ו. סוכר מוסף ושתיה מתוקה
42	ז. אלכוהול
46	ח. קפה
49	ט. תה ירוק
52	י. שוקולד
53	יא. שום
55	יב. ביצים
60	5. תוספים
60	א. מלח ונתרן
62	ב. שמן דגים ואומגה-3
67	ג. פיטוסטרולים
70	ד. ויטמינים, מינרלים ואנטיאוקסידנטים
70	1. ויטמין D
73	2. מגנזיום
77	3. סידן
81	4. CoQ10
87	5. נוגדי חמצון
89	6. חומצה פולית וויטמיני B12
92	6. סיכום
	7. נספחים
94	נספח 1: כמות הקפאין במשקאות ובמזונות נבחרים
95	נספח 2: תכולת נתרן (סודיום) במזונות
96	נספח 3: תכולת EPA ו-DHA בתרופות מרשם ובתוספי תזונה
98	נספח 4: מזון ותוספי תזונה מכילי פיטוסטרולים

האטיולוגיה של המחלות הקרדיוואסקולריות כוללת מרכיבים רבים, ומשלבת בין גורמים בלתי הפיכים (גיל, מין ותורשה) להשפעות סביבתיות והתנהגותיות. קיים תפקיד חשוב לרפואה המונעת. אורח חיים בריא הכולל תזונה נכונה, הימנעות מעישון ופעילות גופנית סדירה מהווה כלי חשוב למניעת 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 ימים וענף, וידע רב הצטבר על השפעתם של מרכיבי תזונה בודדים ודפוסי תזונה על גורמי הסיכון ועל המחלה עצמה. המגבלה העיקרית היא, שמרבית 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 המודעות ההולכת ועולה של הציבור לחשיבות התזונה לקידום הבריאות ולאור ההתייחסות בעולם אל המזון כמכלול ולא רק כרכיבים, ראינו בשנת 2011 לנכון לסכם את המידע הקיים ולגבש המלצות הנוגעות למניעת תחלואה קרדיוואסקולרית באמצעים תזונתיים. לאור השינויים שחלו בשנים האחרונות בעקבות מחקרים וסקירות חדשות בתחום, החלטנו על עידכון ההמלצות ב-2015.

את המטלה לקחו על עצמם החוג לאפידימיולוגיה 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 וועדה חתם על היעדר ניגוד עניינים לגבי הנושאים אותם הוא סקר. לאחר מכן חילקנו את הקבוצה לזוגות. כל זוג ערך סקירת ספרות של 4 פרקים וגיבש המלצות וכל משתתף סיכם שני נושאים. כל אלה הועברו לביקורת ותיקון של יתר חברי הוועדה. לאחר סיום הכתיבה הראשונית, הוצגה הטיטה לדיון במפגש מיוחד של הוועדה ולאחר גיבוש נוסף הועבר המסמך לנציגי האיגוד הקרדיוולוגי ועמותת הדיאטנים. נייר עמדה זה מהווה עידכון של ההמלצות עדכניות, 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 ההנחיות 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<sup>(1)</sup>.

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 מחקר התערבותי מבוקר אחד ו/או מחקרי תצפית גדולים
דרגה C	קיימת תמימות דעים של מומחים ו/או מחקרים קטנים, מחקרי תצפית

## מבואות 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

אס"ל – אי ספיקת לב
גר' – גרם
ד"ל – דציליטר
יחב"ל – יחידות בינלאומיות International units
יל"ד – יתר לחץ דם
כבד שומני לא אלכוהולי – כבד שומני
כל"ד – כלי דם
מ"ג – מיליגרם
מחלות קרדיוואסקולריות – מחלות לב וכלי דם
מל"כ – מחלת לב כלילית (Coronary heart disease)
נ"ג – ננוגרם
95% CI – 95% Confidence Interval
ALA – חומצת שומן האלפא-לינולאית (ALA, 18:3n-3)
C-reactive protein -CRP
DHA - חומצה דוקוסא-הקסאנואית (DHA, 22:6n-3)
EPA – חומצת שומן איקוסא-פנטאנואית (EPA, 20:5n-3)
FDA - מנהל המזון והתרופות האמריקאי
HDL-C כולסטרול על HDL
LDL-C כולסטרול על LDL
MUFA - חומצות שומן חד בלתי רוויות
n3 - חומצות שומן מסוג אומגה-3
n6 - חומצות שומן מסוג אומגה-6
Proton-pump inhibitors- PPI
PUFA – חומצות שומן רב בלתי רוויות
SFA – חומצות שומן רוויות
TFA – חומצות שומן טרנס
TG – טריגליצרידים (Triglycerides)
AHA – American Heart Association
DRI -Dietary reference intake
HR- Hazard ratio
IOM – Institute of Medicine
RR- Relative risk
Tolerable Upper Intake Level -UL
WHO – World Health Organization



## חלק א: מבוא תזונתי: סוגי השומנים במזון

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 במקרואגל 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 רוויים 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 רוויים, כולסטרול או חומצות שומן טרנס), יכלול הסימון התזונתי את שיעורם של כל רכיבי השומן האחרים.

נוסח התקנה: <http://www.health.gov.il/LegislationLibrary/kt7019.pdf>

Accessed March 2nd 2015

- **שומן רב בלתי רווי (PUFA):** חומצות השומן מכילות הרבה קשרים כפולים בשרשרת, נוזלי 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, נוזלי בטמפרטורת החדר. דוגמאות למזונות המכילים כמות גבוהה של חומצות שומן חד בלתי רוויים הינן שמן זית (כ-70%), שמן קנולה (כ-60%), אבוקדו, בוטנים, אגוזי לוז (אילסר), קשיו, פקאן, ופיסטוקים. לשומנים אלה תכונות מגינות הן בפני עצמם והן כחלק מהדיאטה הים תיכונית (ראה פרקים בהמשך מסמך זה).

האם קיים הרכב שומנים בדיאטה, המצדיק אימוץ במטרה להפחתת תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם? ההמלצות לצריכת שומנים לכלל האוכלוסייה השתנו רבות במהלך 70 השנים האחרונות. חלק מהשינויים נבע משכלול ההערכה התזונתית כמו אנאליזה של הרכב מזונות. דוגמאות לכך ניתן למצוא, במדידות רמות חומצות שומן ספציפיות ובהפרדה בין שומנים ציס לטרנס. גם מגמות בשיווק שיחקו תפקיד בשינויים הללו, כפי שניתן לראות במעבר משימוש ב-SFA לשומן צמחי מוקשה TFA ולאחרונה המגמה להפחיתו למינימום בתפריט. חלק נבע גם משכלול רב (ואולי ביתר) במטה-אנאליזות.

**מחקרים אקולוגיים: קביעת אחוז קלוריות משומן ו"מחלת לב ניוונית". מחקר שבע הארצות. שנות**

**ה- 60-70: הפחתת סך שומן והעדפת PUFA**

בשנות ה-30 הבחין הרופא ההולנדי דן-לאנגן במה שנראה לו הבדל מקביל בין פרופילי תחלואה ותמותה של הולנדים מול תושבי המקום באינדונזיה (אז "הודו ההולנדית") ובין מנהגי האכילה<sup>1</sup>. לאחר מלחמה הפך הנושא של צריכת שומן ובריאות קרדיוואסקולרית לנושא מחקרי "חם". במפגש בשנת 1953 הציג אנסל קיס מהמחלקה לאפידמיולוגיה של האוניברסיטה של מינסוטה עקומה עולה אקספוננציאלית של "מחלת לב ניוונית", העוברת דרך אומדני צריכת שומן בקרב גברים בני 55-59 שנים כאחוז מסך קלוריות במספר ארצות. על סמך עדות זו, משולבת בעדויות קליניות, הציע קיס לראשונה השערה בדבר סיבות הניתנות למניעה ל"מגיפה החדשה של מחלת לב כלילית (מל"כ)"<sup>2</sup> ביקורת חריפה נמתחה על "סלקציה" של 6 הקהילות במחקר כדי לקבל "איור חלק" והועלתה העובדה שמתאם אקולוגי דומה נמצא גם עם אחוז קלוריות שהתקבל מכלבון<sup>3</sup>. בהמשך, פנו קיס ושותפיו לביצוע מחקר "שבע הארצות". במחקר רב היקף זה נבדקו כ-13,000 גברים מ-19 עוקבות מ-7 מדינות, אך אומדני צריכת מזון נגזרו ממדגמים של 30 איש. נמצא מתאם אקולוגי גבוה בין צריכת SFA בדיאטה לתמותה ממחלת לב וכלי דם במעקב עד 25 שנים<sup>4</sup>. מחקר זה תרם לתאוריה ש-SFA מהוות גורם סיכון משמעותי למחלות לב וכלי דם כחיזוק להשערת ה-"Diet-heart"<sup>5</sup>. לאחר מכן, בשנת 1961 פרסם ה-American Heart Association (AHA) המלצה להפחית SFA ואת סך השומן בדיאטה<sup>6</sup>.

**מחקרים התערבותיים שנות ה-60-80 SFA מול PUFA:** מעט המחקרים ההתערבותיים, בהם נבדקה החלפת SFA ב-PUFA תמכו בה, באשר מצאו פחות אירועים כליליים בקבוצת ההתערבות במניעה שניונית<sup>7,8</sup>, וראשונית<sup>9</sup>.

ב-1977 פרסם הסנאט האמריקאי (וועדת McGovern), יחד עם משרד החקלאות האמריקני (USDA) מסמך יעדים תזונתיים לארה"ב, ביניהם: הפחתת צריכת השומן ל-30-40% מהקלוריות עם יחס SFA : MUFA : PUFA - 1 : 1 : 1 (P:M:S), והעלאת צריכת הפחמימות ל-55-60% מהקלוריות<sup>10</sup>. המלצות אלה אומצו על ידי גופים נוספים כמו: National Cholesterol Education Program (NCEP), National Institute of Health (NIH), וה-American Heart Association (AHA)<sup>4</sup>.

**מחקרים תצפיתיים שנות ה-80-90 – פחמימות במקום שומן.** אם בשנות ה-70 ההמלצות הדגישו החלפת SFA ב-PUFA, לעומת זאת, בשנות ה-80 ואפילו ה-90 הומלץ על הפחתת צריכת סך השומן ל-25-35% מסך הקלוריות, במקביל להעלאת אחוז הפחמימות<sup>11</sup>. המלצות אלה התבססו על מספר אנאליזות מובילות כדוגמת זו ממחקר האחיות<sup>12</sup>. (במחקר זה, שהחל ב-1976 התקבל מידע מכ-120,000 אחיות, בגילים 30-55 שנים, ב-11 ממדינות ארצות הברית. קוהורט נוסף צורף בשנת 1989 ושלב שלישי של המחקר החל בשנים האחרונות. מחקר האחיות הציב אבן דרך בחקר בריאות נשים ובמסגרתו, הקשר בין תזונה, פעילות גופנית, עישון, פרטים אחרים של התנהגות בריאותית, שימוש בגולות ובין שיעורי תחלואה ותמותה).

### מחקרים התערבותיים אודות השפעת שומן מול פחמימות על שומני הדם

שתי מטה-אנאליזות, פורסמו על ידי Mensink and Katan של 27 מחקרים התערבותיים<sup>13</sup> ו-60 מחקרים התערבותיים<sup>14</sup>. התוצאות עמדו בקנה אחד עם ההמלצה להפחית SFA ו-TFA ולהעלות צריכת MUFA, PUFA. בשנות ה-90 נסללה הדרך להמלצות ספציפיות יותר לגבי תת קבוצות של PUFA ונראה היה, שאולי הקשר המגן בין PUFA למל"כ נבע בעיקר מתכולת חומצות השומן אומגה-3 בתפריט.

במטה אנאליזה מאוחרת יותר, של 11 מחקרי עוקבה, עם 344,696 משתתפים ומשך מעקב 4-10 שנים, נמצאה עדיפות ל- PUFA על פני SFA, והחלפה תיאורטית של 5% מהקלוריות של האחרונה בראשונה הייתה קשורה לסיכון מופחת להיארעות כלילית. Hazard ratio (HR)=0.87; (95% CI: 0.77, 0.97). לעומת זאת, צריכה גבוהה יותר של פחמימות במקום SFA הייתה קשורה להיארעות כלילית גבוהה יותר (HR= 1.07; (95% CI: 1.01, 1.14)<sup>15</sup>. אולם החוקרים לא התייחסו לעובדה שכמחצית מהקלוריות הנאכלות בארה"ב מקורן בפחמימות, מתוכן הרוב בצורת סוכר, עמילן מעובד ועמילן מתפוחי אדמה<sup>16</sup>. כלומר מדובר בהחלפת שומן, בריא בחלקו, בסוכר.

### מחקרים תצפיתיים: אומגה-3

במחקר האחיות הייתה צריכה בחמישוניים עולים של חומצת שומן אלפא-לינולנית אומגה-3 קצרת שרשרת ממקור צמחי (ALA) קשורה לסיכון מופחת לאוטם לא פטאלי RR= 1.0, 0.99, 0.90, 0.67, 0.55 (95% CI: 0.32, 0.94); P for trend = 0.01<sup>17</sup>. קשר כזה נמצא גם במטה-אנאליזה של 27 מחקרים תצפיתיים שכללו 251,049 משתתפים. בקרב צרכנים גבוהים יותר של ALA או סמנים ביולוגיים לצריכתה, הסיכון להיארעות קרדיואסקולרית היה נמוך ב-14% : (95% CI: 0.77, 0.97) 0.86<sup>18</sup>. החוקרים סייגו את התוצאות בקיומה של הטרוגניות רבה בין המחקרים.

### מחקרי התערבות: אומגה-3

במחקר ההתערבותי Diet And Reinfarction Trial (DART) נחקרה לראשונה במודל הקצאה אקראית השפעתה של המלצה לצרוך 200-400 גרם בשבוע דגים שמנים (500-800 מ"ג אומגה-3 במזון או בתוסף). השתתפו 2,033 גברים לאחר אוטם. במשך מעקב של שנתיים, הייתה הפחתה של 29% בסך התמותה. רובה נבעה מירידה בתמותה מאוטם קטלני<sup>19</sup>. למרות הצטברות נתונים אלה, כללו המלצות ה-NCEP III ב-2001 הפחתת SFA לפחות מ-7%, סך PUFA 10%, ו-MUFA 20% מהקלוריות<sup>20</sup> ורק בהמלצות ה-USA 2010 הומלץ על הגברת צריכת מאכלי ים במקום צריכת עוף ובשר. הייתה זו הפעם הראשונה, בה הופיעה המלצה זו והתמקדה בדגים עשירי EPA, DHA אשר מכילים גם מעט כספית כמו סלמון, אנשובי וטונה טריה<sup>21</sup>. גם המלצות אלה שנויות במחלוקת עקב היעדר מחקרים חד משמעיים לגבי הקשר בין פירות ים למל"כ. ההמלצה לצריכת חומצות שומן אומגה-6 למניעת מל"כ של ה-AHA עומדת עד היום על 5-10% מהקלוריות<sup>22</sup>. בתמונה המורכבת של צריכת אומגה-3 משתלבים מחקרים על אפקט של נטילת חומר זה בכמוסות. מאז שטיפול בסטטינים התרחב לממדים "ענקיים" לא הראו מחקרי התערבות עם לקיחת אומגה 3 וסטטינים, מול פלצבו וסטטינים, ממצאים

המאוששים את האפקט של חומצת השומן אומגה 3. "על הפרק" סיום מחקר גדול נוסף אשר אולי יאיר את מידת ההשפעה של אומגה 3 על חולי מל"כ גם בעידן הסטטינים.

**TFA - אאוט** לאחר הצטברות של עדויות מתחילת שנות ה-90<sup>12,14</sup>, השילוב בין הוכחות מטאבוליות ואפידימיולוגיות על הקשר בין TFA לסיכון מוגבר למל"כ, הביא להמלצה ולאחריה לפעולות להפחתת רמתן בתפריט. TFA נוצרות גם באופן טבעי בבקר ובחלב בקר. במטה אנאליזה של 4 מחקרים, שהעריכו צריכת TFA מבקר ו-3 מחקרים שהעריכו צריכת TFA תעשייתי, נמצא שצריכת TFA מבקר אינה קשורה לסיכון מוגבר למל"כ עבור 0.5 מול 1.9 גרם ליום (RR=0.92 (95% CI: 0.76,1.11). לעומת זאת, הקשר עם TFA ממקור תעשייתי היה RR=1.21(95%CI 0.97,1.5) קרוב למובהקות סטטיסטית P=0.09<sup>23</sup>.

### שנות ה-90 המאוחרות - הדיאטה ה-1 MUFA

היותה הבסיס למחקרים על הדיאטה הים תיכונית המדגישה צריכה גבוהה של MUFA<sup>24</sup> (לדיאטה הים תיכונית מוקדש פרק נפרד).

### שנות ה-2000 המאוחרות – חזרה ל-SFA

בשנים אלה, במקביל לעלייתה של הדיאטה הים תיכונית ואחרות, החלו להתייחס יותר לדפוסי אכילה ופחות לרכיבים ספציפיים.

מספר מטה-אנאליזות העלו מחדש את שאלת מקומן של SFA במניעה וטיפול במל"כ: במטה-אנאליזה של Mente וחב' נסקרו מחקרי עוקבה ומחקרי התערבות, שעסקו באופן כללי בדפוסי אכילה הקשורים למל"כ<sup>25</sup>. בסקירה זו, במחקרי עוקבה, הרכיבים השומניים שהיו קשורים לסיכון פחות למל"כ היו: חומצות שומן אומגה-3 ממקור ימי (EPA, DHA), MUFA, אגוזים והדיאטה הים תיכונית. סיכון מוגבר היה קשור לצריכה מוגברת של TFA.

במחקרי ההתערבות, צריכה גבוהה יותר של חומצות שומן EPA, DHA (RR=0.77 95% CI:0.62, 0.91) ודפוס האכילה של הדיאטה הים תיכונית (RR=0.32 95% CI:0.15,0.48) היו היחידים שהפחיתו את הסיכון למל"כ בעוד יחס PUFA:SFA (P/S) לא נמצא קשור למל"כ.

במטה אנאליזה נוספת, של 21 מחקרי עוקבה במניעה שניונית, במשך מעקב של 23-5 שנים אחר 347,747 משתתפים, צריכת SFA לא נמצאה קשורה לסיכון מוגבר למל"כ, שבץ מוחי או מחלות קרדיוואסקולריות (RR=1 95%CI 0.89,1.11)<sup>26</sup>. החוקרים ציינו, כי מסתמנת הטיה לרעת כיוון הימנעות מפרסום מחקרים בהם לא נמצא קשר בין צריכת SFA למל"כ. כלומר, התוצאה אמורה להיות שלילה מהותית יותר של הקשר.

למרות התוצאה המפתיעה, אותם מחברים, באותו כרך של העיתון, סיכמו, שלא מומלץ להחליף SFA בפחמימות, אך החלפתן ב-PUFA הוכחה כמפחיתת סיכון למחלות קרדיוואסקולריות<sup>27</sup>.

יתרונותיהן של PUFA על פני SFA מוטלים בספק, בעיקר בשל נטייתן להתחמצן. ייתכן, שחימום הבשר גורם ליצירת תהליכי חימצון, שקשורים לסוגי שומן אחרים הנמצאים בבשר<sup>28</sup>.

לאחרונה פורסמה מטה-אנאליזה ב- 32 מחקרים תצפיתיים עם 530,525 משתתפים וב-27 מחקרי התערבות שבדקו תוספת חומצות שומן. במחקרי ההתערבות לא נמצא קשר מובהק בין צריכת SFA, ALA, LA, EPA ו-DHA, לסיכון למל"כ<sup>29</sup>.

ל-SFA מקורות שונים ואורך שרשרת שונה. כתוצאה, השפעתן על שומני הדם איננה אחידה. למשל, חומצת השומן הלאורית משמן קוקוס העלתה רמות HDL-C יותר מעליית רמות LDL-C, יחד עם זאת ההשפעה המובהקת היחידה של הפחתת היחס סך כולסטרול ל-HDL-C הייתה של חומצת שומן סטארית (C18)<sup>14</sup>.

בכל מזון קיים שילוב של חומצות שומן. למשל בשמן דקל ובשמן זית יש כמות דומה של PUFA אבל, ההוכחות האפידמיולוגיות לקשר בין צריכת שומן צמחי רווי טרופי, למל"כ, אינן חזקות<sup>27</sup>. בנוסף, העדויות על השפעתן של חומצות שומן רוויות מבודדות על שומני הדם אינן עקביות ואין תוצאות ארוכות טווח של תחלואה ותמותה. בתפריט המערבי, כמותן של חומצות שומן אלה כל כך נמוכה, שניתן להתייחס אליהן רק אם הן חלק מדפוס אכילה.

### <sup>30,16</sup> מקורות לטעויות בבניית ההמלצות לצריכת שומן במשך השנים

כששוקלים החלפה של רכיב תזונה בדיאטה, יש להתייחס לשאלה, במה להחליפו ואלו רכיבים עולים כתוצאה מהשינוי. פענוח הנתונים גם הוא בעל משמעות:

ההמלצה להחליף צריכת SFA ב-PUFA התפרשה כמעבר לדיאטה דלת שומן. אמנם דיאטה דלת שומן מומלצת כשמקור השומן העיקרי בדיאטה לפני ההפחתה הוא SFA, אבל אם מחליפים חמאה בסוכר לא בטוח שהשינוי תורם לבריאות. בנוסף, חל בלבול בין "דל שומן" ל-"דל קלוריות" וייתכן שיש בלבול בציבור כשהמוצר דל השומן עשיר בסוכר.

ייתכן שהפחתת השומן הרווי נעשתה בשנות ה-70-90, על ידי שימוש ב-TFA, שהוכחו בהמשך כמזיקות. בחלק מהמחקרים שנכללו במטה-אנאליזות, לא הופרדו MUFA ציס מטרנס. בנוסף, מקור ה-MUFA העיקרי בדיאטה הים תיכונית הינו חומצה אוליאית. MUFA מסוג אחר נמצאות בעיקר במזונות המכילים שומן רווי כמו בשר, וקשה להפריד בין ההשפעות ההדדיות של SFA ו-MUFA במזונות אלה<sup>31</sup>.

### לסיכום

ההמלצה להפחית צריכת שומן רווי התבססה בעיקר על מחקר 7 הארצות, שהוא מחקר אקולוגי. באופן אסוציאטיבי כמעט, המלצה זו התרחבה להפחתת צריכת סך שומן. ואילו תעשיית המזון עברה לשימוש בשומן צמחי, אבל הקשתה אותו על מנת לקבל מוצרים מתאימים.

כתוצאה מהפחתת סך השומן, עברנו לדיאטה עשירה בפחמימות. יחד עם הגידול בשפע המוצע ובגדלי המנה, ניתן להניח שחלק מהפחמימות הגיע כסוכר מוסף, כך שהתוצאה הייתה כמעט הפוכה מהצפוי והובילה למגמה הפוכה, להעלות חזרה את סך השומן בתפריט, תוך דגש על סוג השומן.

במקביל עם התקדמות בשיטות המחקר, החלו להבדיל בין סוגים שונים של שומן רב בלתי רווי ולהכיר בחשיבות חומצות שומן אומגה-3 והיחס בינן לבין אומגה-6.

את נחיתותן של חומצות השומן החד בלתי רוויות באותה תקופה, ניתן להסביר בכך שלא הפרידו בין חומצות שומן חד בלתי רוויות ציס לטרנס. לכן, במקביל למסקנה שחומצות שומן טרנס מזיקות, עלתה חשיבותן של חומצות השומן החד בלתי רוויות, ממקור צמחי, כפי שבא לידי ביטוי בדיאטה הים תיכונית. לאחרונה התעוררה השאלה האם אכן חומצות שומן רוויות כל כך מזיקות, מאחר ומקור המידע העיקרי לקשר הזה הוא מחקרים לא התערבותיים. כרגע נראה עלינו להשוות בעיקר בין SFA לחומצות שומן רב בלתי רוויות אומגה-6. נראה שעוד צפויים שינויים גם בהמלצות הללו.

## מבואות עיקריים לפרק שומן בדיאטה

1. De Langen, CD. Cholestrine-stofwisseling en rassenpathologie [CD Cholesterol metabolism and racial pathology]. Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indië 1916;56:1-34. In: <http://www.epi.umn.edu/cvdepi/essay.asp?id=111> Accessed March 3<sup>rd</sup> 2014.
2. Blackburn H, Labarthe D. Am J Epidemiol. Stories from the evolution of guidelines for causal inference in epidemiologic associations: 1953-1965. 2012;176:1071-7.
3. Yerushalmy J, Hilleboe HE. Fat in the diet and mortality from heart disease a methodologic note. N Y State J Med.1957;57:2343-2354.
4. Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. 1980. Cambridge, MA: Harvard University Press 1980.
5. Weinberg SL. The diet-heart hypothesis: A critique. J Am Coll Cardiol 2004;43:731-3.
6. American Heart Association. Dietary fat and its relation to heart attacks and strokes. JAMA 1961;175:135-137.
7. Leren P. The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. Circulation. 1970;42:935-42.
8. Dayton S, Pearce ML. Prevention of coronary heart disease and other complications of arteriosclerosis by modified diet. Am J Med 1969;46:751-62.
9. Turpeinen O. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. Circulation 1979;59:1-7.
10. Dietary goals for the United States. US government printing office Washington DC; 1977. [http://zerodisease.com/archive/Dietary\\_Goals\\_For\\_The\\_United\\_States.pdf](http://zerodisease.com/archive/Dietary_Goals_For_The_United_States.pdf) Accessed March 11th 2014.
11. Shaper AG, Marr JW. Dietary recommendations for the community towards the postponement of coronary heart disease. Br Med J 1977;1:867-71.
12. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med. 1997;337:1491-9.
13. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. Arterioscler Thromb 1992;12:911-919.
14. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr 2003; 77: 1146-55.
15. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Ascherio A. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. Am J Clin Nutr 2009;89:1425-32.
16. Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, Lichtenstein AH, Rudel LL, Maki KC, Whelan J, Ramsden CE, Block RC. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. J Clin Lipidol. 2012;6:216-34.

17. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:890-7.
18. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, Mozaffarian D, Hu FB.  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1262-73.
19. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.
20. 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.
21. . U.S. Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans, 2010. Available at: <http://www.cnpp.usda.gov/dietaryguidelines.htm>. Accessed March 22nd 2014.
22. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009;119:902-7.
23. Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:773-83.
24. Simopoulos AP. The Mediterranean Diets: What Is So Special about the Diet of Greece? The Scientific Evidence. *J Nutr* 2001;131: 113065S-3073S.
25. Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659-69.
26. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-46.
27. Siri-Tarino PW1, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:502-9.
28. Lawrence GD. Dietary fats and health: dietary recommendations in the context of scientific evidence. *Adv Nutr* 2013;4:294-302.
29. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw K, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of Dietary, Circulating, and Supplement Fatty Acids With Coronary Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:398-406-406.
30. Willett WC. Dietary fats and coronary heart disease. *J Intern Med* 2012;272:13-24.
31. Xu J, Eilat-Adar S, Loria C, Gouldbourt U, Howard BV, Fabsitz RR, Zephier EM, Mattil C, Lee ET. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: The Strong Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:894-902.

### א. דיאטה דלת שומן וכולסטרול

#### דיאטה דלת שומן וכולסטרול

בעבר, ההמלצות התזונתיות האמריקאיות<sup>1,2</sup> והאירופאיות<sup>3</sup> 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<sup>1,2</sup>:

- 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<sup>4</sup>.

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<sup>5</sup>. לפיכך, בההמלצות האמריקאיות משנת 2013 מוזכר, שאין ראיות מספיקות על מנת לקבוע האם הפחתת כולסטרול בדיאטה מורידה רמות LDL-C<sup>6</sup>.

בדוח המדעי החדש מ-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 כולסטרול בנסיוב. אולם, המלצות אלו אינן מתייחסות לאוכלוסיות חולות, כמו חולי סוכרת וחולי לב<sup>7</sup>. המלצות לגבי צריכת ביצים נמצאות בפרק נפרד בהמשך מסמך זה.

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 מאכלי ים כדוגמת שרימפס (sea food) וביצים, שמכילים כולסטרול למרות תכולה נמוכה יחסית של שומן רווי. אולם השפעתם של אלה, לא נבדקה מספיק<sup>8</sup>. לפיכך נראה כי



בהנחיות לדיאטה בריאה אין צורך לתת הנחייה ספציפית על צריכת כולסטרול, אלא להתייחס לסוג השומן.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
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 חומצת שומן רוויה אחת על פני האחרת למניעה קרדיוואסקולרית

#### מבואות עיקריים לפרק כולסטרול ושומן בדיאטה

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:191-212.
6. 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.
7. 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 24<sup>th</sup> 2015.
8. Oehlenschläger 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

בדיאטה דלת פחמימות מגבילים את כמות הפחמימות בתזונה ברמות שונות. ההגדרות המקובלות הן:

1. דיאטה מופחתת פחמימות: מכילה מעל 130 גר' פחמימות ביום, ועד 45% מסך הקלוריות.
2. דיאטה דלת פחמימות: מכילה 130-30 גר' פחמימות פחמימות ליום.
3. דיאטה קטוגנית דלה מאוד בפחמימות: מכילה פחות מ- 30 גר' פחמימות ביום<sup>1</sup>.

### מחקרי התערבות

ניסויי הזנה מטבוליים מראים כי עבור כל 1% הפחתה איזוקלורית של פחמימות לטובת שומן צמחי ישנה הפחתה של 1-2% ברמות TG<sup>2,3</sup>.

במטה אנאליזה של 17 מחקרי התערבות, שכללו 1141 משתתפים ומרביתם ארכו עד שנה, נמצא כי לדיאטה דלת פחמימות היה יתרון בהפחתה במשקל, היקף מותן, לחץ דם, TG, גלוקוז בצום, HbA1C, אינסולין ו-C-reactive protein (CRP) ועלייה מובהקת ברמות HDL-C בעוד לא ניכרה השפעה משמעותית ברמות LDL-C וקריאטינין<sup>4</sup>.

במטה-אנאליזה של 23 מחקרי התערבות, שכללו 2,788 משתתפים דווח כי בהשוואה לדיאטה דלת שומן, לדיאטה דלת פחמימות היה יתרון מובהק בהפחתה של TG (הבדל של 14 מ"ג/ד"ל בין הדיאטות) והעלאה ברמות HDL-C (הבדל של 3.3 מ"ג/ד"ל). במקביל נצפתה עלייה מתונה ברמות LDL-C (הבדל של 3.7 מ"ג/ד"ל)<sup>5</sup>. במטה-אנאליזה חדשה יותר של מחקרי התערבות, שכללו 3492 משתתפים ונמשכו מעבר לשנה, נמצא יתרון לדיאטה דלת הפחמימות / עתירת חלבונים בהפחתה במסת השומן, TG ואינסולין<sup>6</sup>.

במטה-אנאליזה של מחקרי התערבות, שכללו 3073 חולי סוכרת מסוג 2 עם משך מעקב למעלה משנה נמצא כי דיאטה דלת-פחמימות הייתה אחת מהאסטרטגיות המומלצות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות בקרב חולי סוכרת<sup>7</sup>.

במחקר ה-DIRECT הישראלי, נערכה התערבות במשך שנתיים בקרב מאות נחקרים מאזור דימונה<sup>8</sup> ומעקב לאורך 4 שנים נוספות<sup>9</sup>. נמצא כי בהשוואה לדיאטה דלת-שומן, לדיאטה דלת פחמימות היה יתרון בהפחתה במשקל ובמיוחד בשיפור רמות HDL-C, אפוליפופרוטאין A, TG ונטייה לשיפור רמות אינסולין<sup>8,10</sup>. בשלושת הדיאטות היתה הפחתה משמעותית ומובהקת של נפח הדופן של עורק הקרוטיד, כל עוד נשמרה ירידה במשקל של לפחות 5.5 ק"ג לאורך שנתיים והפחתה של כ-5 יחידות בלחץ הדם הסיסטולי, ללא הבדל משמעותי בין הדיאטות<sup>10</sup>. דיאטה דלת פחמימות נמצאה במחקר זה בטוחה ויעילה מבחינת סמני תפקוד כלייתי<sup>11</sup> ומדדי כבד ודלקת<sup>8</sup>. לאחר ארבע שנות מעקב נוספות, היתרון בשיפור פרופיל שומני הדם נשמר בדיאטה דלת פחמימות ובדיאטה ים-תיכונית למרות שנצפתה עלייה חלקית במשקל<sup>9</sup>.

## מנגנונים אפשריים

ממחקרי התערבות שנערכו בעשור האחרון עולה כי דיאטה דלת פחמימות מהווה אסטרטגיה יעילה ובטוחה בהפחתת משקל ובשיפור גורמי סיכון קרדיוואסקולרים. הפחתת צריכת פחמימות לטובת תוספת חלבונים ושומנים, במיוחד מהצומח, עשויה לתרום להפחתת משקל, TG והעלאת HDL-C, אך לא להפחתת LDL-C באופן ישיר<sup>12,13</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	דיאטות דלות פחמימות עדיפות על פני דיאטות דלות שומן בהפחתת רמות TG והעלאת רמות HDL-C בדם. עדיף להחליף את הפחמימות בשמנים בלתי רוויים מן הצומח.
A	I	דיאטות דלות פחמימות, שמכילות 30-40% מקלוריות מפחמימות, דלות בשומן רווי ועשירות בשומן חד בלתי רווי, בטוחות לצריכה באנשים בריאים בעודף משקל, במשך מעקב של עד 4 שנים.
A	I	דיאטות דלות פחמימות מובילות לירידה גדולה יותר במשקל בהשוואה לדיאטות דלות שומן (במשך מעקב עד שנתיים).

## מבאות עיקריים לפרק: דיאטה דלת פחמימות

1. Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-carbohydrate diet review: Shifting the paradigm. Nutr Clin Pract 2011;26:300-8.
2. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper References Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
3. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nut 2003;77: 1146-1155.
4. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Obs Rev 2012;13: 1048-1066.
5. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS Jr, Kelly TN. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Am J Epi 2012; 176: S44-S54.
6. 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. Nut Met Card Dis 2014;24: 224-235.
7. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. Am J Clin Nut 2013;97: 505-516.

8. 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, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008 ; 359:229-241.
9. Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I. Four-year follow-up after two-year dietary interventions. *N Engl J Med* 2012; 367:1373-1374.
10. 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, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation* 2010;121: 1200-1208.
11. Tirosh A, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Rudich A, Kovsan J, Fiedler GM, Blüher 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 ; 36:2225-2232.
12. Hu T, Bazzano LA. The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: Evidence from epidemiologic studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:337-343.
13. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs. low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166: 285–293.

## ג. דיאטה ים תיכונית

התזונה הים-תיכונית מתבססת על מזון מהצומח, מזון עונתי, מקומי, טרי וכמעט לא מעובד. התזונה 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 קטנה עד מתונה<sup>1,2</sup>. 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 השומן החד-בלתי רווי גבוהה ומהווה 25%-15% מסך האנרגיה. התזונה הים-תיכונית מתאפיינת גם בצריכה גבוהה של חומצות שומן אומגה 3 מדגים וממקורות צמחיים, המתבטאת ביחס נמוך של חומצות שומן מסוג אומגה 6 לאומגה 3, העומד על 1:2-1:1 לעומת 14:1 בתזונה האופיינית באירופה<sup>1,2</sup>.

## מחקרי תצפית

במטה-אנאליזה של 8 מחקרים, שכללו 514,816 משתתפים, נמצא כי היצמדות לתזונה הים-תיכונית קשורה בשיעורים נמוכים ב-9% לסך התמותה וב-10%-9% לתמותה ממחלות לב וכלי דם<sup>3,4</sup>. היצמדות לדיאטה הים-תיכונית נמצאה קשורה בסיכון נמוך למ"כ, כפי שנצפה במטה-אנאליזה של מחקרי עוקבה (RR 0.63; 95%CI 0.53,0.72)<sup>5</sup> במחקרי עוקבה נוספים נמצא כי קיים קשר הפוך בין תזונה ים-תיכונית לגורמי הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות בעיקר יתר לחץ דם (יל"ד), השמנה ותסמונת מטבולית<sup>6</sup> וסוכרת מסוג 2<sup>7</sup>.

מעבר לכך, נמצא קשר בין תזונה ים-תיכונית לאיכות חיים טובה יותר, תוחלת חיים ארוכה יותר ומניעה ראשונית ושניונית של מחלות כרוניות נוספות ביניהן: סרטן, אלצהיימר, פרקינסון, מחלת ריאות חסימתית כרונית, דלקת מפרקים שגרונית ואוסטיאופורוזיס.<sup>8</sup>

### מחקרי התערבות

במחקרים התערבותיים, הדיאטה נמצאה יעילה בהפחתת גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם כגון: השמנה<sup>9,10</sup>, עמידות לאינסולין וסוכרת<sup>11</sup>, פרופיל שומני הדם<sup>12-13,10</sup>, יליד<sup>14,12</sup>, תהליכי חמצון ודלקת<sup>15-16</sup>, והתסמונת המטבולית<sup>17-18</sup>. במטה-אנליזה של מחקרי התערבות, בהם נערכה השוואה בין דיאטה ים-תיכונית לדיאטה דלת שומן בקרב אנשים בעודף משקל או השמנה, הדיאטה הים-תיכונית נמצאה יעילה יותר בהפחתת משקל, לחץ דם סיסטולי ודיאסטולי, רמות גלוקוז בצום, כולסטרול כללי ו-CRP<sup>19</sup>.

במטה-אנליזה של מחקרי התערבות נמצא כי היצמדות לדיאטה הים-תיכונית קשורה בסיכון נמוך למלי"כ (RR 0.32, 95%CI 0.15,0.48)<sup>5</sup>. במחקר PREDIMED השתתפו גברים ונשים בגילאי 55-80 שנים, שהיו בסיכון גבוה למחלות קרדיוואסקולריות. הם חולקו באופן אקראי ל-3 קבוצות דיאטה: דלת שומן; ים-תיכונית עם שמן זית; ים-תיכונית עם אגוזים. הדיאטה הים-תיכונית לא כללה הגבלה קלורית או המלצה לפעילות גופנית. במחקר, שכלל 7,447 משתתפים (57% נשים), חלה ירידה של כ-30% בסיכון לתחלואה או תמותה קרדיוואסקולרית במהלך מעקב חציוני של 4.8 שנים (בקבוצת שמן הזית HR 0.70; 95% CI 0.54, 0.92 ובקבוצת האגוזים HR 0.72; 95% CI 0.54, 0.96)<sup>20</sup>. במחקרי התערבות נוספים הוכח כי התזונה הים-תיכונית יעילה גם במניעה שניונית של מחלות קרדיוואסקולריות<sup>6,21</sup>.

במחקר Lyon Diet Heart, הסיכון לתמותה לבבית או לאירוע לבבי ירד ב-50% עד 70% בקרב חולי CHD, שאימצו את הדיאטה הים-תיכונית (מועשרת בחומצת שומן אלפא-לינולנית, ALA) במשך 4 שנות מעקב<sup>22</sup>. היצמדות לדיאטה ים-תיכונית קשורה לסיכון נמוך לפתח LVSD (left ventricular systolic function) במהלך האשפוז ולסיכון נמוך להישנות אירועים לבביים במשך שנתיים (OR 0.88, 95%CI 0.80,0.98)<sup>23</sup>.

### מנגנונים אפשריים

מנגנון הפעולה מיוחס להשפעה הסינרגיסטית של מכלול רכיבי התזונה המאפיינים את הדיאטה וכוללים: סיבים תזונתיים, אנטיאוקסידנטים (ויטמינים A,C,E), קרוטנואידים (בטא-קרופן, ליקופן, לוטאין ועוד) שמקורם בירקות ופירות, חומצות שומן חד-בלתי רוויות משמן הזית וחומצות שומן מסוג אומגה-3 מדגים. במספר מחקרים נמצאה השפעה מיטיבה של התזונה הים-תיכונית (במיוחד שמן זית) על ביטוי גנים הקשורים בטרשת ורגישות לאינסולין<sup>20</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	תזונה ים-תיכונית מומלצת למניעת מחלות קרדיוואסקולריות.
A	I	תזונה ים-תיכונית מומלצת למניעת גורמי הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות: סוכרת, תסמונת מטבולית, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה והשמנה.

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. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*, 2008;337:a1344.
4. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189-96.
5. Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*, 2009;169:659-69.
6. Grosso G, Mistretta A, Frigiola A, Gruttadauria S, Biondi A, Basile F, Vitaglione P, D'Orazio N, Galvano F. Mediterranean diet and cardiovascular risk factors: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54:593-610.
7. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism*. 2014;63:903-911.
8. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64:S27-47.
9. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev*, 2008;9:582-93.
10. 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, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ; 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.
11. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez-González MA. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:1-10.
12. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009825. doi:10.1002/14651858:CD009825.
13. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F, Cabezas C, López-Sabater Mdel C, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solá R, Covas MI; PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1195-203.
14. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2006;145:1-11.
15. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, Serrano-Martínez M, Salas-Salvadó J, Benages N, Casas R, Lamuela-Raventós RM, Masanes F, Ros E, Estruch R. Inhibition of

- circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:248-56.
16. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:152-8.
  17. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome: the end of the beginning. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8:197-200.
  18. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, Ruiz-Gutiérrez V, Bulló M, Basora J, Covas MI; PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008;168:2449-58.
  19. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med.* 2011;124:841-51.
  20. 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.
  21. de Lorgeril M, Salen P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr.* 2011;14:2333-7.
  22. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamele 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.
  23. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Aggelopoulos P, Kastorini CM, Kehagia I, Pitsavos C, Stefanadis C. The Mediterranean diet contributes to the preservation of left ventricular systolic function and to the long-term favorable prognosis of patients who have had an acute coronary event. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:47-54.

## DASH diet .ד

### הקדמה

דיאטת DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) הינה תוכנית תזונתית שהורכבה במטרה להפחית את לחץ הדם כגורם סיכון קרדיוואסקולרי.

דיאטת DASH עשירה בירקות ובפירות, מוצרי חלב דלי שומן, דגנים מלאים, עוף דגים ואגוזים. מנגד, היא דלה בשומן, בשר בקר, ממתקים ומשקאות ממותקים. בהשוואה לדיאטה מערבית, דיאטת DASH מספקת יותר סידן, אשלגן, מגנזיום וסיבים תזונתיים, ופחות שומן, שומן רווי, כולסטרול ונתרן<sup>1</sup>. (ראה טבלה להלן).

### מחקרי תצפית

במטה אנאליזה של 3 מחקרי עוקבה תצפיתיים עם 144,337 משתתפים, שבוצעה לאחרונה, נמצא, שאימוץ דפוסי DASH היה קשור ל- 21% סיכון פחות למליכ באוכלוסיה ללא יליד<sup>2</sup>.



## מחקרי התערבות

במחקר, שנערך בקרב 459 משתתפים עם יל"ד ללא טיפול תרופתי, נבדקה ההשפעה של דיאטת DASH לעומת דיאטה עשירה בירקות ופירות בלבד או דיאטה אמריקאית טיפוסית דיאטת DASH הביאה לירידה בלחץ דם סיסטולי ודיאסטולי של 11.4 ו-5.5 מ"מ כספית בהתאמה, לעומת 7.2 ו-2.8 מ"מ כספית בדיאטה העשירה בירקות ופרות, בהשוואה לדיאטה האמריקאית הטיפוסית<sup>3,4</sup>. שילוב דיאטת DASH עם תוכנית המתמקדת באורח חיים בריא הפחיתה עוד יותר את לחץ הדם<sup>5</sup>. בחישוב לפי נוסחת פרמינגהם למדידת הסיכון לתמותה ממלי"כ ב-10 שנות מעקב, דיאטת DASH נמצאה קשורה לסיכון פחות ב-11% בהשוואה לדיאטה עשירה בפירות וירקות וב-18% בהשוואה לדיאטה אמריקאית טיפוסית<sup>6</sup>. במשתתפים עם BMI ממוצע של 33.1 ולחץ דם ההתחלתי ממוצע של 138/86 מ"מ כספית נמצאה ירידה משמעותית בלחץ הדם<sup>7</sup>, ללא קשר לנוכחות התסמונת המטאבולית<sup>8</sup>. בקרב סוכרתיים, נצפו בנוסף להפחתה ברמת לחץ הדם, שיפור ברמות הגלוקוז, HbA1c, שיפור ברמת הכולסטרול (הורדת LDL-C 17.2 מ"ג/ד"ל (p=0.001) ועלית HDL-C 4.3 מ"ג/ד"ל (p=0.02) וסמנים דלקתיים<sup>9,10</sup>. במטה אנאליזה עדכנית של 9 מחקרי התערבות, שנערכו בקרב 1239 משתתפים רובם לא סוכרתיים, לא נמצאה השפעה של דיאטת DASH על רמת הגלוקוז בצום<sup>11</sup>. בשילוב רמות שונות של נתון דיאטת DASH הפחיתה את לחץ הדם בכל רמות הנתון בהשוואה לקבוצת ביקורת. ההפחתה הבולטת ביותר בלחץ הדם נצפתה כשצריכת הנתון היתה הנמוכה ביותר (1200 מ"ג ליום<sup>12</sup>). ראוי לציין כי דיאטת DASH דלת נתון מנעה את העליה הטיפוסית בלחץ הדם המתרחשת עם הגיל<sup>13</sup>. לאחרונה הוכח, שדיאטת DASH דלה בנתון תורמת, בנוסף להורדת לחץ הדם, לתפקוד החדר השמאלי<sup>14</sup>, לשיפור בתפקוד האוטונומי והואסקולרי ולירידה במסת חדר שמאל אצל הסובלים מיל"ד ומעודף משקל. השפעה זו הייתה בולטת יותר בתוספת פעילות גופנית והורדה במשקל<sup>15</sup>. שיעורי ההיענות לדיאטת DASH היו גבוהים בעיקר בתחום מוצרי החלב ואחוז השומן בתפריט: 34% מהנחקרים עמדו ביעד צריכת הפירות והירקות, 59% ביעד צריכת דברי חלב, 59% ביעד הגבלת סך כך שומן מתחת ל-25% מהקלוריות היומיות ו-46.5% עמדו ביעד הגבלת צריכת השומן הרווי מתחת ל-7% מסך כל צריכת הקלוריות היומיות<sup>7</sup>. ההיענות לדיאטה היתה טובה גם כשהמשתתפים הכינו את הארוחות בעצמם<sup>9</sup>.

## מנגנונים אפשריים

דיאטת DASH עשירה בסיבים תזונתיים, במיוחד סיבים מסיסים, פולאט, ויטמין C, ופיטוכימיקלים כמו: פלאבנואידים, קרוטנואידים, ופיטוסטרולים כל אלה יכולים להגביר פעילות נוגדת חמצון, להפחית את לחץ הדם, לשפר את פרופיל שומני הדם, הרגישות לאינסולין ולצמצם את הדחק החמצוני<sup>16</sup>.

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

שומן	27% מסך הקלוריות
שומן רווי	6% שומן 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

### מבואות עיקריים : דיאטת DASH

1. [http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/new\\_dash.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/new_dash.pdf). Accessed 13/3/14
2. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases--incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. Nutrition. 2013 ;29:611-8.
3. 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.
4. 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.
5. 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;289:2083-2093.
6. Chen ST, Maruthur NM, Appel LJ. The effect of dietary patterns on estimated coronary heart disease risk: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 ;3:484-9.
7. 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.
8. 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 .
9. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, Esmailzadeh A, Willett WC. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. Diabetes Care. 2011 ;34:55-7.

10. Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, Willett WC. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr.* 2011 ;141:1083-8.
11. Shirani F, Salehi-Abargouei A, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on some risk for developing type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis on controlled clinical trials. *Nutrition.* 2013 ;29:939-47.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A.I. 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.
16. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2823–31.

## ה. צמחונות וטבעונות

### הגדרה

צמחונים נמנעים מאכילת בעלי חיים וטבעונים נמנעים מאכילת כל מזון שמקורו מהחי (בשר, דגים, ביצים ומוצרי חלב). תזונה צמחונית או טבעונית נובעת לרוב ממניעים אידיאולוגיים של אי פגיעה בבעלי חיים ו/או ממניעים בריאותיים <sup>1</sup>.

קיימים סוגים שונים של צמחונות וטבעונות <sup>2</sup>:

- Lacto-ovo vegetarian diet : נמנעים מבשר, דגים ועופות, אך אוכלים גם מוצרי חלב וביצים.
- Lacto vegetarians : נמנעים מבשר, עופות, דגים וביצים, אך אוכלים מוצרי חלב.
- Ovo vegetarians : נמנעים מבשר, עופות, דגים ומוצרי חלב, אך אוכלים ביצים.
- Vegan diet : דיאטה טבעונית. נמנעים מבשר, עופות, דגים, מוצרי חלב, ביצים, ג'לטין, דבש, ותוספי מזון שמקורם מבעלי חיים.
- Macrobiotic diet : נמנעים מבשר, עופות, ביצים, מוצרי חלב, פירות טרופיים, ממתקים, עגבניות ותפוחי אדמה. אוכלים דגים.
- Fruitarian diet : דיאטה טבעונית המבוססת על צריכת פירות טריים או מיובשים.

## מחקרי תצפית

במחקרי עוקבה נמצא כי בהשוואה לאוכלי כל, לצמחוניים וטבעוניים משקל גוף נמוך יותר<sup>3,4</sup>, רמה נמוכה יותר של רקמת שומן<sup>5</sup>, לחץ דם נמוך יותר, רמות סך הכולסטרול נמוכות ב- 32% ורמות LDL-C ב- 44%<sup>3</sup>.

במחקר סיני נמצא, כי ככל שמשך ההצמדות לצמחונות היה ארוך יותר, שומני הדם היו מאוזנים יותר ושכבת הטרשת על עורק התרדמה הייתה קטנה יותר<sup>6</sup>.

במטה אנאליזה של 7 מחקרי עוקבה, שכללו 124,706 משתתפים, הסיכון היחסי בקרב צמחוניים בהשוואה ללא צמחוניים לסך תמותה היה:  $RR = 0.91; 95\% CI, 0.66, 1.16$ , ולתמותה ממלייכ  $RR = 0.71; 95\% CI, 0.56, 0.87$ <sup>7</sup>.

לעומת זאת, במחקר Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Oxford (EPIC-Oxford), שכלל 46,562 משתתפים, מתוכם כ- 32% צמחוניים, במשך מעקב של 5.6 שנים, לא נמצא הבדל בין צמחוניים ולא צמחוניים בתמותה ממלייכ:

Death Rate Ratio 1.05, וסך תמותה:  $Death Rate Ratio 0.75; 95\% CI, 0.41, 1.37$   
 $95\% CI, 0.86, 1.27$ <sup>8</sup>.

במטה אנאליזה של 12 מחקרים התערבותיים או תצפיתיים, שכללו 1300 משתתפים, נמצא כי במדינות מתפתחות נמצא קשר בין דיאטה צמחונית/טבעונית לרמות TG נמוכות יותר. קשר כזה לא נמצא בקרב המשתתפים ממדינות מפותחות<sup>9</sup>.

## מחקרי התערבות

במטה אנאליזה, שכללה 27 מחקרי התערבות נמצא, כי הירידה הגדולה ביותר ברמות LDL-C (עד 35%) היתה בקרב אנשים שעברו לדיאטה צמחונית או טבעונית<sup>10</sup>.

בקרב חולי סוכרת, דיאטה טבעונית הביאה לשיפור גדול יותר בשומני הדם בהשוואה לדיאטה שוות קלוריות על פי הנחיות ה- American Diabetes Association (ADA). רמות LDL-C ירדו בדיאטה הטבעונית ב 13.5 מ"ג/ד"ל (-10%) לעומת 3.4 מ"ג/ד"ל (-3%) בדיאטה הרגילה<sup>11</sup>. במחקרים נוספים נמדדה ירידה גדולה יותר ב- HbA1C (1.23 מ"ג/ד"ל לעומת 0.38 מ"ג/ד"ל) ובמשקל (6.5 ק"ג לעומת 3.1 ק"ג) בדיאטת הטבעונית לעומת דיאטת ADA, בהתאמה<sup>12,13</sup>, וכן שיפור בתנגודת לאינסולין ובעקה החימצונית. השיפור הגדול יותר באיזון הסוכרת, סייע להורדת תרופות בקרב 53% מקבוצת ההתערבות לעומת 5% בקבוצת הביקורת<sup>14</sup>.

## מנגנונים אפשריים

באופן כללי, לצמחוניים וטבעוניים יש אורח חיים בריא יותר הכולל פחות עישון ויותר פעילות גופנית, שמשפיעים על הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות.

דיאטות צמחוניות וטבעוניות מאוזנות הן עשירות בפירות, ירקות, דגנים מלאים, קטניות ואגוזים ועל כן מכילות יותר סיבים תזונתיים, מגנזיום, חומצה פולית, ויטמין C, ויטמין E ופיטוכימיקלים, בהשוואה

לדיאטה מערבית. דיאטות אלו מכילות מעט, אם בכלל, מזונות מעובדים. כתוצאה מכך הן דלות יותר בקלוריות, שומן רווי וכולסטרול.

גורמים תזונתיים אלה משפיעים לטובה על גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם כמו משקל גוף, לחץ דם, רבדים טרשתיים בכלי הדם ועקה חמצונית<sup>1,15-17</sup>.

דיאטות טבעוניות וצמחוניות מאוזנות יכולות לשפר גורמי סיכון קרדיוואסקולריים.

חשוב לוודא שהדיאטות אכן מאוזנות, כדי למנוע חסרים בוויטמין B<sub>12</sub>, ויטמין D, חומצות שומן מסוג אומגה-3, סידן (במיוחד באנשים הנמנעים ממוצרי חלב), ברזל ואבץ<sup>16</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	דיאטה טבעונית או צמחונית מאוזנת משפרת את הפרופיל המטבולי, באנשים בריאים ובאנשים עם סוכרת
B	I	דיאטה טבעונית או צמחונית מאוזנת, תורמת להפחתת הסיכון לתחלואה ותמותה כללית וקרדיוואסקולרית

#### מבואות עיקריים : צמחונית וטבעונית

1. Dominique Ashen M. Vegetarian diets in cardiovascular prevention. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2013;15:735-45.
2. Venderley AM, Campbell WW. Vegetarian diets: Nutritional considerations for athletes. Sports Med 2006;36: 293–305.  
Craig WJ. Health effects of vegan diets. Am J Clin Nutr. 2009;89:1627S-1633S.
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. Yang SY, Zhang HJ, Sun SY, Wang LY, Yan B, Liu CQ, Zhang W, Li XJ. Relationship of carotid intima-media thickness and duration of vegetarian diet in Chinese male vegetarians. Nutr Metab (Lond) 2011;8:63.
6. Clifton PM. Protein and coronary heart disease: the role of different protein sources. Curr Atheroscler Rep 2011; 3:493-8.
7. Key TJ, Appleby PN, Davey GK, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Mortality in British vegetarians: review and preliminary results from EPIC-Oxford. Am J Clin Nutr 2003;78:533S-538S.
8. Neal D Barnard, Joshua Cohen, David JA Jenkins, Gabrielle Turner-A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. Am J Clin Nutr 2009; 89:1588S-1596S.
9. Ferdowsian HR, Barnard ND. Effects of Plant-Based Diets on Plasma Lipids. Am J Cardiol 2009;104:947-56.
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. Neal D Barnard, Joshua Cohen, David JA Jenkins, Gabrielle Turner-A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. Am J Clin Nutr 2009; 89:1588S-1596S.
12. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. American Journal of Clinical Nutrition 2013;97:505-516.
13. Kahleova H, Matoulek M, Malinska H, Oliyarnik O, Kazdova L, Neskudla T, Skoch A, Hajek M, Hill M, Kahle M, Pelikanova T. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. Diabet Med 2011;28:549-59.
14. Lilli B. Link, Najeeb S. Hussaini, Judith S. Jacobson. Change in quality of life and immune markers after a stay at a raw vegan institute: a pilot study. Complement Ther Med 2008;16:124-130.
15. Mi Kyung Kim, Sang Woon Cho, Yoo Kyoung Park. Long-term vegetarians have low oxidative stress, body fat, and cholesterol levels. Nutr Res Pract 2012;6:155-161.
16. Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. Nutr Clin Pract 2010;25:613-20.

## 1. מזון מעובד ומתועש

מזונות מעובדים, (המכונים לעיתים "מהירי הכנה" או "מוכנים לחימום" (Ready-to heat), ומשקאות מעובדים אינם מאוגדים תחת קטגוריית מזון אחת ולכן קשה לנתח את השפעתם הקרדיוואסקולרית<sup>1</sup>.

ניתן לחלק את המזונות המעובדים ל-3 קבוצות: מזונות לא מעובדים או מעובדים באופן מינימלי, מזונות מבוססי רכיבים מעובדים ומזונות "אולטרה-מעובדים". אולם תחת הגדרה זו קיימים הבדלים תרבותיים בין מדינות<sup>1</sup>.

**קבוצה 1:** מזונות לא מעובדים, נכללים מוצרים מהחי שנצרכים קרוב לזמן שחיטתם או מזונות מהצומח שנצרכים בצורתם הטבעית. מזונות מעובדים באופן מינימלי כוללים מזונות שלא עברו שינוי פיזיקלי ורכיבי התזונה המקוריים שלהם לא השתנו. תהליכי העיבוד המינימליים כוללים הוצאת חלקים לא אכילים, ניקוי, חיתוך, יבוש, הקפאה, קירור, פיסטור, התססה, הפחתת שומן, אריזת ואקום, סחיטה ועטיפה.

**קבוצה 2:** מזונות ממרכיבים מעובדים כוללת מזונות שעברו שינוי פיזיקלי או כימי כמו הידרוליזציה, זיקוק, טחינה והם שונים מהמזון המקורי. למשל: שומן מהחי, סוכרוז, קמחים ופסטות. הם לכשעצמם בדרך כלל לא אכילים אבל משמשים לבישול ביתי כדי להעשיר ארוחות שמכינים ממזונות לא מעובדים.

**קבוצה 3:** מזונות "אולטרה-מעובדים" כוללת מזונות מכונים לאכילה, שעברו הכנה מתועשת מרכיבי תזונה מקבוצה 2 או מחלקים זולים של בשר. לצורך עיבוד הבשר מוספים כימיקלים רבים לצורך עיבוד, שימור ושיפור הנפח, המרקם, הצבע והטעם. והם כמעט ואינם מכילים מזון מלא. בקבוצה זו נכללים נקניקיות, המבורגרים, ציפס בשקית, שניצלים מעובדים משקאות קלים ממותקים. חיי המדף שלהם ארוכים והם בדרך כלל עתירי אנרגיה, שומן, שומן רווי ושומן טרנס, סוכרים פשוטים ונתרן<sup>1</sup>.

### מחקרי תצפית

במחקרי חתך נמצא קשר בין צריכת דפוס אכילה של אוכל מתועש, לגורמי סיכון קרדיוואסקולריים כמו השמנה<sup>2,3</sup>, יל"ד<sup>3</sup>, דיסליפידמיה<sup>4</sup> וסוכרת<sup>5</sup>.

במטה-אנליזה של מחקרי עוקבה, צריכת בשר מעובד, כדוגמת נקניקיות, המבורגר ושיצל מעובד נמצאה קשורה להיארעות גבוהה יותר של מחלות קרדיווסקולריות וסוכרת<sup>6-8</sup> ושל סוגי סרטן שונים<sup>9-11</sup>.

### מנגנונים אפשריים

בין המנגנונים המוצעים להשפעה של דיאטה מעובדת על הבריאות נכללים השפעה של שומן טרנס, שומן רווי, ניטריטים, פוספטים, מלחים ו- Advanced glycation end products (AGEs) על המערכת הקרדיווסקולרית, רגישות לאינסולין, שינוי במיקום צבירת השומן ושינויים אפיגנטיים, כגון מתילציה של DNA<sup>2</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
B	III	מומלץ להמנע מאכילת מזונות מעובדים ומתועשים, ובעיקר בשר מעובד

### מבואות עיקריים למזונות מעובדים ומתועשים

1. Moubarac JC, Martins AP, Claro RM, Levy RB, Cannon G, Monteiro CA. Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. Public Health Nutr 2013;16:2240-8.
2. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. Nutr Rev 2012;70:3-21.
3. Sun J, Buys N, Shen S. Dietary patterns and cardiovascular disease-related risks in chinese older adults. Front Public Health. 2013;1:48.
4. Eilat-Adar S, Mete M, Noebmann ED, Xu J, Fabsitz RR, Obbesoon SOE, Howard BV. Dietary patterns are linked to cardiovascular risk factors but not to inflammatory markers in Alaska Eskimos. J Nutr 2009;139:2322-8.
5. Fretts, A, Howard, BV, McKnight B, Duncan GE, Beresford, SAA, Mete M, Eilat-Adar S, Zhang Y, Siscovick DS. The associations of processed meat and unprocessed red meat intake with incident diabetes: the strong heart family study Am J Clin Nutr 2012; 95:752-8.
6. 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.
7. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes--an updated review of the evidence. Curr Atheroscler Rep 2012;14:515-24.
8. Kim Y, Keogh J, Clifton P. A review of potential metabolic etiologies of the observed association between red meat consumption and development of type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2015 Mar 19. pii: S0026-0495(15)00086-4.
9. Li F, An S, Hou L, Chen P, Lei C, Tan W. Red and processed meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2014;7:2100-10.
10. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Cushing CA. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. Nutr Res Rev 2010;23:349-65.
11. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Scourman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. Nutr J 2010;9:50.

### א. דגנים מלאים וסיבים תזונתיים

דגנים מלאים הינם דגנים שלא עברו עיבוד ומכילים את הקליפה, האנדוספרם והנבט, לדוגמה: אורז מלא, חיטה מלאה ושיבולת שועל. דגנים מלאים עשירים בסיבים תזונתיים, נוגדי-חימצון, פיטו-אסטרוגנים, ויטמינים ומינרלים. בתהליך העיבוד של דגנים מלאים, מרבית הקליפה וחלק ניכר מהנבט מוסרים והדגן המעובד מכיל בעיקר את חלקי האנדוספרם העמילניים<sup>1</sup>.

סיבים תזונתיים הם פחמימות (פוליסכרידים), המצויים בצמחים, שאינם מתעכלים ונספגים במעי הדק אלא, עוברים למעי הגס שם הם עוברים תסיסה חלקית עד מלאה<sup>2</sup>. 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<sup>3</sup>.

### מחקרי תצפית

במחקרי עוקבה נמצא קשר הפוך בין צריכת דגנים מלאים וסיבים תזונתיים לסיכון לתמותה<sup>4,5</sup>, מל"כ, מחלות קרדיוואסקולריות ויליד<sup>6</sup>, שבץ<sup>7</sup>, השמנת יתר וסוכרת<sup>8</sup>.

במטא-אנאליזה של מחקרים עוקבה בקרב 2,751,767 משתתפים נמצא כי במהלך 10-6 שנות מעקב, צריכה גבוהה ב-10 גרי ליממה של סיבים מדגנים ופירות קשורה לסיכון מופחת ב-14% לאירועים כליליים (95%CI) וב-0.78,0.96) וב-27% לתמותה ממל"כ (95%CI 0.61,0.87)<sup>4</sup>. במטא אנאליזה משנת 2014, של 5 מחקרי עוקבה בקרב 61,921 משתתפים, נמצא כי במהלך 40-7.7 שנות מעקב, צריכה גבוהה ב-10 גרם ליממה של סיבים מדגנים וירקות נמצאה קשורה לסיכון מופחת ב-11% לסך תמותה (95%CI 0.85,0.92)<sup>5</sup>; בשני המחקרים לא נמצא הבדל בין גברים לנשים.

במטא אנאליזה נוספת של 12 מחקרי עוקבה בקרב 865,838 משתתפים, נמצא כי במהלך 22-6 שנות מעקב צריכה גבוהה ב-7 גרם ליממה של סיבים מדגנים נמצאה קשורה לסיכון מופחת ב-9% למל"כ (95%CI 0.87,0.94) ומחלות קרדיוואסקולריות (95%CI 0.88,0.94)<sup>6</sup>.

### מחקרי התערבות

בסקירת ספרות של קוקרן של מחקרים אקראיים מבוקרים נמצא כי אכילת מזונות המכילים סיבים מסיסים, בעיקר שבולת שועל, מורידים את רמות סך הכולסטרול ב-7.7 מ"ג/ד"ל (95%CI 3.9,12.0), ואת רמות LDL-C ב-6.9 מ"ג/ד"ל (95%CI 3.5,10.8). המחקרים נמשכו 4-8 שבועות וכללו 56-84 גרי דגנים מלאים ליום ומשתתפים עם מל"כ או עם גורם סיכון אחד לפחות למל"כ<sup>9</sup>.

במטא-אנאליזה של מחקרים התערבותיים מבוקרים נמצא כי צריכה יומית של 10-2 גרי סיבים מסיסים (בעיקר בטא-גלוקן, פסיליום, פקטין וגואר-גם כתוספים או כחלק מהתזונה) הפחיתה את רמות סך הכולסטרול LDL-C בנסיוב, ללא שינוי ברמות HDL-C ו-TG. לסיבים המסיסים המצויים בקטניות ובירקות נמצאה השפעה דומה<sup>10</sup>.



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.<sup>11</sup>

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 B<sub>6</sub>, פיטואסטרונגים, חומצות פנוליות המשמשות כנוגדי חימצון, אולם מנגנון הפעולה המדויק אינו ידוע.<sup>7</sup>

### המלצות

תוצאות המחקרים תומכות בגישה מבוססת על צריכת מזון הכוללת עלייה בצריכת דגנים מלאים, המספקים תערובת של סיבים תזונתיים מסוגים שונים למניעת מחלות קרדיוואסקולריות.<sup>8,9,12,13</sup>

בקווי ההנחיה של ה-AHA שפורסמו בשנת 2000 מצויין כי חסר ביסוס מדעי מספק לקביעת כמות סיבים המומלצת ליום, ומציינים כי סכום צריכת הסיבים לפי מספר המנות המומלצות בתפריט של דגנים מלאים, פירות, ירקות, אגוזים וקטניות, תסתכם בצריכה של 25 גר' ומעלה של סיבים תזונתיים ליום.<sup>13</sup> ה-National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III<sup>14</sup> וה-American Diabetes Association (ADA)<sup>15</sup> כוללים המלצה להגביר צריכת סיבים תזונתיים מסיסים. בקווי ההנחיה המשותפים משנת 2013 של ACC וה-AHA להפחתת תחלואה קרדיוואסקולרית, מצויין, כי דיאטה ים תיכונית בה צריכת סיבים תזונתיים בתפריט היתה כ-27-37 גר' ליום היתה יעילה בהפחתת גורמי סיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית.<sup>12</sup>

התשובה לשאלה אם סיבים מבודדים כתוספי תזונה יכולים להגן מפני מחלות קרדיוואסקולריות או גורמי סיכון לסוכרת, סרטן או השמנת יתר שנוייה במחלוקת ודרושים מחקרים נוספים על מנת לברר סוגיה זו.<sup>16</sup> למרות זאת, ה-FDA אישר פרסום של הצהרת בריאות על גבי מזונות המכילים שיבולת שועל, שעורה ופסיליום, לפיה על גבי מזונות המכילים כמות של 0.75-1.7 גר' סיבים מסיסים במנה, ניתן לכתוב את המסר הבריאותי "יכול להוריד את הסיכון למחלת לב".<sup>17</sup>

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
C	Ila	כמות הסיבים התזונתיים המומלצת מגיל שנתיים ואילך לשם הפחתת הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות, סרטן, השמנת יתר וסוכרת הינה 14 גר' ליום ל-1000 קק"ל או 25 גר' ליום. לשם כך, יש לצרוך לפחות 5 מנות ירקות ופירות ביום ולשלב קטניות ודגנים מלאים בתפריט היומי
A	I	מומלץ להגביר את צריכת הסיבים התזונתיים במטרה להפחית את רמות LDL-C

<b>B</b>	<b>Ila</b>	מומלץ להגביר את צריכת הסיבים התזונתיים במטרה להפחית את רמות גלוקוז בדם
<b>C</b>	<b>III</b>	אין המלצה כמותית לחלוקה בין סיבים מסיסים ללא מסיסים בתפריט או כמה סיבים תזונתיים מוספים יש לאכול

### מבואות עיקריים: דגנים מלאים וסיבים תזונתיים

1. Slavin J. Why whole grains are protective: biological mechanisms. The Proceedings of the Nutrition Society 2003;62:129-34.
2. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. Nutrition J 2014;13:34. doi: 10.1186/1475-2891-13-34.
3. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. J Am Diet Assoc 2008;108:1716-31.
4. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Ascherio A. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. Arch Intern Med 2004;164:370-6.
5. Kim Y, Je Y. Dietary Fiber Intake and Total Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Am J Epidemiol 2014. doi: 10.1093/aje/kwu174.
6. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;347:f6879. doi: 10.1136/bmj.f6879.
7. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fiber intake and risk of first stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2013;44:1360-8.
8. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. Arch Intern Med 2007;167:956-65. doi: 10.1001/archinte.167.9.956.
9. Kelly SA, Summerbell CD, Brynes A, Whittaker V, Frost G. Wholegrain cereals for coronary heart disease. The Cochrane database of systematic reviews 2007(2):CD005051. doi: 10.1002/14651858.CD005051.pub2.
10. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1999;69:30-42.
11. Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. J Am Diet Assoc 2002;102:993-1000.
12. 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, 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, Tomaselli GF. 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.

13. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW, Jr., Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
14. 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.
15. 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.
16. Smith CE, Tucker KL. Health benefits of cereal fibre: a review of clinical trials. *Nutr Res* 2011;24:118-31.
17. Food labeling: health claims; soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease. Interim final rule. *Fed Regist* 2008;73:9938-47.

## ב. ירקות ופירות

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<sup>1</sup>.

### מחקרי תצפית

הראיה שצריכת ירקות ופירות מפחיתה את הסיכון ל-CHD מבוססת על סמך מחקרים אפידמיולוגיים בלבד. ממחקרי עוקבה תצפיתיים עולה כי קיים קשר הפוך בין צריכת ירקות ופירות לבין סיכון לתחלואה ותמותה מ-CHD<sup>2-4</sup>.

במטה-אנליזה של 9 מחקרי עוקבה נמצא כי, הסיכון ל-CHD היה נמוך ב- 4% (RR 0.96, 95% CI 0.93,0.99, P=0.0027) לכל תוספת של מנה (106 גרם) של פרי או ירק ביום וב- 7% (RR 0.93, 95% CI 0.89,0.96; P<0.0001) לפירות בלבד<sup>5</sup>.

במטה-אנליזה של 6 מחקרים פרוספקטיביים, שכללו 677,674 משתתפים, 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 קרדיוואסקולרית.

תוספת של מנת פרי ביום (80 גרם) קשורה לסיכון נמוך ב- 5%

HR 0.95, 95%CI 0.91,1.00 p=0.03

ותוספת של מנת ירק ביום (77 גרם) קשורה לסיכון נמוך ב- 4%

HR 0.96, 95%CI 0.92,0.99 p=0.01 לתמותה קרדיוואסקולרית.<sup>6</sup>

### מחקרי התערבות

לא נערכו מחקרי התערבות שבדקו את היעילות ארוכת הטווח של תוספת ירקות ופירות בלבד על תחלואה קרדיוואסקולרית,<sup>7</sup> אולם במחקרים התערבותיים בהם צריכת ירקות ופירות היתה חלק מההמלצות התזונתיות, כמו במחקרים על הדיאטה הים-תיכונית, נמצאה תועלת בהפחתת הסיכון ל-CHD<sup>4</sup>. צריכת ירקות ופירות מורידה לחץ דם, אך הקשר עם גורמי סיכון נוספים למחלות קרדיוואסקולריות אינו מבוסס דיו<sup>2-3</sup>.

### מנגנונים

קיימים מספר מנגנוני פעולה אפשריים שיכולים להסביר את הקשר בין ירקות ופירות לשיעור נמוך יותר מחלות קרדיוואסקולריות, המיוחסים בעיקר לתכולת הסיבים התזונתיים<sup>8</sup>, וכן תכולת הוויטמינים, מינרלים, נוגדי חמצון. רכיבי התזונה הייחודיים המצויים בהם כמו פוליפנולים בהשוואה למזונות אחרים, ירקות ופירות מהווים תחליף משביע, דל קלוריות ודל נתרן<sup>9</sup>.

### 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, בבריטניה ממליצים על צריכת 5 מנות (400 גרם) ואילו בקנדה ממליצים על צריכת 7-10 מנות (מנה נחשבת כחצי כוס) של ירקות ופירות ביום. ההמלצות האמריקאיות הן לצרוך 2-4 כוסות ירקות ועוד 1.5-2.5 כוסות פירות ביום בהתאם לצריכה הקלורית<sup>10-12</sup>. ההמלצות התזונתיות של ה-WHO משנת 2003 כוללות המלצה לצריכת 400-500 גרם ביום של ירקות ופירות להפחתת הסיכון ל-CHD, שבץ מוחי ויל"ד<sup>14</sup>.

בהמלצות של איגוד הלב האמריקני (AHA) משנת 2013 לא מצוינת במפורש כמות הירקות והפירות שיש לצרוך מדי יום, אך קיימת המלצה ברורה לאימוץ דפוסי תזונה שכוללים לפחות 5 מנות של ירקות ופירות ליום<sup>15</sup>. המלצות ה-NICE - National Institute for Health and Care Excellence מיוני 2014 עומדות על 5 ירקות ופירות ליום לפחות<sup>16</sup>.

באופן כללי, מומלץ לצרוך מגוון ירקות ופירות, במיוחד בצבעים כתום וירוק כהים וירקות שורש, מכיוון שלרוב הם מכילים יותר רכיבי תזונה בהשוואה לשאר הירקות והפירות. מומלץ לאכול את הפרי השלם במקום לשתות מיץ פירות בגלל תכולת הסיבים ותחושת השובע<sup>17</sup>, זאת למרות שאין הוכחות חותכות לאובדן ויטמינים במיצי פירות בהשוואה לפרי השלם<sup>18,19</sup>.

מומלץ להשתמש בשיטות בישול שמשמרות את רכיבי התזונה המצויים בירקות והפירות<sup>20,21</sup> ללא תוספת מיותרת של קלוריות, שומן רווי או שומן טרנס, מלח או סוכר<sup>10,13</sup>.

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 ירקות ופירות ליממה עם עדיפות לירקות בצבעים כתומים וירוקים כהים
A	I	מומלץ להעדיף את הפרי השלם על פני המיץ מכיוון שבמנות בנפח דומה הפרי תורם ליותר שובע ומכיל פחות סוכר
A	I	מומלץ להשתמש בשיטות בישול (איידוי, הקפצה וכדומה), שמשמרות את רכיבי התזונה המצויים בפירות והירקות 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) יש להתאים באופן אישי את צריכת הירקות והפירות

#### מבואות עיקריים: ירקות ופירות

1. Pennington JAT, Fisher RA. Classification of fruits and vegetables. J Food Compost 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. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009;169:659-69.
5. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. J Nutr 2006;136:2588-93.
6. 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. doi: 10.1136/bmj.g4490.
7. 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.
8. 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 2014. doi: 10.1016/j.clnu.2014.05.009.

9. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, Karmally W, Sikand G. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108:287-331.
10. Slavin JL, Lloyd B. Health benefits of fruits and vegetables. *Adv Nutr* 2012;3:506-16.
11. <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/choose-choix/fruit/need-besoin-eng.php> Accessed September 9, 2014.
12. <http://www.choosemyplate.gov/supertracker-tools/daily-food-plans.html> Accessed September 9, 2014.
13. 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.
14. Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. Technical Report Series No. 916. 2003.
15. 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. 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.
16. NICE. Lifestyle changes to preventing cardiovascular disease. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/cardiovascular-disease-prevention>. Accessed September 15th 2014.
17. Flood-Obbagy JE, Rolls BJ. The effect of fruit in different forms on energy intake and satiety at a meal. *Appetite*. 2009;52:416-22.
18. Nagy S, Smoot JM. Temperature and storage effects on percent retention and percent U.S. recommended dietary allowance of vitamin C in canned single-strength orange juice. *J Agric Food Chem* 1976;25:135-8.
19. Ohrvik V, Witthöft C. Orange juice is a good folate source in respect to folate content and stability during storage and simulated digestion. *Eur J Nutr* 2008;47:92-8.
20. Masrizal MA, Mellova A, Giraud DW, Driskell JA. Retention of vitamin C, iron, and beta-carotene in vegetables prepared using different cooking methods. *J Food Quality* 1997;20:403-418.
21. Palermo M, Pellegrini N, Fogliano V. The effect of cooking on the phytochemical content of vegetables. *J Sci Food Agric* 2014 ;94:1057-70.

## ג. אגוזים ושקדים

מבחינה תזונתית, האגוזים שייכים לקבוצת המזונות העשירים בשומן ונכללים בה: אגוזי מלך, פקאן, לוז, מקדמיה, פיסטוקים, שקדים, בוטנים וקשיו. מנה של אגוזים שוקלת בממוצע 8 גר' ומכילה כ-45 קלוריות וכ-5 גר' שומן (לדוגמה: 4 חצאים של אגוזי מלך; 7 יחידות שקדים; 8 יחידות קשיו או בוטנים)<sup>1</sup>.

## מחקרי תצפית

במחקרים אפידמיולוגיים נמצא באופן עקבי קשר הפוך בין צריכת אגוזים לסיכון ל-CHD, הן במחקרים בהם העריכו את צריכת האגוזים באופן ישיר והן במחקרים בהם צריכת האגוזים היתה חלק מדפוס תזונה (למשל תזונה ים-תיכונית)<sup>2,3</sup>. בחלק מהמחקרים אף דווח על קשר מנה-תגובה<sup>4</sup>. בניתוח נתונים מ-4 מחקרים אמריקניים נמצא, כי צריכה גבוהה של אגוזים קשורה לסיכון נמוך בכ- 35% ל-CHD (בהשוואה לצריכה נמוכה)<sup>5</sup>.

במחקר חתך שנערך בקרב אוכלוסיית האדוונטיסטים בצפון אמריקה (אוכלוסייה עם הרגלי חיים בריאים, רובם המוחלט לא מעשנים, כמחציתם צמחונים) נמצא, כי צריכה גבוהה של אגוזים (16 גר/יום אגוזי עץ ו-14 גר/יום בוטנים) לעומת צריכה נמוכה של אגוזים (5 גר' אגוזי עץ ו-4 גר' בוטנים), קשורה לסיכון נמוך ב- 35% לתסמונת המטאבולית. צריכת מנה אחת של אגוזי עץ בשבוע (28 גר'), נמצאה קשורה לסיכון נמוך ב- 7% לתסמונת המטבולית ולסיכון נמוך ב- 10% להשמנה, בעוד שלא נמצא קשר עם צריכת בוטנים<sup>6</sup>.

## מחקרי התערבות

במחקרי התערבות נמצא כי צריכת אגוזים משפרת את פרופיל שומני הדם הן בקרב אנשים בריאים והן בקרב אנשים עם היפרכולסטרולמיה או סוכרת מסוג 2<sup>7</sup>. במטה-אנליזה של 25 מחקרים התערבותיים, שנמשכו 3-8 שבועות, וכללו 583 משתתפים עם וללא דיסליפידמיה, שלא נטלו תרופות להורדת שומני הדם, נמצא כי צריכה יומית ממוצעת של 67 גר' אגוזים השיגה ירידה של 10.9 מ"ג/ד"ל (-5.1%) בריכוז סך הכולסטרול; 10.2 מ"ג/ד"ל (-7.4%) בריכוז LDL-C; 0.22 (-8.3%) ביחס LDL-C ל-HDL-C; וירידה של 0.24 (-5.6%) ביחס סך הכולסטרול ל-HDL-C. לעומת זאת, ריכוז ה-TG ירד ב- 20.6 מ"ג/ד"ל (-10.2%) רק בקרב משתתפים עם רמות TG גבוהות מ-150 מ"ג/ד"ל. ההשפעה של צריכת האגוזים היתה בקשר מנה-תגובה, ולסוגים שונים של אגוזים נמצאה השפעה דומה<sup>8</sup>. יש לציין כי בחלק מהמחקרים תכולת השומן הרווי והכולסטרול בתזונה של קבוצת הביקורת היתה גבוהה בהשוואה לתזונה של קבוצת ההתערבות, הבדל שיכול להסביר באופן חלקי את השיפור ברמות LDL-C.

במחקר התערבותי נוסף 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 קרדיואליים (HR= 0.72; 95% CI 0.54,0.96) בהשוואה לקבוצת הביקורת שצרכה דיאטה דלת שומן ללא אגוזים ושקדים<sup>9</sup>. באותו מחקר בוצעה אנליזה נוספת, 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 קרדיואסקולרית (95% CI 0.25,0.81)<sup>10</sup>.

## מנגנונים אפשריים

מנגנון הפעולה מיוחס, לפחות בחלקו, להרכב הייחודי של אגוזים ושקדים. האגוזים והשקדים עשירים בשומן בלתי-רווי ודלים בשומן רווי. חלקם, כמו אגוזי מלך, עשירים בחומצת שומן אלפא-לינולנית (ALA) ממשפחת אומגה-3. בנוסף, אגוזים ושקדים הם מקור לחלבון צמחי, סיבים תזונתיים, אשלגן, סידן, מנגניזום, טוקופרולים, פיטוסטרולים, תרכובות פנוליות, רסברטרול וארגינין. לרכיבי תזונה אלה יכולה להיות השפעה מיטיבה על פרופיל השומנים בדם ועל גורמי סיכון נוספים ל-CHD כמו תנגודת לאינסולין, חמצון ודלקת ותפקוד האנדותרל.

העובדה שאגוזים לרוב מחליפים בתפריט מזונות שעשירים בשומן רווי ומלח או סוכר, יכולה לספק הסבר נוסף להשפעתם המיטיבה<sup>5,10</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
A	I	מומלץ לאכול אגוזים ושקדים כחלק מדיאטה מאוזנת לשיפור פרופיל שומני הדם הן בקרב אנשים בריאים והן בקרב אנשים עם היפרכולסטרולמיה או סוכרת מסוג 2
A	II a	ניתן לשקול לצרוך אגוזים בתוספת לדיאטה ים תיכונית/למניעה קרדיוואסקולרית

### מבואות עיקריים: אגוזים ושקדים

1. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/> Accessed Jan 18th 2011.
2. Sabaté J, Ang Y. Nuts and health outcomes: new epidemiologic evidence. Am J Clin Nutr 2009;89:1643S-8S.
3. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009;169:659-69.
4. 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.
5. Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J.. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. J Nutr 2008;138:S1746S-51.
6. Jaceldo-Siegl K, Haddad E, Oda K, Fraser GE, Sabaté J. Tree nuts are inversely associated with metabolic syndrome and obesity: the Adventist health study-2. PLoS One 2014; 9:e85133.
7. Van Horn L, McCain M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, Karmally W, Sikand G.. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. J Am Diet Assoc 2008;108:287-331.
8. Sabaté J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. Arch Intern Med 2010;170:821-7.
9. 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.
10. Guasch-Ferré M, 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.



## ד. סויה

סויה שייכת למשפחת הקטניות. פולי סויה ומזונות גולמיים (לא מעובדים) כגון טופו וחלב סויה הינם מקור לחלבון מלא, המכיל את כל חומצות האמינו החיוניות<sup>1</sup>. בשל כך ובזכות תכולת חלבון גבוהה (פולי הסויה מכילים 40% חלבון מהמשקל היבש), הסויה יכולה להוות תחליף לחלבון מן החי. פולי הסויה מכילים כ-20% שומן. חומצת השומן העיקרית בסויה הינה חומצה לינולאית (n-6) והיא מכילה גם כ-8% חומצת שומן אלפא לינולנית (n-3). הסויה עשירה בסיבים תזונתיים מסיסים (20%) ומהווה מקור טוב לחומצה פולית וויטמינים מקבוצה B, ו-C, ועשירה בויטמין K. כמו כן היא מכילה אבץ, וברזל, ובהשוואה לקטניות אחרות היא עשירה בסיידן<sup>2</sup>. סויה מהווה את הקטניה העשירה ביותר באיזופלבנואידים (פיטוסטרולים) כשהעיקריים הינם: genistin, daidzin, glycitin, המאופיינים בפעילות המדמה ומעכבת את פעולת הורמון האסטרוגן. זמינותם הביולוגית של האיזופלבנואידים בסויה תלויה בזן ובאינטראקציה עם גורמים סביבתיים שונים<sup>3</sup>. תעשיית המזון משתמשת ברכיבי סויה שונים כגון חלבון סויה מבודד וקמח סויה, לצורך הכנת מזונות מעובדים, כגון: בשרים מעובדים (נקניקיות עוף, שניצלס), משקאות חלבון וכן לחם, קרקרים, עוגות ומאפים, מכיוון שהם זולים ומייעלים את יצור המזון. מוצרי סויה מעובדים אינם מהווים מקור טוב לחומצת שומן אלפא לינולנית, מאחר והיא עוברת תהליכי חמצון ופירוק<sup>2</sup>. כמות הסיידן במזונות הסויה המעובדים תלויה באופן העיבוד והעשרת המזון. במוצרים המעובדים, כמות וסוג האיזופלבנואידים משתנה בהתאם לאופן עיבוד הסויה<sup>3</sup>.

### מחקרי תצפית

במחקרי עוקבה נצפו ממצאים סותרים לגבי הקשר בין צריכת סויה ואיזופלבנואידים ממקורות מזון אחרים לתחלואה קארדיוואסקולרית, סיכון לתחלואה ותמותה מאוטם שריר הלב. סיבות אפשריות לחוסר האחידות בתוצאות המחקרים הן הבדלים בדיווח על צריכת סויה ואיזופלבנואידים, משך המעקב ואוכלוסיית המחקר<sup>4</sup>. במחקר עוקבה שנמשך 13 שנים וכלל 40,462 משתתפים יפנים בגילאי 40-59, נמצא כי בקרב נשים, צריכה גבוהה של סויה (5 פעמים בשבוע ויותר) לעומת צריכה נמוכה של סויה (עד 2 מנות פעמים בשבוע) היתה קשורה לסיכון מופחת ב-45% לאוטם שריר הלב (95% CI 0.26, 1.09) וב-69% (95% CI 0.13, 0.74) לסיכון לתמותה קרדיוואסקולרית. לעומת זאת, לא נמצא קשר בקרב גברים<sup>5</sup>. במחקר עוקבה שנמשך 5 שנים וכלל 63,257 משתתפים סינים בגילאי 45-74, לא נמצא קשר בין צריכת סויה או איזופלבנואידים לסיכון לתחלואה ותמותה קארדיוואסקולרית<sup>6</sup>.

### מחקרי התערבות

בסקירה של 5 מחקרי התערבות שנערכו בקרב אנשים עם היפרכולסטרולמיה ונמשכו 3-6 חודשים, צריכת איזופלבנואידים בכמות של 15 מ"ג/יום או יותר בהשוואה לפלסבו, גרמה לירידה קלה ברמות TG של 8.28 מ"ג/ד"ל [95%CI (-1.62), (-15.12)] מ"ג/ד"ל, אולם לא השפיעה על רמות LDL-C ו-HDL-C<sup>7</sup>.

במטה-אנליזה של 22 מחקרי התערבות נמצא כי חלבון סויה ו/או איזופלבנואידים שמקורם בסויה, הפחיתו באופן מובהק רמות LDL-C ב-3% בהשוואה לחלבון החלב (קזאין) או חלבונים אחרים. יש לציין שלצורך השגת השפעה זו יש לצרוך כ-50 גר' חלבון סויה ביום, שהם כמחצית מצריכת החלבון היומית הממוצעת. במחקר זה לא נמצאה השפעה של צריכת חלבון סויה על רמות HDL-C, TG, Lp(a) ונמצא יתרון קל (אם בכלל) בהפחתת לחץ הדם<sup>8</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
B	II b	לאור הקורלציה במחקרי תצפית בין אכילת סויה לסיכון מופחת לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית, ניתן לשקול צריכת סויה בצורתה הטבעית כתחליף לחלבון מן החי, למניעת מחלות קרדיוואסקולריות אין האמור לעיל מתייחס למזונות מעובדים על בסיס סויה
A	III	אין להמליץ על תוספי איזופלבנואידיים (פיטואסטרונגנים) במזון או בכמוסות למניעת מחלות קרדיוואסקולריות

### מבאות עיקריים: סויה

1. USDA. September 18, 2012. Internet: <http://www.ers.usda.gov/topics/crops/soybeans-oil-crops.aspx#.VAiJJ8VdVZC> (accessed September 4<sup>th</sup> 2014).
2. Choi MS, Rhee KC. Production and processing of soybeans and nutrition and safety of isoflavone and other soy products for human health. J Med Food 2006;9:1-10.
3. Yu O, Jung W, Shi J, Croes RA, Fader GM, McGonigle B, Odell JT. Production of the isoflavones genistein and daidzein in non-legume dicot and monocot tissues. Plant physiology 2000;124:781-94.
4. 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. The American journal of clinical nutrition 2012;95:454-64.
5. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. Circulation 2007;116:2553-62.
6. Talaei M, Koh WP, van Dam RM, Yuan JM, Pan A. Dietary soy intake is not associated with risk of cardiovascular disease mortality in Singapore Chinese adults. The Journal of nutrition 2014;144:921-8.
7. Qin Y, Niu K, Zeng Y, Liu P, Yi L, Zhang T, Zhang QY, Zhu JD, Mi MT. Isoflavones for hypercholesterolaemia in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;6:Cd009518. doi: 10.1002/14651858.CD009518.pub.2
8. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, Ryder JJ, Hall WL, Cassidy A. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. AJCN;2008;88:38-50.
9. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation 2006;114:82-96.

### ה. חלב ומוצריו

מוצרי חלב עשירים במינרלים (סידן, אשלגן ומגנזיום), חלבון (קזאין ומי גבינה) וויטמינים (ריבופלאבין ו B<sub>12</sub>), חלקם לפחות הוכחו כמונעים או קשורים למניעת מחלות קרדיוואסקולריות. מאידך, הימצאות חומצות שומן רוויות במוצרי חלב מהווה סיבה למחלוקת בהיותן בעלות פוטנציאל להשפעות קרדיוואסקולריות שליליות<sup>1,2</sup>.

## מחקרי תצפית

ישנן ראיות סותרות לגבי הקשר בין צריכת מוצרי חלב ומחלות קרדיוואסקולריות. בסקירה של 18 מחקרי תצפית, שפורסמו בין השנים 2009-2013, נמצא, כי סך הצריכה של חלב ומוצרי לא היתה קשורה לסיכון למחלות קרדיוואסקולריות או לתמותה קרדיאלית. אולם, כאשר מבודדים סוגים שונים של מוצרי חלב נמצא שצריכת חלב ומוצרי חלב מותססים (בהם גבינה ויוגורט) קשורה באופן הפוך למחלות קרדיוואסקולריות. בנוסף צוין בסקירה זו, כי מחקרים בהם נערכה אבחנה בין מוצרי החלב על פי תכולת השומן הניבו ממצאים סותרים. ייתכן שההבדלים בתוצאות נובעים מהקריטריונים השונים לחלוקת קטגוריות מוצרי החלב, הרכב מוצרי החלב והאופן בו הם נצרכים (לבד או כחלק ממזון מורכב, כגון פיצה) <sup>3</sup>.

בסדרת מטה אנאליזות של מחקרי עוקבה, בהשתתפות מעל מיליון גברים ונשים ממגוון מוצאים אתניים, נמצא כי בקרב הנבדקים שצרכו את הכמות הגבוהה ביותר של חלב ומוצרי בהשוואה לאלה שצרכו את הכמות הנמוכה ביותר, הסיכון היחסי לסך התמותה (RR 0.87 (95% CI 0.77,0.98) (6 מחקרים), הסיכון היחסי למל"כ הוא (RR 0.92 (95% CI 0.80,0.99) (9 מחקרים), והסיכון לשבץ (CI 0.68,0.91) 0.7995% RR (13 מחקרים) <sup>4</sup>. במטה אנאליזה נוספת, של 17 מחקרי עוקבה, נצפה קשר הפוך מתון בין צריכת חלב והסיכון למחלות קרדיוואסקולריות (4 מחקרים, 62,779 משתתפים). הסיכון היחסי היה 0.94 עבור כל 200 מ"ל נוספים ביום (95% CI 0.99,0.89). צריכת מוצרי חלב לא נמצאה קשורה לסיכון למל"כ, שבץ או סך תמותה גם לאחר הפרדה בין מוצרים עתירי שומן ודלי שומן <sup>5</sup>.

## מחקרי התערבות

לא מצאנו מחקרי התערבות מבוקרים שבדקו השפעת מוצרי חלב על תחלואה ותמותה קרדיוואסקולריים.

## מנגנונים אפשריים

למוצרי חלב השפעה על איזון לחץ דם כחלק מדפוס אכילת דאש (ראה פרק בנושא) <sup>6</sup>. השפעה זו מיוחסת בעיקר לתכולה של חלבון, סידן, זרחן, מגנזיום, ויטמין D, ויטמין K וחומצות שומן ספציפיות <sup>6,7</sup>. בנוסף, יש ראיות להשפעה של טריפפטידים המצויים במוצרי תסיסה ויוגורט על לחץ דם <sup>8</sup>. ראיות עדכניות אינן תומכות בקשר בין סך הצריכה של חומצות שומן רוויות ומחלות קרדיוואסקולריות ומעלות את הצורך להפריד בין סוגים שונים של חומצות השומן הללו ומקורותיהן השונים במזון <sup>9</sup>. נראה, כי לא רק שחומצות השומן הרוויות במוצרי החלב אינן קשורות לסיכון קרדיוואסקולרי מוגבר, אלא שההרכב המיוחד, המכיל בעיקר חומצות שומן קצרות שרשרת וחומצה סטיארית עשוי אף להפחית את הסיכון הקרדיאלי <sup>10</sup>. רמות גבוהות בפלסמה של חומצת שומן טרנס פלמיטולאית, אשר מקורה העיקרי במוצרי חלב, נמצאו קשורות ברמות גבוהות יותר של HDL-C, רמות נמוכות של TG, CRP ועמידות לאינסולין <sup>11</sup>.

המלצות הועדה:	חוזק המלצה	רמת הוכחה
---------------	------------	-----------

<b>B</b>	<b>IIa</b>	לאור הקורלציה במחקרי תצפית בין שתיית חלב ואכילת מוצריו, לסיכון מופחת לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית, מומלץ לשקול לצרוך מוצרי חלב כחלק מתזונה מאוזנת למניעת מחלות קרדיוואסקולריות
<b>B</b>	<b>IIa</b>	הכמות שנמצאה קשורה לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית מופחתות הינה לפחות 2 מנות חלב ומוצריו ליום אולם בהיעדר מחקרי התערבות לא ניתן להמליץ על כמויות מדויקות

### מבואות עיקריים: חלב ומוצריו

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

### 1. סוכר מוסף ושתייה מתוקה

אחד הגורמים המיוחסים לעליה בהמצאות ההשמנה בעולם, הוא צריכת סוכר פשוט<sup>1,2</sup>. הסוכרים הפשוטים נחלקים לסוכר "טבעי", שמצוי כרכיב טבעי במזון ו"לסוכר מוסף" אשר הוסף למזון במהלך הכנתו, עיבודו או בשולחן האוכל. הסוכר המוסף כולל בין היתר את הסוכרוז בצורתו הנפוצה וגם פרוקטוז, סירופ תירס עתיר פרוקטוז ודבש<sup>2,3</sup>. המלצות ה-WHO הן להגביל את צריכת הסוכר המוסף עד 10% מהקלוריות<sup>1</sup>.

פרוקטוז, המצוי באופן טבעי בפירות ובדבש, אינו מגרה הפרשת אינסולין (להבדיל מגלוקוז) ומעלה גלוקוז בנסיוב באופן מתון יותר ולכן נחשב כממתק מומלץ. אולם, עם השנים חלה עליה בצריכתו בעיקר כסוכר מוסף, כסירופ תירס ובמשקאות ממותקים ולא כתוצאה מצריכה מוגברת של פירות<sup>4,2</sup>. מחקרי חתך רבים הדגימו קשר בין צריכת פרוקטוז מופרזת ותנגודת לאינסולין, השמנה, סוכרת, יליד, דיסליפידמיה<sup>5-7</sup> וכבד שומני לא אלכוהולי - NAFLD Nonalcoholic Fatty Liver Disease (להלן כבד שומני)<sup>8,9</sup>.

### מחקרי תצפית

בארבעה מחקרי עוקבה נמצא קשר חלש ולא מובהק בין צריכת משקאות ממותקים והסיכון למל"כ<sup>10-13</sup>. במטה אנאליזה של ארבעתם הסיכון המתוקן למל"כ היה פי 1.17 (95%CI: 1.07,1.28) עבור אנשים עם הגדרת צריכה יומית או קצת פחות, של משקאות ממותקים לעומת הגדרת צריכה "לעיתים רחוקות או כלל לא"<sup>14</sup>. במחקר נוסף חושב הסיכון לתמותה קרדיוואסקולרית עבור צריכת סוכר מוסף בדיאטה מעל מינון של 10% מסך הקלוריות היומיות (המינון המקסימלי). נמצא יחס מנה תגובה: הסיכון היה פי 1.30 (95%CI: 1.09,1.55) ועד פי 2.75 (95%CI: 1.40,5.42) ככל שצריכת הסוכר המוסף היתה גבוהה יותר (10-25% ו-25% ומעלה מסך הקלוריות, בהתאמה)<sup>15</sup>.

צריכת סוכר מוסף נמצאה קשורה לכבד שומני<sup>8,9</sup> והימצאות כבד שומני קשורה לתחלואה באירועים קרדיוואסקולריים. במטה אנאליזה הימצאות כבד שומני היתה קשורה לסיכון כפול לאירועים קרדיוואסקולריים (95%CI, 1.8,2.3)<sup>16</sup>. בנוסף, הסיכון המתוקן לסוכרת באנשים עם כבד שומני היה מוגבר פי 3.5 (95%, CI 2.3,5.4)<sup>16</sup>.

### מחקרי התערבות

אין בנמצא מחקרי התערבות ארוכי טווח, שבחנו השפעת משקאות מתוקים על היארעות מחלות קרדיוואסקולריות. קיימים מחקרים קצרי טווח, שבחנו השפעת משקאות מתוקים על גורמי סיכון ידועים למחלות אלו. תוספת של מזונות ומשקאות מכילי סוכרוז<sup>17</sup> או פרוקטוז לדיאטה הובילה לעליית לחץ דם<sup>18</sup> והפחתה בצריכת משקאות מכילי סוכרים (כולל מיצי פירות) הובילה להפחתה בלחץ הדם<sup>19</sup>.

במטה אנאליזה של ניסויים התערבותיים אקראיים נראה, כי בהתערבות שכללה הוספת משקאות מתוקים לדיאטה (4 מחקרים למשך 3 עד 48 שבועות וכללו סה"כ 274 משתתפים) חלה עליית משקל בצורה ברורה של קשר מנה תגובה (סה"כ עליית משקל של (95%CI, 0.29,0.88) 0.58 ק"ג. לעומת זאת, כשכללו ניסויים ובהם נבדקה הפחתת צריכת משקאות מתוקים (6 מחקרים במשך 4-156 שבועות וכללו 2722 משתתפים), לא חלה ירידה מובהקת ב-BMI בסך המשתתפים. בתת ניתוח של 4 מהמחקרים, חלה ירידה מובהקת ב-BMI (95% CI,0.21,0.49) 0.35 ק"ג/מ<sup>2</sup> בקרב אלו שהיו בעודף משקל בתחילת ההתערבות<sup>20</sup>. בניסוי קליני אקראי, צריכת משקאות הממותקים בסוכר באופן יומי

(ליטר ביום) העלתה משמעותית את כמות השומן הכבדי בהשווה למשקה דיאט או מנה איזוקלורית של חלב<sup>21</sup>.

### מנגנונים אפשריים

קיים קשר בין סוכר מוסף, פרוקטוז ומשקאות ממותקים בסוכר לגורמי סיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית<sup>2,7</sup>, ביניהם השמנה ועודף משקל<sup>22</sup>, היארעות סוכרת<sup>23</sup> ועליית לחץ דם<sup>7,24-26</sup>. דיאטות עשירות (מעל 20% מהקלוריות) בסוכרוז, גלוקוז ופרוקטוז מעלות רמות TG בצום<sup>5,27,28</sup>. צריכת סוכר מוסף בכמות המומלצת (עד 10% מהקלוריות היומיות) נמצאה קשורה באופן עצמאי ברמות HDL גבוהות יותר<sup>29</sup> ואילו צריכה גבוהה של סוכר מוסף<sup>2</sup> או סוכרוז<sup>30</sup> נמצאה קשורה ברמות HDL נמוכות יותר.

לגלוקוז ופרוקטוז מטבוליזם שונה בגוף, ולכך השלכות בריאותיות שונות. פרוקטוז, בניגוד לגלוקוז, אינו מגרה ישירות הפרשת אינסולין ונקלט ברובו על ידי הכבד. בנוסף, מטבוליזם הפרוקטוז, בניגוד לגלוקוז, מווסת פחות בתאי הכבד ולכן מנותב במהירות למסלול של ליפוגנזה. השומן שנוצר ביתר גורם להיווצרות כבד שומני ותנגודת כבדית לאינסולין או שהוא מיוצא מן הכבד וגורם להיפרטריגליצרידמיה, תנגודת לאינסולין והצטברות שומן ברקמת השומן. פרוקטוז גם מעודד יצירת חומצה אורית הקשורה בלי"ד ופגיעה בתפקוד האנדותרל בכלי הדם. אולם, ברוב המחקרים כמות הפרוקטוז שניתנה היתה גבוהה מצריכה רגילה של בני אדם וכן בתזונה הרגילה אין לרוב הפרדה בין שני סוגי החד סוכרים אלא הם מגיעים יחדיו בצורה של סוכרוז או סירופ תירס עתיר פרוקטוז<sup>31</sup>. לכן, נראה כי שני הסוכרים אינם מומלצים ויש להפחית בצריכת פחמימות מעובדות באופן כללי.

רמת ההוכחה	חוזק ההמלצה	המלצות הועדה
<b>B</b>	<b>Ila</b>	צריכה יומית של סוכר מוסף ומשקאות מתוקים קשורה באופן חלש למחלות קרדיוואסקולריות. לכן רצוי להמנע במידת האפשר מצריכת משקאות הממותקים בסוכר או פרוקטוז כולל מיצי פירות ולהמעיט במזונות עשירים בסוכר מוסף
<b>B</b>	<b>I</b>	צריכת סוכר מוסף ומשקאות מתוקים קשורה באופן עקבי לגורמי סיכון חשובים למחלות קרדיוואסקולריות ולכן מומלץ להמנע במידת האפשר מצריכת משקאות הממותקים בסוכר או פרוקטוז כולל מיצי פירות ולהמעיט במזונות עשירים בסוכר מוסף

### מבואות עיקריים: סוכר מוסף ושתייה מתוקה

1. 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;7:245-250.
2. Welsh JA, Sharma A, Cunningham SA, Vos MB. Consumption of added sugars and indicators of cardiovascular disease risk among us adolescents. Circulation 2011;123:249-257.

3. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, Sacks F, Steffen LM, Wylie-Rosett J. Dietary sugars intake and cardiovascular health: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:1011-1020.
4. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, Gersch MS, Benner S, Sanchez-Lozada LG. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:899-906.
5. Le KA, Tappy L. Metabolic effects of fructose. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:469-475.
6. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;76:911-922.
7. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasani RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007;116:480-488.
8. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *J Hepatol* 2007;47:711-717.
9. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, Grosovski M. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008;22:811-816.
10. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037-1042.
11. de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012;125:1735-1741, S1731.
12. Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the northern Manhattan study. *J Gen Intern Med* 2012;27:1120-1126.
13. Eshak ES, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Soft drink intake in relation to incident ischemic heart disease, stroke, and stroke subtypes in Japanese men and women: The Japan Public Health Center-based Study Cohort I. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1390-1397.
14. 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;234:11-16.
15. 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;174:516-524.
16. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
17. 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;76:721-729.
18. 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? *Brit J Nutr* 2014;112:183-192.

19. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Batch BC, Anderson CA, Appel LJ. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: A prospective study among United States adults. *Circulation* 2010;121:2398-2406.
20. Mattes RD, Shikany JM, Kaiser KA, Allison DB. Nutritively sweetened beverage consumption and body weight: A systematic review and meta-analysis of randomized experiments. *Obes Rev* 2011;12:346-365.
21. Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, Pedersen SB, Astrup A, Richelsen B. 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;95:283-289.
22. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *New Eng J Med* 2011;364:2392-2404.
23. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292:927-934.
24. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr* 2009;154:807-813.
25. Bremer AA, Auinger P, Byrd RS. Relationship between insulin resistance-associated metabolic parameters and anthropometric measurements with sugar-sweetened beverage intake and physical activity levels in US adolescents: Findings from the 1999-2004 national health and nutrition examination survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:328-335.
26. Van der Schaaf MR, Koomans HA, Joles JA. Dietary sucrose does not increase twenty-four-hour ambulatory blood pressure in patients with either essential hypertension or polycystic kidney disease. *J Hypertens* 1999;17:453-454.
27. Fried SK, Rao SP. Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003;78:873S-880S.
28. Chong MF, Fielding BA, Frayn KN. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1511-1520.
29. Lee AK, Binongo JN, Chowdhury R, Stein AD, Gazmararian JA, Vos MB, Welsh JA. Consumption of less than 10% of total energy from added sugars is associated with increasing HDL in females during adolescence: A longitudinal analysis. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000615.
30. Archer SL, Liu K, Dyer AR, Ruth KJ, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Hilner JE, Savage PJ. Relationship between changes in dietary sucrose and high density lipoprotein cholesterol: The cardia study. Coronary artery risk development in young adults. *Ann Epidemiol* 1998;8:433-438.
31. Ludwig DS. Examining the health effects of fructose. *JAMA* 2013;310:33-4.

## ז. אלכוהול

### הגדרה

מנה אחת של אלכוהול (12-14 גרם) שווה ל כ 330 מ"ל (פחית) בירה רגילה (5% אלכוהול), 150 מ"ל (גביע) יין (12%) או 45 מ"ל משקה חריף (40%).



## מחקרי תצפית

צריכה עודפת של אלכוהול (מעל 50 גרם/יום) נמצאה קשורה לסיכון מוגבר לתמותה מסרטן<sup>1</sup> תאונות דרכים, לחץ דם, השמנה ותחלואה/תמותה כללית.<sup>2</sup>

במטה אנאליזה אחרונה של 84 מחקרי עוקבה<sup>3</sup> נמצא כי צריכה מתונה של אלכוהול (עד מנה אחת/יום לאישה ועד 2 מנות/יום לגבר) קשורה לסיכון מופחת לסך תמותה (RR=0.87, 95%CI 0.83,0.92) ותמותה ממחלות לב קרדיוואסקולריות (RR=0.75, 95%CI 0.70,(0.80), במיוחד הפחתה בהיארעות (ב 29%) ובתמותה (ב 25%) ממלי"כ. לעומת זאת, "שתיית הילולה" מרוכזת של אלכוהול לא נמצאה קשורה להגנה המטיבה ומהווה גורם סיכון קרדיוואסקולרי<sup>4</sup>. צריכת אלכוהול מתונה דווחה כקשורה להעלאת<sup>5</sup> או הפחתת<sup>6</sup> לחץ הדם והשפעתו עדיין נתונה לוויכוח<sup>7</sup>. השפעת האלכוהול על אומדני משקל גוף גם עדיין נתונה לוויכוח<sup>8,9,10</sup>.

## מחקרי התערבות

במטה אנאליזה של 63 ניסויים התערבותיים<sup>11</sup> שנערכו במשך 12-2 שבועות בקרב אנשים בריאים נמצא כי אלכוהול (40-30גר/יום) העלה באופן מובהק את רמות HDL-C ב 4-3.5 מ"ג/ד"ל, apoA1 ב 0.1 גר/ליטר, ואת אדיפונקטין ב-0.56 מ"ג/ליטר. רמות פיברינוגן ירדו ב-0.2 גרם/ליטר ולא ניכרה השפעה על רמות TG.

במחקר התערבותי ישראלי<sup>12</sup> בקרב למעלה מ 100 חולי סוכרת, מנת אלכוהול/יום במשך 3 חודשים הפחיתה באופן מובהק רמות גלוקוז בצום. עדיין קיים ויכוח האם קיים הבדל בין סוגי האלכוהול השונים והאם ליין אדום ישנה עדיפות מובהקת על יין לבן. כמו כן, עדיין חסרים מחקרי התערבות מעמיקים ארוכי טווח בנושא שתייה מתונה של אלכוהול. מחקר ההתערבות הקליני הארוך ביותר כיום נערך כיום בישראל (The Cardiovascular, Diabetes and Ethanol (CASCADE) RCT) לאורך שנתיים בקרב מאות חולי סוכרת וכולל פילוח ע"פ פרופיל גנטי.

## מנגנונים מוצעים

ישנן עדויות שצריכת אלכוהול במינון מתון מעלה את רמת ה-HDL-C ו-ApoA1 ומפחיתה את רמת הפיברינוגן<sup>13</sup>. אלכוהול גם מפחית את העקה החימצונית ומעכב איגור טסיות<sup>14</sup>.

## לסיכום

צריכה מתונה של אלכוהול אצל אדם בוגר ובריא עשויה לתרום לשיפור מתון בפרופיל הליפדי והגליקמי. עם זאת, עדיין חסר מידע מהימן ממחקרי התערבות קליניים ארוכי טווח.

המלצות הועדה	חוזק המלצה	רמת הוכחה
לא מומלץ להתחיל לשתות אלכוהול למניעת מחלות לב	III	C
לאור הקשר האפידמיולוגי בין צריכת אלכוהול באופן מתון, יחד עם הארוחה, לסיכון פחות להיארעות קרדיוואסקולרית, באנשים השותים אלכוהול ממילא, ניתן לשקול צריכת מנה אחת לנשים ו-2 מנות	IIb	B

		לגברים ליום. אין לעודד שתיית כמות אלכוהול גבוהה יותר .
<b>B</b>	<b>III</b>	לא מומלץ לשתות אלכוהול באנשים עם מחלות כבד ו/או היפרטריגליצרידמיה. על נשים בהריון להמנע משתיית אלכוהול.

#### מקורות עיקריים: 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* 2013;24:807-16.
2. 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: 613–619.
3. 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.
4. 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; 615-9.
5. Chen L, Davey Smith G, Harbord RM, Lewis SJ. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach. *PLoS Med* 2008; 5:e52.
6. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18:276-86.
7. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:792-8.
8. 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.
9. 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;63:1143-1149.
10. Suter PM. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:197-227.
11. 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.
12. 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.
13. 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 ;22:342:d636.
14. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the "French paradox". *Semin Thromb Hemost* 2010 ;36:59-70.

## ח. קפה וקפאין (נספח 1 - כמות קפאין במשקאות ובמזונות נבחרים)

קפאין הינו אלקלואיד, רכיב מעולם הצומח השייך למשפחת חומרים הנקראת מתיל-קסנתנינים. הקפאין ושאר החומרים במשפחתו נמצאים במגוון משקאות ומזונות, בהם: משקאות קפה, תה, קולה, שוקולד ומשקאות אנרגיה. תכולת הקפאין במשקאות ובמזונות 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 משככי כאב, טיפול במיגרנה, אסתמה ועוד<sup>1,2</sup>.

### מחקרי תצפית

בעבר בלטה הטענה, כי צריכה קבועה של משקאות קפה הייתה קשורה בסיכון מוגבר לתמותה קרדיוואסקולרית. טענה זו נשענה על מחקרי עוקבה<sup>3,4,5</sup>. לדוגמה, באחד המחקרים הללו<sup>4</sup> נמצא כי הסיכון היחסי לגברים ששתו חמש או יותר כוסות קפה ליום, בהשוואה לאנשים שלא שתו קפה בכלל, היה (RR: 2.80 (95% CI 1.27, 6.51) או יותר באותן שנים לא נעשתה הפרדה בין הרגל צריכת קפה לבין הרגל העישון, שבדרך כלל מתקיימים יחד. במחקרים החל משנת 2005, נראה כי צריכת משקאות קפה לא הייתה קשורה לסיכון מוגבר למל"כ או לאוטם שריר הלב<sup>6,7,8</sup>. מתוצאות של מטה-אנליזה<sup>9</sup> ושני מחקרי עוקבה גדולים<sup>10,11</sup> עולה כי קיים קשר הפוך בין צריכת משקה קפה לבין אי ספיקת לב (אס"ל) ושיעורי התמותה מסך הסיבות. צריכת ארבע כוסות קפה ביום נמצאה קשורה בסיכון פחות למוות. במחקר פרוספקטיבי גדול בו השתתפו 229,119 גברים ו-173,141 נשים<sup>10</sup> נמצא כי הסיכון היחסי למוות בקרב גברים ששתו 4-5 כוסות קפה ליום, לעומת אלו ששתו פחות או לא שתו בכלל, היה (HR=0.88 (95% CI, 0.84,0.93) בקרב נשים (באותה כמות קפה) הסיכון היחסי למוות היה (HR=0.84 (95% CI, 0.79,0.90). במחקר עוקבה מאוחר יותר<sup>12</sup> נמצא כי שתיית קפה הייתה קשורה עם סך תמותה. גברים ששתו יותר מ-28 כוסות קפה בשבוע (ממוצע של מעל 4 כוסות קפה ביום) היו בסיכון מוגבר יותר לתמותה מכל הסיבות לאחר ריבוד לגיל ולאחר התקנון לערפלנים אפשריים ולרמת הכושר הגופני. בגברים ונשים צעירים (מתחת לגיל 55 שנים) נמצא קשר בין צריכה גבוהה של קפה (מעל 28 כוסות קפה בשבוע) ותמותה מסך הסיבות: בגברים (HR=1.56 (95% CI, 1.30,1.87), בנשים (HR=2.13; 95% CI, 1.26,3.59). בנוסף, בקרב שותי קפה נמצא מיעוט יחסי של סמנים דלקתיים<sup>13,14,15</sup>. בשנים האחרונות פורסמו שתי מטה-אנליזות אחת מ-2013 שכללה 7 מחקרים עם 115,993 אנשים, ושנייה מ-2014 שכללה 6 מחקרים עם 228,465 אנשים. לפי תוצאות מחקרים אלה צריכת קפה, או קפאין שמקורו במשקאות ומוצרי מזון אחרים בכמות קפאין של עד 300 מ"ג ליום לא נמצאה קשורה בסיכון לפרפור פרוזדורים<sup>16,17</sup>.

בשנים האחרונות מצטברות עדויות לקשר הפוך בין צריכת קפה להיארעות סוכרת סוג 2<sup>18</sup>. למרות שצריכת קפה גורמת לעליה זמנית בלחץ הדם למשך מספר שעות, לא נמצא קשר בין צריכה קבועה של קפה לבין יל"ד כמחלה<sup>19,20</sup>.

### מחקרי התערבות

במחקר התערבותי אחד נמצא כי שתיית כוס קפה (100-80 מ"ג קפאין) פגעה בתפקוד האנדותרל במבוגרים בריאים. ההשפעה נמשכה לפחות שעה לאחר הצריכה. השפעה זו עשויה להיות מיוחסת לקפאין, בהתחשב בכך שקפה נטול קפאין לא נמצא קשור לכל שינוי בתפקוד אנדותרל<sup>21</sup>, במחקר התערבותי אחר, נטילת קפאין בכמוסה במינון של 200 מ"ג שיפרה באופן מיידי את תפקוד האנדותרל והפחיתה את רמת ה-CRP בקרב חולים עם מל"כ<sup>22</sup> ובנבדקים

בריאים ללא מחלת לב, ללא שינוי במדדים של לחץ הדם והדופק. לא נערכו מחקרים התערבותיים ארוכי טווח שבדקו את ההשפעה של צריכת קפאין על תחלואה ותמותה.

ניתן לסכם, שקיימים ממצאים סותרים בנוגע להשפעה הבריאותית של קפה ו/או קפאין על המערכת הקרדיוואסקולרית, על שכבת האנדותרל בכלי הדם ועל רמות חומרים שונים בזרם הדם הקשורים בהגברת הסיכון או הפחתת הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות.

### מנגנונים אפשריים

ניתן להסביר את הממצאים המנוגדים שנצפו במחקרים השונים בכך שפולי הקפה אינם מכילים רק קפאין, אלא גם רכיבי תזונה אחרים כמו תרכובות פנוליות, בעלי פעילות נוגדת חמצון, המפחיתות את הסיכון לסטרס חמצוני ובכך מגנות על הלב ועל כלי הדם מפני פגיעה וחמצון של רדיקאלים חופשיים<sup>23</sup>. בנוסף, לקפאין עצמו מגוון השפעות פיסיולוגיות ופרמקולוגיות שונות בגוף האדם, כך שיתכן כי באנשים שונים מידת השפעתו באה לידי ביטוי באופן שונה. כמו כן, מן הראוי לציין כי קיים הבדל בין כמות הקפאין במשקאות קפה לעומת צריכת קפאין טהור בכמוסות (בנספח 1 מסוכמות כמות קפאין הקיימת במשקאות קפה).

### המלצות

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 בהרדמות והפרעות נוספות. מסיבה זו, תוך לקיחת מקדם ביטחון, ארגוני בריאות בעולם ממשיכים להמליץ באופן כללי על הגבלת צריכת הקפאין בתזונה עד 300 מ"ג ביום (שווה ערך ל- 3 כוסות קפה בממוצע, תלוי בסוג הקפה), זאת למרות שאין כל הוכחות לכך שרמה גבוהה יותר מזיקה<sup>24</sup>.

באוכלוסיות כגון: ילדים, אנשים הסובלים מיל"ד, נשים בהריון, חולי לב ואחרים – הסיכון בצריכת קפאין עלול להופיע במינונים יותר נמוכים בהשוואה לאוכלוסיה הבוגרת הבריאה.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
B	II a	<p>על מנת לא להגביר את הסיכון לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית, ו/או תופעות לוואי בריאותיות:</p> <p>מומלץ לשקול להגביל את שתיית הקפאין לכמויות הבאות:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אוכלוסייה בוגרת בריאה (למעט בעלי רגישות יתר לקפאין) – עד 400 מ"ג ליום</li> <li>נשים הרות: עד 200-300 מ"ג ליום</li> <li>ילדים בני 4-6 שנים: עד 45 מ"ג קפאין ליום</li> </ul>
B	III	לא ניתן להמליץ על צריכת או הימנעות מקפה, למניעת מחלות קרדיוואסקולריות
B	II a	ניתן לשקול לשתות עד 4 כוסות קפה ליום (300-400 מ"ג קפאין) ללא נזק קרדיוואסקולרי

### מבואות עיקריים: קפה וקפאין

1. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med 1990 ;41:277-88.
2. Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. Drugs 1995; 49:37-50.

3. Hennekens CH, Drolette ME, Jesse MJ, Davies JE, Hutchison GB. Coffee drinking and death due to coronary heart disease. *N Engl J Med* 1976; 294: 633–6.
4. LaCroix AZ, Mead LA, Liang KY, Thomas CB, Pearson TA. Coffee consumption and the incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 977–82.
5. Stensvold I, Tverdal A. The relationship of coffee consumption to various self reported cardiovascular events in middle-aged Norwegian men and women. *Scand J Soc Med* 1995;23: 103–9.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Liu J, Sui X, Lavie CJ, Hebert JR, Earnest CP, Zhang J, Blair SN. Association of Coffee Consumption With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Mayo Clin Proc* 2013; 10: 1066-1074.
13. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, Koenig W, Sundvall J, Bidel S, Kuha S, Tuomilehto J. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:950–7.
14. Ahmed HN, Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Coffee consumption and risk of heart failure in men: An analysis from the Cohort of Swedish Men. *Am Heart J* 2009;158:662-72.
15. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:2053-63.
16. 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.
17. 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.
18. Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:2053-63.
19. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1113-26.

20. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:2245-54.
21. Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN, Karatzi KN, Stamatelopoulos KS, Vamvakou G, Lekakis JP, Mavrikakis ME. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:55-60.
22. Shechter M, Shalmon G, Scheinowitz M, Koren-Morag N, Feinberg MS, Harats D, Sela BA, Sharabi Y, Chouraqui P. Impact of acute caffeine ingestion on endothelial function in subjects with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011;107:1255-61.
23. Arts IC, Hollman PC, Feskens EJ, Bueno de Mesquita HB, Kromhout D. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74: 227-32.
24. Higdon J, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46:101-23.

## ט. תה

תה הינו אחד המשקאות הנפוצים בעולם מזה 4000 שנה. כל סוגי התה נוצרים מעלי הצמח *Camellia Sinensis*. אופן העיבוד של העלים (בעיקר חמצון ופרמנטציה) אחראי לסוג התה (שחור, ירוק או אולונג) ותכונותיו הביוכימיות. מעל 70% מהתה הנצרך בעולם (בעיקר בארצות המערב) הינו שחור, כחמישית נצרך בתה ירוק (בעיקר באסיה). התה מכיל פלבנואידים מסוגים שונים, אך בעוד שבתה הירוק רובם הגדול הינו נגזרות של קטכין, בתה השחור מתחמצנים הקטכונים לנגזרות של thearubigins ו- theaflavins<sup>1</sup>.

### מחקרי תצפית

הקשר האפידימיולוגי בין צריכת תה ירוק לתחלואה ותמותה נבדק במספר רב של מחקרים, רובם הגדול בארצות המזרח. לדוגמא: במחקר עוקבה פרוספקטיבי בו נסקרו 40,530 גברים ונשים יפנים, נבדק הקשר בין שתיית תה ירוק לבין תמותה מסך הסיבות במשך מעקב של 7 שנים, ותמותה קרדיוואסקולרית במשך מעקב של 11 שנים. נמצא, שסך התמותה הייתה נמוכה יותר ככל שצריכת התה הירוק הייתה גבוהה יותר. הסיכון של המשתתפים אשר שתו 5 כוסות תה ירוק ומעלה היה נמוך יותר ב-23% וב-12% אצל הנשים והגברים בהתאמה בהשוואה לאלו שצרכו פחות מכוס אחת ביום. התמותה הקרדיוואסקולרית הייתה נמוכה ב-31% בנשים וב-22% בגברים ששתו מעל ל-5 כוסות תה ירוק ביום בהשוואה לאלו שצרכו פחות מכוס אחת ליום (השינוי לא היה מובהק אצל הגברים) ( $P=0.05$ )<sup>2</sup>. ממצאים דומים התקבלו ממחקר עוקבה יפני עדכני יותר בו נבדק הקשר בין שתיית תה לבין תמותה ממחלת לב וכלי דם במהלך 13 שנים, התמותה ממחלות לב וכלי דם הייתה נמוכה ב-38% בנשים וב-26% בגברים ששתו מעל ל-6 כוסות תה ירוק ביום בהשוואה לאלו שצרכו פחות מכוס אחת ליום (השינוי לא היה מובהק אצל הגברים,  $P=0.273$ ) קשר כזה לא נמצא עם תה שחור<sup>3</sup>.

במטה-אנליזה של 18 מחקרים, מתוכם 13 על תה שחור ו-5 על תה ירוק, לא נמצא קשר בין שתיית תה שחור ל-CHD, אך נמצא קשר מובהק בין צריכת תה ירוק לסיכון נמוך ל-CHD. עבור כל תוספת של ספל תה RR 0.90, CI 0.82, 0.90<sup>4</sup>. במטה-אנליזה ב-194,965 נבדקים מתוך 9 מחקרים נמצא, שאנשים שצרכו לפחות 3 כוסות תה ליום היו בסיכון מופחת לשבץ בהשוואה לאלה שצרכו פחות מכוס אחת ליום. RR =0.79, 95% CI 0.73, 0.85<sup>5</sup>.

### מחקרי התערבות:

במטה-אנאליזה של 20 מחקרי התערבות נמצא שתה ירוק במנה של 145-3000 מ"ג/ליום, למשך 24-3 שבועות, יכול להפחית באופן משמעותי את רמות סך הכולסטרול (95%CI -9.59, -1.32) -5.46 מ"ג/ד"ל, את רמת ה-LDL-C (95%CI -9.99, -0.62) -5.3 מ"ג/ד"ל, ללא שינוי משמעותי ב-HDL-C וברמות ה-TG<sup>6</sup>. ממצאים דומים התקבלו בניסוי התערבותי שכלל 103 נשים בריאות לאחר גיל המעבר. נבדקה השפעה של כמוסות המכילות 400-800 מ"ג אפיגאלוקטכין שבתה הירוק<sup>7</sup>. עם זאת, למרות שההשפעה עלתה עם העליה בגודל המנה, עדיין הקשר מנה תגובה אינו מבוסס דיו<sup>6</sup>. במחקרים התערבותיים אחרים נמצא שצריכת תה ירוק מובילה לשיפור בתפקוד האנדותרמי<sup>8,9</sup>, ירידה בעקה החמצונית בדם<sup>9,10</sup>, הפחתה של מידת הדלקת<sup>9,11</sup>, הפחתה של ריכוז השומנים בדם בצום ולאחר ארוחה<sup>12</sup> והפחתה של ריכוז הגלוקוז בדם<sup>13</sup>. במטה-אנליזה של 4 מחקרי התערבות, צריכת תה ירוק הורידה את רמות ה-LDL-C בדם ב-9 מ"ג<sup>14</sup>%. למרות שמספר מחקרים קטנים הדגימו השפעה חיובית על לחץ הדם, לא נמדדה השפעה של תה ירוק על יל"ד במטה-אנאליזה שכללה 5 מחקרי התערבות<sup>15</sup>.

במטה אנליזה של 14 מחקרי התערבות נמצא, שתה ירוק קשורה באופן עקבי לירידה מובהקת ברמות ה-LDL-C בדם ללא השפעה על רמת ה-HDL-C<sup>16</sup>, הקשר בין שתית תה ירוק לרמת ה-HDL-C וה-TG מורכב ואינו עקבי, והממצאים לגבי השפעת התה על לחץ הדם אינם עיקביים<sup>9</sup>.

#### מנגנונים אפשריים

רוב ההשפעה הבריאותית המועילה של תה מיוחסת לריכוזים הגבוהים של קטכינים ופוליפנולים אחרים, הפועלים כנוגדי חמצון טבעיים בגוף. בעיקר הפוליפניול EGCG (epigallocatechin-3-gallate) שנחשב לאנטי דלקתי, מעורר תמותה של תאים פגומים (אפופטוזיס). המנגנון האפשרי להורדת השומנים מיוחס לירידה בספיגת השומנים במעי, עליה בהפרשת הכולסטרול בצואה ועיכוב אנזימים המעורבים בסינתזת הכולסטרול בכבד<sup>6</sup>.

#### תופעות לוואי

הקפאין בתה עלול לגרום, לעיתים נדירות, לחלק מהאנשים לתופעות לוואי כמו הפרעות קצב ותופעות גסטרואינטסטינליות. קיים תיאור מקרה על פעילות נוגדת קומדין של תה ירוק לאחר שתיית 2-4 ליטרים ממנו ליום. כמו כן עלולה להיות פעילות מעכבת לאנזים דהידרופולת רדוקטאז וכתוצאה הפחתה ברמות חומצה פולית. לא ידועה השפעת התה הירוק על ילדים ועל נשים הרות ומיניקות<sup>15</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
B	Ila	לאור הקורלציה במחקרי תצפית בין שתיית תה ירוק לסיכון מופחת לשבץ מוחי, לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית מומלץ לשקול את צריכת המוצר. בהיעדר מחקרי התערבות לא ניתן להמליץ על מינון
A	Ila	שתיית תה ירוק מפחיתה את רמות הכולסטרול וה-LDL-C בדם אולם לא ידוע בכמה רמתו תרד ומהי הכמות הדרושה להפחתת רמתו בדם

1. Clement Y. Can green tea do that? A literature review of the clinical evidence. *Prev Med* 2009;49:83-7.
2. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K & al, Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 2006; 296: 1255-65.
3. Mineharu Y, Koizumi A, Wada Y, Iso H, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Inaba Y, Toyoshima H, Kondo T, Tamakoshi A; JACC study Group. Coffee, green tea, black tea and oolong tea consumption and risk of mortality from cardiovascular disease in Japanese men and women. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65:230-40.
4. Wang ZM, Zhou B, Wang YS, Gong QY, Wang QM, Yan JJ, Gao W, Wang LS. Black and green tea consumption and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:506-15.
5. Arab L, Liu W, Elashoff D. Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1786-92.
6. 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.
7. Wu AH, Spicer D, Stanczyk FZ, Tseng CC, 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 (Phila)* 2012;5:393-402.
8. Oyama J, Maeda T, Kouzuma K, Ochiai R, Tokimitsu I, Higuchi Y, Sugano M, Green tea catechins improve human forearm endothelial dysfunction and have antiatherosclerotic effects in smokers *Circ J* 2010;74:578-88.
9. Islam MA. Cardiovascular effects of green tea catechins: progress and promise. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2012; 7:88-99.
10. Tinahones FJ(1), 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.
11. 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. *Nutrition* 2009; 25:147-154.
12. Unno T, Tago M, Suzuki Y, Nozawa A, Sagesaka YM, Kakuda T, Egawa K, Kondo K. Effect of tea catechins on postprandial plasma lipid responses in human subjects. *Br J Nutr* 2005; 93 :543-7.
13. Tsuneki H, Ishizuka M, Terasawa M, Wu JB, 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: 18.
14. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, Ryder JJ, Hall WL, Cassidy A. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008 ;88:38-50.
15. Taubert T, Roesen R, Schömig E. Effect of Cocoa and Tea Intake on Blood Pressure: A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:626-63.
16. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Liu XX, Hui R, Huang XH. 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.



## י. שוקולד וקקאו

אבקת קקאו מופקת מפולי עץ הקקאו, תוך הפרדתה מחמאת הקקאו. אבקת קקאו מכילה כ- 12% שומן וריכוז גבוה של פלבנואידים ופוליפנולים.<sup>1</sup>

שוקולד מורכב בעיקר מאבקת קקאו, חמאת קקאו וסוכר. שוקולד מריר מכיל ריכוז גבוה יותר של פלבנואידים מאשר ופחות סוכר בהשוואה לשוקולד חלב.<sup>1,2</sup>

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 קרדיוואסקולריות הינם שומן וקקאו, אשר תכולתם בשוקולד גבוהה. ראוי לציין, כי רובו של השומן מורכב מחומצת שומן אוליאית (MUFA) וחומצת שומן סטיארית (SFA), הנחשבת ניטרלית בהשפעתה על רמת ה- LDL-C בדם.<sup>2</sup>

### מחקרים תצפיתיים

במטה-אנאליזה של שבעה מחקרים תצפיתיים, שכללו כ- 114,000 משתתפים, נמצא קשר הפוך בין צריכת שוקולד ומחלות קרדיוואסקולריות. רמה גבוהה של צריכת שוקולד (כפי שנמדד באופן שונה במחקרים השונים) נמצאה קשורה לסיכון נמוך למחלות קרדיוואסקולריות (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. ברוב המחקרים לא תוקנו למדדים סוציאוקונומיים שעלולים להשפיע על הקשר שנמצא.<sup>3</sup>

### מחקרי התערבות

רוב המחקרים בדקו גורמי סיכון של מחלות קרדיוואסקולריות ולא תחלואה ותמותה, וברובם נמצא כי לצריכת שוקולד יש השפעה מייטיבה על הבריאות.<sup>4,5</sup>

במטה-אנאליזה של 13 מחקרי התערבות קצרי טווח, שבדקו את הקשר בין שוקולד ליל"ד נמצא, בכל המחקרים שנכללו באנאליזה (n=578), שצריכת קקאו או שוקולד בהשוואה לקבוצת ביקורת הפחיתה את לחץ הדם, ב אנשים 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.<sup>6</sup> נוסף נמצא שיפור בתינגודת לאינסולין, תפקוד האנדותרל ואקטיבציה של Nitric Oxide.<sup>3,7</sup> עד כה לא פורסמו מחקרי התערבות מבוקרים המדגימים את השפעת השוקולד על תחלואה ותמותה.<sup>8</sup>

### מנגנונים אפשריים

מנגנונים אפשריים יכולים להיות השפעה נוגדת חימצון של הרכיבים הפעילים בשוקולד. הפלבנואידים הפועלים כאנטיאוקסידנטים, יכולים לעכב אגרזיה של תסיות ולהפחית ייצור של חומרים משרי דלקת.<sup>9-13</sup>

המלצות הועדה	חוזק המלצה	רמת הוכחה
לאור הקשר האפידמיולוגי ניתן לשקול צריכה של שוקולד מריר וקקאו למניעת גורמי סיכון למחלות קרדיוואסקולריות	IIb	B

<b>B</b>	<b>Ila</b>	שוקולד מריר ובפרט בעל אחוז מוצקי קקאו גבוה יותר, עשיר יותר בנוגדי חמצון ומכיל פחות סוכר ועל כן עדיף באופן כללי על פני שוקולד חלב
<b>C</b>	<b>III</b>	מומלץ להמנע ממוצרי קקאו ממותקים

### מקורות עיקריים: קקאו שוקולד

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. Buitrago-Lopez AI, Sanderson J, Johnson L, Warnakula S, Wood A, Di Angelantonio E, Franco OH. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2011; 343: d4488.
4. 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.
5. Arranz S, Valderas-Martinez P, Chiva-Blanch G, Casas R, Urpi-Sarda M, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Cardioprotective effects of cocoa: clinical evidence from randomized clinical intervention trials in humans. Mol Nutr Food Res 2013;57:936-47.
6. Ried K, Sullivan T, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Does chocolate reduce blood pressure? A meta-analysis. BMC Med 2010, 28;8:39.
7. Messerli F.H. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. N Engl J Med 2012; 367:1562–1564.
8. Fernández-Murga L, Tarín J.J, García-Perez M.A, Cano A. The impact of chocolate on cardiovascular health. Maturitas 2011; 69:312–321.
9. Engler MB, Engler MM. The Emerging Role of Flavonoid-Rich Cocoa and Chocolate in Cardiovascular Health and Disease. Nutr Rev 2006; 64:109-118.
10. Khawaja O, Gaziano JM, Djoussé L. Chocolate and coronary heart disease: a systematic review. Curr Atheroscler Rep 2011;13:447-52.
11. Andújar I, Recio MC, Giner RM, Ríos JL. Cocoa polyphenols and their potential benefits for human health. Oxid Med Cell Longev 2012;2012:906252.
12. Waterhouse AL, Shirley JR, Donovan JL. Antioxidants in chocolate. Lancet 1996;348: 834.
13. 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.

### י.א.שום

שום - Allium Sativum מכיל ריכוז גבוה של: Glutamylcysteines - ו- Alliin. בעת כתישת או תעשיית השום, האזנים אליאינאז הופך Alliin ל Allicin חומר הריח הנחשב לחומר הפעיל ביותר בשום. בו זמנית ובמסלול אחר, ה- Glutamylcysteine - ו- הופך ל- S-allylcysteine (SAC)<sup>2,1</sup>.

השום ניתן לרכישה כשום יבש, קפוא, כתוש, כאבקה, שמן וכן בכמוסות המכילות בד"כ אלצין ו - S-allylcysteine<sup>2</sup>.

### מחקרי תצפית

הקשר האפידימיולוגי בין צריכת שום לתחלואה ותמותה קרדיוואסקולריים לא נבדק.

### מחקרי התערבות

במטה-אנאליזה של 29 מחקרי התערבות אשר רובם נמשכו 12 שבועות לפחות ובהם השתמשו בצורות שונות של השום, נמצא שהשום יכול להפחית באופן משמעותי את רמות סך הכולסטרול HDL-7.3 מ"ג/ד"ל (-2.3, -12.7) (95%CI) ו-TG 9.8 מ"ג/ד"ל (-5.3, -16.9) (95%CI) ללא שינוי משמעותי ב-HDL-C או ב-LDL-C<sup>3</sup>. מאידך, במטה אנאליזה עדכנית של 39 מחקרי התערבות עם 2258 משתתפים, 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 גר' ליום. נמצא שצריכת שום למשך שבועיים ומעלה, הפחיתה באופן משמעותי את רמת הכולסטרול אם היתה גבוהה מ-200 מ"ג/ד"ל: -15.3 מ"ג/ד"ל (-9.8, -20.7) (95%CI). השום גם הפחית משמעותית את רמת ה-LDL-C -6.4 מ"ג/ד"ל (-1.1, -11.8) (95%CI). ככל שצריכת השום היתה למשך זמן ארוך יותר ורמת הכולסטרול הבסיסית היתה גבוהה יותר, ההשפעה היתה גדולה יותר. השום העלה את רמת ה-HDL-C ב-1.5 מ"ג/ד"ל (0.2, 2.8) (95%CI). השפעה קטנה אך מובהקת, ללא השפעה על רמת ה-TG<sup>4</sup>.

ההשפעות נוגדות לחץ דם אינן עקביות<sup>5,6</sup>. במחקר התערבותי בקרב 79 חולים ביל"ד לא מאוזן נטלו המשתתפים למשך 12 שבועות: 1,2 או 4 כמוסות ליום. כל כמוסה מכילה 240 מ"ג ו-0.6 מ"ג SAC בהשוואה לקבוצת הביקורת, בקבוצה שנטלה 2 כמוסות למשך 12 שבועות חלה ירידה מובהקת של  $11.8 \pm 5.4$  מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי. לא היה שינוי בקבוצה שנטלה כמוסה אחת. הקבוצה שנטלה 4 כמוסות הפחיתה את לחץ הדם באופן גבולי סטטיסטית<sup>7</sup>. במחקר התערבות עם 50 מטופלים עם יל"ד לא מאוזן, נבדקה השפעת אבקת שום המכילה 960 מ"ג אבקת שום ו-2.4 מ"ג SAC (מנה המקבילה ל-2.5 ג"ר שום טרי) למשך 12 שבועות, נמצאה ירידה מובהקת בלחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי בקרב אותם חולים עם ערכי לחץ דם סיסטולי מעל 140 מ"מ/כספית<sup>8</sup>.

אין מספיק עדויות להשפעת השום על הסיכון לתחלואה ותמותה ממחלות קרדיוואסקולריות בקרב הסובלים מיל"ד<sup>9</sup>. במחקרים בודדים הוכחו השפעות אנטימיקרוביאליות של שום<sup>5</sup>.

מנת השום המשפיעה על רמת השומנים ולחץ הדם עדיין לא הוגדרה בשל השונות הרבה באופן ההכנה, כמות החומר הפעיל וזמינותו במוצרי השום השונים, אופן הנטילה וכן ההבדלים בשיטות בין המחקרים. ההמלצות בספרות נעות בין 4 גר' ליום (כמות השווה לשן שום או שתיים) שום יבש או כמוסות של 300 מ"ג, פעמיים עד 3 פעמים ביום, או 7.2 גר' מיצוי שום ליום<sup>5</sup>.

### מנגנונים אפשריים:

שום הוא בעל תכונות מגינות על המערכת הקרדיוואסקולרית באמצעות הרפיית כלי דם, הפחתת שינויים פתולוגיים כגון: היפרטרופיה לבבית, אנגיוגנזה, אגרקציה של הטסיות, דיסלפדמיה, והיפרגליקמיה, בנוסף, לשום קיימת השפעה נוגדת חמצון<sup>10,11</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	IIb	אכילת 4-10 גר' שום מפחיתה באופן שולי את רמת הכולסטרול בדם

#### מבואות עיקריים: שום

1. Rahman K, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review. J Nutr 2006;136:736S-40S.
2. Khoo YS, Aziz Z. Garlic supplementation and serum cholesterol: a meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2009;34:133-45.
3. Reinhart KM, Talati R, White CM, White CM, Coleman CI. The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. Nutr Res Rev 2009;22:34-48.
4. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. Nutr Rev 2013; 71:282-99.
5. Tattelman E. Health effects of garlic. Am Fam Physician 2005 ;72:103-6.
6. Qidwai W, Ashfaq T. Role of garlic usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013:125649.
7. Ried K, Frank OR, Stocks MP. Aged garlic extract reduced blood pressure in hypertensives: a dose- response trail. EJCN 2013;67:64-70.
8. Ried K, Frank OR, Stocks MP. Aged garlic extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomised controlled trail. Maturitas 2010; 67:144-150.
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; 8:1-25.
10. Chan JY, Yuen AC, Chan RY, Chan SW. A review of the cardiovascular benefits and antioxidant properties of allicin. Phytother Res 2013; 27:637-46.
11. Capasso A. Antioxidant action and therapeutic efficacy of Allium sativum L. Molecules 2013;18:690-700.

#### י. ביצים

במשך 40 השנים האחרונות הוזהר הציבור מפני צריכה מרובה של ביצים עקב תכולת הכולסטרול הגבוהה שבהן והקשר האפשרי למחלות קרדיוואסקולריות. ההגבלה של כמות הביצים בתפריט מקורה בתיאוריית תזונה-לב שהועלתה בשנות השישים, הגורסת כי כולסטרול גבוה בדם גורם לטרשת עורקים ומחלות קרדיוואסקולריות, וכולסטרול במזון מעלה רמות הכולסטרול בדם. מכאן הניחו כי ביצה העשירה בכולסטרול הינה מזון שיש להמעיט בצריכתו<sup>1,2</sup>. הביצה מהווה מקור חשוב לחלבון בעל ערך ביולוגי גבוה וכן לויטמינים ולמינרלים בהם חומצה פולית, ויטמין B<sub>12</sub> וויטמין A, ויטמין D, אבץ, סלניום, כולין ועוד. הביצה מכילה כמות גבוהה יחסית של כולסטרול, (200-250 מ"ג תלוי בגודל הביצה) אולם כמות נמוכה יחסית של שומן רווי (כ- 1.6-2 גר' לביצה) ומחצית מן השומן שבה הוא חד בלתי רווי<sup>3</sup>.

## מחקרי תצפית

במטה אנאליזה 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, הודגמו עבור מל"כ, שבץ ותמותה מאחד מהם. גם בכל מחקר בפני עצמו הממצאים ברובם עקביים ולא נמצא קשר מובהק בין אכילת ביצים ותחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית<sup>4</sup>. במטה אנאליזה נוספת של מחקרי עוקבה פרוספקטיביים, היו תוצאות דומות<sup>5</sup>. בשתי המטה אנאליזות נבחן הקשר בקרב תת מדגם של חולי סוכרת מסוג 2<sup>4,5</sup>. בקרב חולי סוכרת צריכת ביצים יומית, מול קטגוריית הצריכה הנמוכה ביותר (פחות מפעם בשבוע או כלל לא), נמצאה קשורה בסיכון מוגבר למל"כ עם סיכון יחסי של 1.54 (1.14, 2.09) (95%CI) אך לא עם שבץ מוחי<sup>5</sup> ובסיכון מוגבר למחלה קרדיוואסקולרית עם סיכון יחסי של 1.69 (1.09,2.62) (95%CI)<sup>4</sup>. הממצאים אינם עקביים בחולי סוכרת והמחקרים נסמכים על מדגם קטן בהשוואה למחקרים שנעשו על סך האוכלוסייה<sup>6</sup>. יחד עם זאת, כמשנה זהירות רצוי להמליץ על הגבלת ביצים לתת אוכלוסייה זו.

בניגוד למחקרים הנ"ל, מספר אנאליזות ממחקר העוקבה של ה- Physicians' Health Study מעלות מחדש חלק מהחשש מצריכה גבוהה של ביצים. 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 עם סיכון יחסי של 1.23 (95% CI 1.11, 1.36)<sup>7</sup> וסיכון מוגבר לאס"ל עם סיכון יחסי של 1.28 (95% CI 1.02,1.61)<sup>8</sup>, 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 עם סיכון יחסי של 2.27 (95% CI 1.28,4.03)<sup>7</sup>.

## מחקרי התערבות

לא קיימים מחקרי התערבות ארוכי טווח הבודקים השפעת אכילת ביצים על סיכון למחלות קרדיוואסקולריות. בניסויי האכלה קצרי טווח, נמצא כי צריכת ביצה נוספת ביום תוביל לעלייה צנועה (1-3%) ברמת הכולסטרול בנסיוב<sup>9</sup>. במטה אנאליזה, שכללה 17 מחקרי התערבות ו-556 אנשים, בניסויי האכלה שנמשכו לפחות 14 יום, נמצא שעל כל תוספת של 100 מ"ג כולסטרול בדיאטה נמדדת עליה של 2.2 מ"ג% בסך הכולסטרול וב-HDL-C נמדדה עליה של 0.3 מ"ג%, עם עליה ביחס ב-0.02 יחידות (95%CI 0.01,0.03) בין סך הכולסטרול בנסיוב ובין HDL-C<sup>10</sup>.

## מנגנונים אפשריים

בהסתמך על מחקרי עוקבה, לצריכת כולסטרול בדיאטה קשר חלש ולא עקבי עם סיכון לתחלואה קרדיוואסקולרית<sup>11</sup>. בנוסף, קיימת שונות גדולה באוכלוסייה מבחינת שינוי בריכוזי הכולסטרול בנסיוב בתגובה לצריכת כולסטרול בתזונה. נראה שקיימים אנשים המוגדרים כ-hyper-responder – המגיבים בעליה גדולה יחסית ברמות הכולסטרול ו-hypo-responders – המגיבים באופן מתון

יותר. יתכן שההרכב השומני של ביצים (יותר שומן חד בלתי-רווי ומעט שומן רווי) ממתן את עליית ה- LDL-C בנסיוב<sup>12</sup>. קיימים מחקרים, שמראים כי צריכת ביצים מעודדת יצירת חלקיקי LDL גדולים שנחשבים לפחות אתרוגניים<sup>13,14</sup>. בחולי סוכרת, סבורים כי התנגודת לאינסולין משפיעה לרעה על מטבוליזם הכולסטרול ולכן הם מושפעים יותר מאכילת ביצים<sup>15,16</sup>.

#### המלצות גופים אחרים

בהנחיות החדשות לאורחות חיים להפחתת סיכון למחלות לב וכלי דם מאת American College of Cardiology/American Heart Association Task Force לא מוזכרות כלל ביצים לטוב או לרע והמוקד הינו על תזונה מאוזנת, דלה בשומן רווי ושומן טרנס. בנוגע לכולסטרול, נטען כי אין ראיות מספיקות על מנת לקבוע שהפחתת כולסטרול בדיאטה מפחיתה רמות LDL-C בנסיוב<sup>17</sup>. בהמלצות האירופאיות European Society of Cardiology (ESC) European Atherosclerosis Society (EAS) מציעים להגביל צריכת ביצים ללא הגדרה מספרית. בנוסף, הם מציינים כי כדאי להגביל צריכת כולסטרול בדיאטה לעד 300 מ"ג ליום. המלצה זו מחייבת בפועל הגבלה מסויימת של צריכת ביצים. גם בהנחיות הללו, רוב הדיון נסוב סביב שומן רווי ושומן טרנס, וביצים וכולסטרול בדיאטה זוכים להתייחסות מועטה<sup>18</sup>. 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<sup>19</sup>.

לאחר סקירת הנתונים המחקריים והמלצות הוועדות השונות, הוועדה השתכנעה, שהחשש מצריכת ביצים שהיה נהוג בעבר, אינו במקומו וניתן להגמיש את ההגבלות שהיו נהוגות בצריכת ביצים, כחלק מתזונה מאוזנת.

המלצות הוועדה	חוזק ההמלצה	רמת ההוכחה
ניתן לשקול לצרוך 5-6 ביצים בשבוע ללא חשש לעליה בסיכון הקרדיוואסקולרי	Ila	B
לאנשים הסובלים מסוכרת מומלץ להקפיד על הגבלת צריכת ביצים ל- 4 בשבוע, כולל ביצים הנמצאות במזונות מורכבים	Ila	B
לאנשים הסובלים ממחלת לב כלילית ו/או היפרכולסטרולמיה אשר אינה מאוזנת ע"י טיפול תרופתי מומלץ להקפיד על הגבלת צריכת ביצים ל- 4 בשבוע, כולל ביצים הנמצאות במזונות מורכבים	Ila	C

1. Dawber TR, Nickerson RJ, Brand FN, Pool J. Eggs, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1982;36:617-625.
2. 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/
3. Agriculture ARSUSDo. National nutrient database for standard reference release 26 <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods>. 2014
4. 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.
5. Rong Y, Chen L, Zhu T, Song Y, Yu M, Shan Z, Sands A, Hu FB, Liu L. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:e8539.
6. Tran NL, Barraji LM, Heilman JM, Scrafford CG. Egg consumption and cardiovascular disease among diabetic individuals: A systematic review of the literature. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2014;7:121-137.
7. 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.
8. Djousse L, Gaziano JM. Egg consumption and risk of heart failure in the physicians' health study. *Circulation* 2008;117:512-516.
9. Kritchevsky SB. A review of scientific research and recommendations regarding eggs. *J Am Coll Nutr* 2004;23:596S-600S.
10. Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;73:885-891
11. Kritchevsky SB, Kritchevsky D. Egg consumption and coronary heart disease: An epidemiologic overview. *J Am Coll Nutr* 2000;19:549S-555S.
12. Glatz JF, Turner PR, Katan MB, Stalenhoef AF, Lewis B. Hypo- and hyperresponse of serum cholesterol level and low density lipoprotein production and degradation to dietary cholesterol in man. *Ann N Y Acad Sci* 1993;676:163-179.
13. Greene CM, Waters D, Clark RM, Contois JH, Fernandez ML. Plasma ldl and hdl characteristics and carotenoid content are positively influenced by egg consumption in an elderly population. *Nutr Metab* 2006;3:6.
14. Mutungi G, Waters D, Ratliff J, Puglisi M, Clark RM, Volek JS, Fernandez ML. Eggs distinctly modulate plasma carotenoid and lipoprotein subclasses in adult men following a carbohydrate-restricted diet. *J Nutr Biochem* 2010;21:261-267.
15. Riemens SC, Van Tol A, Stulp BK, Dullaart RP. Influence of insulin sensitivity and the taqib cholesteryl ester transfer protein gene polymorphism on plasma lecithin:Cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities and their response to hyperinsulinemia in non-diabetic men. *J Lipid Res* 1999;40:1467-1474.
16. 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;33:1051-1069.

17. 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. 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.
18. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. 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.
19. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, 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, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. 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.



### א. נתרן (דיאטה דלת נתרן מתאימה לכל אסטרטגיית תזונה) (נספח 2 – תכולת נתרן במזונות)

מלח הבישול הינו מוצק גבישי המכיל נתרן וכלור. האדם משתמש במלח משחרר ההיסטוריה 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<sup>1</sup>. באנאלזה מתוך מחקר ה-NAHNES בקרב 34,916 משתתפים, 89-94% צרכו נתרן מעל למומלץ (בקרב גילאי 14 ומעלה ההמלצה עמדה על 2.3 גר' נתרן שהם כ-6 גר' מלח) בחלוקה לפי קבוצות גיל.

על פי ההנחיות המופיעות בדיאטת DASH המעודכנת קיימת הגבלה של עד 1.5 גר' נתרן או עד 4 גר' מלח ביום<sup>1</sup>. ידוע כי צריכת מלח גבוהה יותר קשורה בסיכון מוגבר לתחלואה, על כן דיאטה מופחתת במלח מומלצת עקרונית לכלל האוכלוסיה אבל חשובה במיוחד לאלו הסובלים מיל"ד, אס"ל ומחלת כליות כרונית<sup>2</sup> ומדינות רבות נוקטות מדיניות להפחתה בצריכתו<sup>3,4</sup> יחד עם זאת כמות מסוימת של מלח במזון נחוצה ואי אפשר בלעדיה<sup>4,5</sup>

### מחקרי תצפית

בסקירה מינואר 2014<sup>6</sup> נמצא קשר U-shaped בין צריכת נתרן לסך תמותה. הסיכון לסך תמותה היה  $HR = 0.91, 95\% CI 0.82, 0.99$  ולמחלות קרדיוואסקולריות היו נמוכים יותר  $HR = 0.90, 95\% CI 0.82, 0.99$  בצריכה רגילה של נתרן לעומת צריכה נמוכה של נתרן (2.6 גר'/יום). אך הסיכון היה גבוה באנשים שצרכו צריכה גבוהה של נתרן (כ-4.5 גר'/יום) לעומת צריכה רגילה של נתרן:

סך תמותה ( $HR = 1.16, 95\% CI 1.03, 1.30$ )

תחלואה קרדיוואסקולרית ( $HR = 1.12, 95\% CI 1.02, 1.24$ ). ניתן להבין מכאן שצריכה גבוהה מדי של נתרן, כמו גם צריכה נמוכה מדי, קשורים בסיכון מוגבר לתחלואה ותמותה. במחקר האקולוגי Intersalt נמדד הקשר בין לחץ דם להפרשת נתרן בשתן ב-52 אוכלוסיות. נמצא קשר בין צריכת מלח ולחץ דם גבוה יותר עם הגיל. החוקרים העריכו שהפחתת צריכה ב-2.3 גר' מלח ליום במשך 30 שנים יכולה לתרום לרמות נמוכות ב-9 מ"מ כספית בלחץ דם סיסטולי<sup>7</sup>.

במטה אנאליזה<sup>8</sup> של 13 מחקרי עוקבה עם 177,025 משתתפים ומשך מעקב 3.5-19 שנים, צריכת מלח גבוהה יותר היתה קשורה לסיכון מוגבר לשבץ מוחי ( $RR=1.23, 95\%CI, 1.06-1.43$ ), ומחלות קרדיוואסקולריות ( $RR=1.17, 95\%CI 1.02, 1.34$ ).

### מחקרי התערבות

התערבות ללא קבוצת ביקורת בקרב האוכלוסיה היפנית להפחתת צריכת מלח, הביאה לירידה בלחץ הדם ול-80% ירידה בתמותה משבץ מוחי, זאת למרות עליה בעישון, צריכת שומן ואלכוהול והשמנה בשנים אלה<sup>5</sup>. גם התערבות בשינוי אורח חיים בפינלנד, בין היתר על ידי הפחתת צריכת מלח הביאה לירידה של 10 מ"מ כספית בלחץ הדם, המיוחסת ברובה להיענות להפחתת המלח בתפריט<sup>9</sup>. בסקירת ספריית קוקריין, הסיקו החוקרים שההמלצה הנוכחית להפחית צריכת מלח מ-9-12 גר' ליום ל-5-6 גר' ליום משמעותית להפחתת לחץ דם. אולם

הפחתה ל-3 גר' ליום הביאה להשפעה גדולה יותר ולכן על פי החוקרים יש לאמץ את ההמלצה להפחית צריכת מלח ל-3 גר' ליום<sup>10</sup>.

בשנים האחרונות פורסמו מספר דיווחים<sup>11-14</sup>, לפיהם, לנתרן שמקורו במלח (כנתרן כלוריד) עשויה להיות השפעה שונה על לחץ הדם בהשוואה לתרכובות נתרן אחרות המוספות למזון, כדוגמת נתרן ביקרבונט או מונוסודיום גלוטמאט. על פי עדויות אלה תרכובת המלח המבוססת על נתרן וכלור היא המשפיעה ביותר על הגברה של לחץ הדם, ואילו שאר תרכובות הנתרן כנראה שלא.

יחד עם זאת, על פי עמדת משרד הבריאות בישראל<sup>15</sup>, מה-9 לפברואר 2014, נקבע כי המחקרים אשר בוצעו בנושא זה מעטים, חלקם בוצעו בבעלי חיים או במספר מועט של אנשים. זאת ועוד, נכתב בעמדת משרד הבריאות, בסקירת הספרות שבוצעה על ידי האקדמיה האמריקאית לתזונה ודיאטטיקה (לשעבר האיגוד הדיאטטי האמריקאי) בנושא: "השפעתן של תרכובות נתרן מסוג ביקרבונט, גלוטמאט וציטראט על אנשים בעלי לחץ דם תקין", נמצאו מעט מאוד מאמרים אשר עמדו בקריטריונים המתאימים (כמו, סוג המחקר ומספר הנבדקים). מסיבות אלה תכנית לאומית איננה יכולה להסתמך על מחקרים אלה. בסיכומו של דבר, נכתב במשרד הבריאות, על פי המידע הקיים כיום, ההמלצות של ארגוני הבריאות המובילים בעולם, ובכלל זה ישראל, היא להפחית את צריכת הנתרן בתזונה. המקור העיקרי לנתרן במזון הוא המלח, אך קיימות במזון גם תרכובות אחרות המכילות יוני נתרן, התורמות אף הן לתכולת הנתרן במזון.

ב-7/4/14 פרסם משרד הבריאות הנחיה לפיה לחם, לחמניות ופיתות שעונים למספר קריטריונים, ביניהם מקסימום 400 מ"ג נתרן ל-100 גר', יכולים להשתמש בהיגד: "מוצר זה עומד בהמלצות משרד הבריאות לתזונה בריאה יותר".

<http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/FCS/Documents/Regulations/57042712.pdf>

Accessed Feb 26<sup>th</sup> 2015.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	I	מומלץ להגביל את צריכת המלח היומית ללא יותר מ-4 גר' ליממה (1.5 גר' נתרן). כדאי להחליף השמוש במלח בתבלינים אחרים ועשבי תיבול. מומלץ להשתמש בתבלינים לגבי כמויות המלח במוצרי מזון שונים
B	I	רצוי להפחית ככל האפשר את השימוש במזון תעשייתי מוכן מראש, חטיפים וירקות מומלחים ולבדוק את תכולת הנתרן במוצרי המזון הנקנים
B	I	יש להגביר את המאמצים להפחתת כמות הנתרן במוצרים תעשייתיים ברמת המדינה.

#### מבואות עיקריים: נתרן

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in the prevalence of excess dietary sodium intake - United States, 2003-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62:1021-5.
- Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. BMJ 2013;346:f1326.
- Kotchen TA, Cowley AW Jr., Frohlich ED. Salt in health and disease--a delicate balance. N Engl J Med 2013;368:1229-37.

4. 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.
  5. Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intake. Panel on dietary reference intakes for electrolytes and water. The National Academies Press 2005;pp.269. [http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI\\_Water/water\\_full\\_report.pdf](http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Water/water_full_report.pdf) Accessed Nov 2nd 2014.
  6. Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: A meta-analysis. *Am J Hypertens* 2014;27:1129-37.
  7. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319–328.
  8. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567
  9. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:59-75.
  10. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
  11. Kahle LE1, Kelly PV, Eliot KA, Weiss EP. Acute sodium bicarbonate loading has negligible effects on resting and exercise blood pressure but causes gastrointestinal distress. *Nutr Res* 2013;33:479-86
  12. Santos A1, Martins MJ, Guimarães JT, Severo M, Azevedo I. Sodium-rich carbonated natural mineral water ingestion and blood pressure. *Rev Port Cardiol* 2010;29:159-72.
  13. Schoppen S1, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Oubiña P, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women. *J Nutr* 2004;134:1058-63.
  14. Schmidlin O1, Tanaka M, Bollen AW, Yi SL, Morris RC Jr. Chloride-dominant salt sensitivity in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 2005 ;45:867-73.
15. עמדת משרד הבריאות בנושא "הקשר שבין צריכת נתרן ממקורות שונים לתחלואה". ט' באדר א', התשע"ד, 9 פברואר 2014.
- <http://www.health.gov.il/PublicationsFiles/Na-reduce-prof.pdf> Accessed Nov 2<sup>nd</sup> 2014.

## ב. שמן דגים (נספח 3- תכולת EPA, DHA בכמוסות)

קבוצת חומצות השומן הרב בלתי רוויות-PUFA מתאפיינת לפי מרחק הקשר הכפול הראשון מהקצה המתילי (n3, n6). בני אדם אינם מסוגלים לייצר חומצות שומן n3 ו-n6 קצרות שרשרת, המכילות 18 פחמנים כמו החומצה האלפא-לינולאית (ALA, 18:3n-3) ולכן, הן חומצות שומן חיוניות שיש לקבל מהמזון. חומצות שומן מסוג אומגה 3 מיוצרות בעיקר ע"י צמחים, ואצות ים ופלנקטון הנבלעים על ידי דגים במעמקי האוקיאנוס ומכאן הריכוז הגבוה של אומגה 3 בדגי ים. (פלנקטון – צבר של אורגניזמים זעירים השוכנים במימי האוקיאנוסים והימים).

### מקורות במזון לאומגה-3

שמן קנולה, זרעי פשתן, אגוזי מלך והשמנים המוכנים מהם, מכילים חומצת שומן חיונית הנקראת אלפא לינולנית (ALA). חומצת שומן זו עוברת בגוף האדם תהליכי מטבוליזם המייצרים בין השאר חומצה איקוסא-

פנטאנואית (EPA, 20:5n-3) ובהמשך חומצה דוקוסא-הקסאנואית (DHA, 22:6n-3). כפי הנראה תהליך ההפיכה אינו יעיל<sup>3</sup> וכן הינו תלוי גיל, מין, ומושפע ממחלות שונות. ספיגתה דרך המעי טובה<sup>4</sup>. EPA ו-DHA מצויות בעיקר בדגים, כשהכמויות הגדולות ביותר נמצאות בדגי ים ממעמקים ובחלק מדגי בריכה (כמפורט להלן) כמו דגי הרינג, מקרל, סלמון, סרדינים, טונה, בורי, פורל, ולברק.

### תוספי אומגה-3

מקורות שונים משמשים ליצור  $\omega$ 3, בעיקר שמן דגים ושמינים צמחיים שהנחקר ביניהם הוא שמן פשתן. תוספי אומגה 3 המיוצרים על פי תקני איכות קפדניים אמורים להיות נקיים מזהומים הנלווים בד"כ לדגים - כמו כספית, מתכות כבדות ו- PCB's (Poly Chlorinated Biphenyls) כמו גם מזהומים הנלווים לצמחים - עופרת וחומרי הדברה. תוספי אומגה 3 מדגים הוכרו על ידי ה-FDA כ"בטוחים בד"כ" (GRAS) במינונים יומיים של עד 3 גר' ליום (סך EPA + DHA).

### מחקרי תצפית

רוב רובם של המחקרים התצפיתיים בנושא מצביע על קשר הפוך בין צריכת דגים לתחלואה קרדיוואסקולרית. בסקירה של 11 מחקרי עוקבה פרוספקטיבים נמצא שבקרב אוכלוסיות בסיכון מוגבר לתחלואה קרדיוואסקולרית (מניעה שניונית במטופלים עם מחלת לב איסכמית יציבה), צריכה של 40-60 גר' דגים ליממה קשורה בסיכון מופחת ב- 40-60% לתמותה ממל"כ, אם כי קשר זה לא נמצא באוכלוסיות בסיכון נמוך.<sup>5</sup> לעומת זאת, לאחרונה פורסם שאנשים בריאים מעל גיל 65 שנים, תכולה גבוהה של  $\omega$ -3 בפוספוליפידים שבפלסמה, הייתה קשורה בסיכון מופחת ב- 17-20% בתמותה הכוללת ובעיקר הקרדיוואסקולרית לאחר 5 שנים.<sup>6</sup>

### מחקרי התערבות

במטה-אנאליזה משנת 2005 נבדקו 97 מחקרי התערבות, מתוכם 14 היו על  $\omega$ 3 אשר בחנו את ההשפעות של טיפולים שונים לדיסליפידמיה על תחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית. התוצאות הטובות נצפו עם סטטינים ו-3 כאשר באחרון נמצאה ירידה בסך התמותה של 23% (RR=0.77, 95% CI: 0.63,0.94) והפחתת תמותה קרדיואלית ב- 32% (RR=0.68, 95% CI: 0.52,0.90). סטטינים הפחיתו את התמותה ב-13% ו- 22% בהתאמה בלבד.<sup>7</sup>

לאחרונה פורסמו שני מחקרים שהראו שבחולים בסיכון גבוה (עם מל"כ ו/או סוכרת) המקבלים טיפול אופטימלי (פולשני ותרופתי כולל סטטינים) לפי קווי ההנחיה המקובלים כיום, תוספת של  $\omega$ -3 לא הניבה יתרון בהשפעה על תחלואה ותמותה במעקב של שנה לאחר האוטם<sup>8-9</sup>. לעומת זאת, במחקר אחר נמצא יתרון של טיפול ב-1 גר' תוספי  $\omega$ -3 ביום, בהורדת סמנים למוות פתאומי (כגון הפרעות קצב חדריות והארכת מיקטע QT), בחצי שנה הראשונה לאחר אוטם שריר הלב, אך לא נבדקה תמותה.<sup>10</sup>

במטה-אנאליזה מעודכנת יותר משנת 2014 של 14 מחקרים מבוקרים בקרב 20,485 אנשים, שפורסמה לאחרונה לא נמצאה השפעה של תוספי  $\omega$ -3 על הארעות מחלות לב וכלי דם (RR=1.09; 95% CI, 0.89,1.14),<sup>11</sup> שבץ מוחי (RR= 0.94, 95%CI 0.90,0.98)<sup>12</sup> או פרפור עליות (OR 0.81, 95% CI =0.57, 1.15)

<sup>13</sup>

במטה-אנאליזה של 20 מחקרי התערבות כפולי סמויות (13 מהם במניעה שניונית), הכוללים 68,680 מטופלים נמצא כי תוספי n-3 לא היו קשורים בהפחתה יחסית או מוחלטת לסך תמותה

(RR= 0.96; 95% CI= 0.91, 1.02), לתמותה קרדיאלית (RR= 0.91; 95% CI, 0.85, 0.98),

לאוטם שריר הלב (RR= 0.89; 95% CI, 0.76, 1.04), למוות פתאומי מאוטם שריר הלב

(RR= 0.87; 95% CI, 0.75, 1.01) או לשבץ מוחי (RR= 1.05; 95% CI, 0.93, 1.18).<sup>14</sup>

#### מנגנונים אפשריים

שמן דגים העשיר בחומצות שומן EPA ו־DHA (n3 ארוכות שרשרת) מתחרה עם החומצה האראכידונית (חומצת שומן ארוכה מסוג n6) על תהליך יצירת פרוסטגלנדינים ולויקוטראינים המגבירים את התגובה הדלקתית והטרשתית.<sup>1</sup> פעילותו כנוגד קרישה מתבצעת, כנראה, דרך הארכת זמן הדימום וירידה בהיצמדות הטסיות.<sup>2</sup> n3 נקשרה במיוחד למניעת מוות פתאומי ולהעלאת סף הפרעות הקצב, הורדת לחץ דם, שיפור תפקוד האנדותרל,<sup>15</sup> יצוב הרובד הטרשתית, השפעה חיובית על הטונוס האוטונומי<sup>16</sup> ועליה ב-HDL-C.<sup>17</sup> במינון גבוה (מעל 2 גר' ליממה) ניצפית ירידה ברמת הטריגליצרידים בדם, כנראה כתוצאה מירידה בסינטזה של VLDL במנגנון לא ברור,<sup>18</sup> ההשפעה הקלינית של ההפחתה ברמותיהן, על התחלואה והתמותה נבדקה בחלק מהאוכלוסיות כמו באוכלוסיות בסיכון גבוה (12,513 מטופלים בעלי מספר גורמי סיכון או עדות לטרשת עורקים שלא פיתחו עדיין אוטם בשריר הלב) ולא נמצאה מובהקת או משמעותית קלינית (HR= 0.97; 95%CI 0.88, 1.08; P=0.58).<sup>19</sup>

#### חסרונות, תופעות לוואי ופרופיל בטיחותי

למרות יתרונותיו, בחלק מהמקרים כלול שמן דגים להעלות את רמות ה-LDL-C במידה מועטה ובפרקציה הפחות אטרוגנית. לחומצות שומן ממשפחת n3 רגישות גבוהה יותר לחימצון על ידי פראוקסידים ורדיקלים חופשיים. ניתן להוריד הסיכון ע"י אריזת השמן בתנאים אנארוביים והוספת נוגדי חימצון כוויטמין E (אלפא-טוקופרול) בכמות מינימלית של 5 מ"ג לכמוסה. הועלו ספקות בספרות, לפיהן שמן הדגים עלול להגביר פעילות נוגדת קרישה בחולים המטופלים בקומדין או באספירין, אך כעת ידוע שלא כך קורה במינונים הפעילים (4-1 גר' שמן דגים ביום)<sup>20</sup>. במינון זה תופעת הלוואי, כגון: אי נוחות בטנית, עליה ב-LDL-C הן מינוריות ומתרחשות רק במינונים גבוהים יותר.<sup>21,22</sup>

#### דגי הארץ

בבדיקות האחרונות שערך אירגון מגדלי הדגים, במדגם דגי בריכה (ינואר 2012), נראה שקיימות רמות גבוהות של n-3 בדגי הבורי, פורל, ולברק המגודלים בבריכות בארץ ומשווקים בהקפאה. יחד עם זאת, נדרשות בדיקות שגרתיות על ידי גוף ממשלתי לרמות n3 בדגי הארץ<sup>1</sup>

<http://aquacultureinIsrael.com/he/consumers/dieticians-recommendations/item/33-nutritional-content-2012>. Accessed June 2nd 2015.

רמת	חוזק	המלצות הועדה
הוכחה	המלצה	

המלצות לאוכלוסייה הכללית/מניעה ראשונית:

B	I	לאור הקורלציה החזקה במחקרי תצפית בין דגים (ומעט מחקרי התערבות) לסיכון מופחת לתלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית, מומלצת צריכת מגוון של דגים, רצוי שמנים (כמו הרינג, מקרל, סלמון, סרדינים, בורי, פורל, לברק וכדו') לפחות פעמיים בשבוע. כל מנת דגים (85-55 גר') צריכה לספק 500-1000 מ"ג EPA+DHA.
B	I	רצוי לא לצרוך מעבר ל- 200 גר' ביום של דגים המכילים רמות גבוהות של כספית (כגון כריש, מקרל גדול, דג חרב) ולא לעבור צריכה של 400 גר' ביום של דגים המכילים כספית ברמה נמוכה (טונה טריה, פארידה - Red Snapper, דג חנית - Marlin). ניתן להפחית את כמות חלק מהמזהמים על ידי הורדת העור והשומן שעל פני הדג לפני הכנתו.
C	III	לילדים ונשים בהריון מומלץ להימנע מאכילת דגים עם פוטנציאל לרמות גבוהות של מזהמים. דגי ים מיובאים שעלולים להכיל מזהמים ולכן אינם מומלצים יותר מפעמיים בשבוע לילדים ונשים בהריון: כריש, מקרל גדול, דג חרב. ניתן לאכול טונה לבנה בשימורים, סלמון, שפמנון ודגי אגמים.
C	III	אין הוכחה שצריכת תוסף המכיל EPA + DHA באנשים בריאים מפחיתה את התלואה והתמותה הקרדיוואסקולרית

לטיפול בהיפרטריגליצרידמיה:

B	II b	ניתן לשקול ליטול EPA+DHA במינון של 3-4 גר' ביום, לטיפול ברמות גבוהות של טריגליצרידים בדם, תחת מעקב רפואי. לא נבדקה השפעה של טיפול זה על תלואה ותמותה קרדיוואסקולרית
---	------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

לטיפול באנשים עם מחלת לב כלילית ידועה ויציבה

A	IIb	לאנשים עם מחלת לב כלילית ידועה ויציבה (המטופלים רובם ככולם בסטטינים ואספירין), ניתן לשקול תוספת של 1 גר' ליום EPA, DHA
---	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

מבואות עיקריים: שמן דגים

1. 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>.

2. Yosefy C, Viskoper JR, Varon D, Ilan Z, Pilpel D, Lugassy G, Schneider R, Savyon N, Adan Y, Raz A. 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: S135-9.
3. 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.
4. Neubronner J1, 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.
5. 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.
6. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain  $\omega$ -3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:515-25.
7. Studer M1, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. *Arch Intern Med* 2005;165:725-30.
8. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified Omega-3 Fatty Acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
9. Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, Marzona I, Milani V, Silletta MG, Tognoni G, Marchioli R. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 9;368:1800-8.
10. Logacheva IV, Barantseva NG, Vinokurova ES. Influence of  $\omega$ -3 PUFAs on predictors of sudden cardiac death in patients with Q-wave myocardial infarction. *Kardiologiya* 2012;52:17-23. [Article in Russian]
11. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of Omega-3 fatty acid supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:686–694.
12. Chowdhury R1, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, Ward H, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345: e6698.
13. Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, Li G, Wang X, Kaul S. Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart* 2011; 97:1034-1040.
14. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. 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.
15. Wang Q, Liang X, Wang L, Lu X, Huang J, Cao J, Li H, Gu D. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:536-43
16. 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.

17. Harris WS, Deepti B. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Current Opinion in Lipidology* 2006;17:387-393.
18. Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189:19–30.
19. Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, Marzona I, Milani V, Silletta MG, Tognoni G, Marchioli R. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 9:368:1800-8.
20. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol* 2007;19:35C-43C.
21. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106: 2747–2757.
22. Mori TA. Dietary n-3 PUFA and CVD: a review of the evidence. *Proceedings of the Nutrition Society* 2014;73: 57–64.

## ג. פיטוסטרולים (נספח 4 - מוצרים מכילי פיטוסטרולים)

סטרולים צמחיים מהווים מרכיב מבני חשוב בממברנות צמחים. הם נמצאים ברמות מזעריות במספר צמחים וברמות גבוהות יותר במספר סוגי דגנים, ומשמשים לייצוב הרובד הפוספוליפדי בממברנות התא הצמחי בדומה לכולסטרול בממברנות התא מן החי. למרות דימונו לכולסטרול, הפיטוסטרולים אינם מיוצרים על ידי תאי גוף האדם. הפיטוסטרולים הידועים ביותר הם סיטוסטרול (sitosterol), קמפסטרול (campesterol) וסטיגמסטרול (stigmasterol). הסטרולים המשווקים כתוספים, מקורם בשמן סויה או שמן עץ האורן והם מוספים כסטרול-אסטרין. באמצעות הדרוגנציה כימית ניתן להפוך סטרולים לסטנולים: סיטוסטנול (sitostanol) וקמפסטנול (campestanol), שאחרי אסטרופיקציה יהפכו לאסטרין של סטנול. מאחר ואסטרין של סטנולים/סטרולים הם הידרופוביים, מקובל היה להוסיפם לממרחים שומניים, אם כי לא רק להם<sup>1</sup>.

### מחקרי התערבות

במטה-אנאליזה השוואתית של 14 מחקרים מבוקרים אקראיים ב-531 אנשים נמצא שבמינון של 0.6 עד 2.5 גרם ליום סטרול אסטרין או סטנול אסטרין תורמים באופן דומה להורדת רמת LDL-C<sup>2</sup>. במטה-אנאליזה אחרת של 114 מחקרים מבוקרים אקראיים, נמצא קשר מנה: תגובה לסטנולים אך לא לסטרולים. סטרולים במינון שמעל 2 גרם לא מביאים לשיפור נוסף, לעומת סטנולים, שבמינון של 2.7-3.3 גרם ליום מכפילים את הירידה ב-LDL-C בהשוואה למינון 2 גרם (ב-9.1% בקבוצת הסטרולים לעומת 17.3% בקבוצת הסטנולים)<sup>3</sup>. עם זאת השימוש בסטרולים או סטנולים במינון גבוה (מעל 3 גרם ליום) דורש מחקר נוסף<sup>4,5</sup>. בעבודה אקראית מבוקרת, מתן סטנולים בממרח תרם להורדה של 16% ב-LDL-C כאשר במקביל, דיאטה ים תיכונית הצליחה להוריד את ה-LDL-C ב-9% (p<0.0001). רמת CRP ירדה בקבוצה שטופלה בסטנולים ב-17%<sup>6</sup>. יעילותם של סטרולים וסטנולים הוכחה כאשר הם ניתנו בצורות שונות (הן בממרח מועשר, שמן, יוגורט והן כתוספי תזונה בכמוסות<sup>7-11</sup> וכן באוכלוסיות שונות: מבוגרים בריאים וחולי לב<sup>12,13</sup>, חולי סוכרת<sup>14</sup> וילדים<sup>15</sup>. תוספת סטרולים לטיפול בסטטינים הפחיתה ב-10% יותר את רמות הכולסטרול בהשוואה לסטטינים בלבד<sup>16</sup>. סטנולים משפרים גם את הנוקשות העורקית ואת התפקוד האנדותרליאלי<sup>17</sup>.



צריך להדגיש שלא פורסמו עד כה מחקרי התערבות ארוכי טווח להערכת ההשפעה של טיפול בפיטוסטרולים על היארעות התחלואה והתמותה הקרדיוואסקולרית.

## מינון

ההמלצה היום עומדת על 1.5-2.5 גרם ליום בתוך ממרחים, יוגורטים וגלידות מועשרים בסטרולים או סטנולים או כתוסף מזון עצמאי.

## מנגנונים אפשריים

עקב הדמיון במבנה הביוכימי לכולסטרול, סטרולים מעכבים את ספיגת הכולסטרול במעי באופן תחרותי ועלי ידי כך מפחיתים את רמת ה-LDL-C בדם<sup>18</sup>. מכיוון שספיגתם במעי האדם הינה זניחה בדרך כלל, הסיכון שהסטרולים בעצמם ישרו טרשת עורקים הינה קטנה ביותר.

## בטיחות השימוש בפיטוסטרולים

אחת הסכנות באכילת סטנולים/סטרולים הינה פגיעה בספיגת ויטמינים מסיסי שומן, למרות שלא כל המחקרים הראו השפעה כזו<sup>19,20</sup>. 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<sup>21</sup>. בחולי סיטוסטרולמיה (מחלה גנטית נדירה המאופיינת על ידי ספיגה מוגברת של פיטוסטרולים) קיימת התוויית-נגד לשימוש בסטרולים<sup>22</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	Ila	ניתן לשקול שילוב של 1-2 גר/יום פיטוסטרולים/פיטוסטנולים במסגרת הטיפול בהיפרכולסטרולמיה מתונה. הטיפול עשוי להפחית את רמות ה-LDL-C ב 10-15%. לא נבדקה השפעה של טיפול זה על תחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית

## מבואות עיקריים: 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. 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.
3. 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
4. Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis* 2012 ;11:140.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Gylling H, Halonen J, Lindholm H, Kontinen 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Lee MH, Lu K, Patel SB. Genetic basis of sitosterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:141-9.

## ד. ויטמינים, מינרלים ונוגדי חימצון

### 1. ויטמין D

בעשור האחרון פורסמה שורה של מחקרים המצביעים על 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.<sup>1,2</sup> התחום היחיד שבו הוכח, שמתן ויטמין D משפר תוצאי בריאות הנו תחום העצם. הטיפול מונע ומרפא רככת בילדים ואוסטיאומלציה במבוגרים. כמו כן הוא גורם להפחתה משמעותית בהיארעות שברים אוסטיאופורוטיים בגפיים (בכ-30%) במבוגרים מעל גיל 65 ומפחית סיכון לנפילות.<sup>3</sup>

המקור העיקרי של ויטמין D באדם הוא יצורו מ-7-dehydrocholesterol 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.<sup>1</sup> מקורו של ויטמין D בתזונה הוא במידה מועטה מהצומח כויטמין D2 (ergocalciferol). בנוסף ניתן לקבלו ממקורות מן החי (כמו אמנון, מקרל, סלמון, סרדינים, ביצים), המכילים cholecalciferol - ויטמין D3. הזיה לזה המיוצר בגוף האדם. בנוסף, ניתן לקבלו ממוצרי חלב ומזונות מועשרים בויטמין D.<sup>2</sup> בד"כ קשה להגיע ל-RDA לויטמין D ממקורות תזונתיים בלבד. בנוסף, עם העליה 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.<sup>1,2</sup>

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. אין תמימות דעים

לגבי ערכי הנורמה של 25OHD בהיבט של תוצאי בריאות רב מערכתיים, בעיקר בגלל היעדר מחקרים איכותיים בתחום זה<sup>1-4</sup>. 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 היעדר רמת הוכחה מדעית מספקת לגבי כל יתרי תוצאי הבריאות. נקבע שרמה מתחת ל-12 נ"ג/מ"ל מהווה חסר חמור: 20-12 נ"ג/מ"ל, רמה בלתי מספקת ומעל 20 רמה תקינה<sup>3</sup>. קביעה זו לא התקבלה על ידי גופים מקצועיים בינלאומיים כגון החברה האמריקאית לאנדוקרינולוגיה, שקבעו את הגבול התחתון של הנורמה כ-30 נ"ג/מ"ל<sup>5</sup>.

### מחקרי תצפית

במחקר שכלל 41,505 נבדקים, נמצא סיכון מוגבר בעד-50% לסוכרת, יל"ד, מחלת כלי דם היקפית, מל"כ וגם סך תמותה בהשוואה בין רמה נמוכה מ-15 נ"ג/מ"ל של 25OHD בסרום, לרמה גבוהה מ-30 נ"ג/מ"ל<sup>6</sup>. במטה אנאליזה 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, נצפתה עליה מתונה בסיכון הקרדיאלי - על כל רמה נמוכה ב-10 נ"ג/מ"ל 25OHD (RR 1.03; 95%CI, 1, 1.06)<sup>7</sup>.

בעבודה שנעשתה בשרותי בריאות כללית על ידי דרור וחב<sup>8</sup> נבדקו אירועים כליליים חריפים בקרב 822,422 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 בטוח זה. ממצאים דומים נצפו על ידי חוקרים אחרים<sup>9-11</sup>.

### מחקרי התערבות

לא בוצעו מחקרי התערבות ייעודיים למניעת או הפחתת התחלואה הקרדיוואסקולרית. מחקרי התערבות מעטים בעלי חוזק בלתי מספק וערפלנים רבים מציגים תמונה מעורבת של תוצאי התערבות על גורמים עקיפים הקשורים בתחלואה קרדיוואסקולרית.

במחקר התערבותי, בקרב 283 אנשים עם חסר ויטמין D, מתן תוספות של ויטמין D במינונים ממוצעים של לפחות 800 יחב"ל ועד מינונים שבועיים של 50000 יחב"ל תרם לשיפור בתנגודת לאינסולין בחולי סוכרת ולשיפור בגמישות עורקים והורדת לחץ דם<sup>12,13</sup> לעומת זאת במטה אנאליזה של 15 מחקרים התערבותיים בחולי סוכרת או אי סבילות לגלוקוז, ההשפעה על רמות גלוקוז בצום ועל עמידות לאינסולין הייתה מזערית. בחולי סוכרת לא נמצאה השפעה על המוגלובין מסוכרר. לא נמצאו מספיק נתונים כדי להסיק לגבי אירועים מיקרו או מאקרו וסקולאריים, לא נמצאה הפחתה במקרי סוכרת חדשים ולא הייתה כל השפעה באנשים עם רמות גלוקוז תקינות בצום<sup>14</sup>.

במחקר RECORD השוו בין תוספת ויטמין D-800 יחב"ל, תוספת סידן 1000 מ"ג/יום, ויטמין D וסידן מול קבוצת ביקורת ב-5292 משתתפים. בהשוואה לקבוצת הביקורת ללא ויטמין D, הסיכון היחסי לאחר 3 שנים ירד רק עבור כשל לבבי HR=0.75 (95% CI 0.58,0.97) אך לא עבור אוטם HR=0.97 (95% CI 0.75, 1.26) ושכץ מוחי HR=1.06 (95% CI 0.8, 1.32)<sup>15</sup>.

אותה קבוצה ערכה מטה אנאליזה של 21 מחקרי התערבות, שנמשכו מעל שנה עם 13,033 משתתפים בגיל 60 ומעלה. הסיכון לכשל לב, אוטם ושבץ מוחי בקבוצה שקבלה תוספת ויטמין D בהשוואה לקבוצת ביקורת לא ירד באופן מובהק<sup>16</sup>.

## לסיכום

ה- Institute of Medicine (IOM) בהמלצותיו מ-2011 ממליץ על בדיקת רמות ויטמין D לאנשים בסיכון מוגבר לחרס: קשישים בדיוור מוגן, אנשים עם אוסטיאופורוזיס, חולים כרוניים (לא מפורט אילו)- בעיקר אלה עם מחלה קרדיוואסקולרית בנוסף<sup>4</sup>. יחד עם זאת, קיימות ראיות חלשות להצדיק בדיקת רמת ויטמין D בחולים עם מחלת לב ידועה או עם גורמי סיכון ידועים נוספים זאת מכיוון שאין מספיק עדויות לכך שתוסף מפחית אירועים לבביים או מוחיים במידה ניכרת. **מסיבה זו אין אנו ממליצים** על הבדיקה או על הטיפול כהמלצה מחייבת בשלב זה אלא בנושא הנתון לשיקול דעת על ידי הרופא המטפל והמועמדים לטיפול.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
C	III	לא מומלץ לבצע בדיקת סקר שגרתית של רמת ויטמין D בדם למניעת מחלות קרדיוואסקולריות.
C	IIb	באוכלוסייה בסיכון לחרס בוויטמין D ובמקרים של חסר מוכח, ניתן לשקול מתן תוסף ויטמין D במינון של 800 יחב"ל או יותר, לפי מידת החרס, למניעת תחלואה קרדיוואסקולרית.
C	III	מומלץ להמנע מנטילת תוסף ויטמין D לצורך מניעת תחלואה קרדיוואסקולרית באנשים עם רמת ויטמין D תקינות

## מבואות עיקריים: ויטמין D

- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266-281.
- Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. Adv Exp Med Biol 2014;810:500-25.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. 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.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health Outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomized trials. BMJ 2014; 348:2035-2049.
- Holick MF, Binkley NC, X. Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2011;96: 1911–1930.

6. Anderson JL, May HT, Horne BD, and the International Heart Collaborative study group (IHC). Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general health care population. *Am J Cardiol* 2010; 106:963-968.
7. Wang L, Song Y, Manson JAE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:819-829.
8. 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.
9. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:91-100.
10. 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;168:1629-1637
11. Signorello LB, Han X, Cai Q, Cohen SS, Cope EL, Zheng W, Blot WJ. A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality among African Americans and non-African Americans. *Am J Epidemiol* 2013; 177:171- 179.
12. Dong Y, Stallman-Jorgensen IS, Pollock NK ,Harris RA, Keeton D, Huang Y, Li K, Bassali R, Guo DH ,Thomas J. A 16 week randomized clinical trial of 2000 IU daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25 hydroxyvitamin D, adiposity and arterial stiffness . *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4584-4591.
13. Forman JP ,Scott JB, Ng K ,Drake BF Suarez EG, Hayden DL, Bennet GG, Chandler PD, Hollis BW, Emmons KM. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013; 61:779-785.
14. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29:e142-50.
15. Ford JA, MacLennan SG, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M for the RECORD Trial Group . Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:746-55.
16. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 10; :CD007470.

## 2. מנגזיום

מנגזיום הינו מינרל תוך תאי. רק 1% מהמנגזיום בגוף נמצא בנסיוב ולכן בדיקתו בנסיוב אינה משקפת נאמנה את מצבו בתוך תאי הגוף<sup>1-3</sup>. מקורות תזונתיים למנגזיום הם ירקות בעלי עלים ירוקים (בעיקר תרד), אגוזים, אבוקדו, דגנים מלאים, קטניות (שעועית ואפונה), פולי סויה, שוקולד ומאכלי ים מסוימים<sup>3-5</sup>.

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 (לא כולל מנגזיום מהמזון ומהמים)<sup>6</sup>.

### מחקרי תצפית

במחקרים אפידמיולוגיים תצפיתיים נראה, שתכולת המנגזיום במי השתייה ובמזון קשורה באופן הפוך לשיעור התחלואה והתמותה ממחלת לב<sup>1-3,7</sup>. במטה-אנאליזה של מחקרי עוקבה עם 313,041 נבדקים נמצא גם יחס הפוך משמעותי בין רמת המנגזיום בנסיוב לבין התפתחות של מחלות קרדיוואסקולריות,

עם סיכון פחות ב- 30% להופעת מחלות קרדיוואסקולריות בכל רמה גבוהה ב- 0.2 מילימול לליטר (0.48 מ"ג/ד"ל) של מגנזיום בנסיוב (RR:0.70; 95% CI:0.56, 0.88) וכן בתמותה מאוטם שריר הלב (RR:0.61; 95% CI 0.37, 1.00).<sup>7</sup>

שימוש כרוני בתכשירים סותרים חומצה מהקבוצה של Proton-pump inhibitors (PPI) עלול לגרום לרמה נמוכה של מגנזיום בנסיוב (היפומגנזמיה) (מתחת ל- 1.9 מ"ג%), שכיחות התופעה כ- 1% מהמטופלים ב-PPI.<sup>8,9</sup> ה-FDA ממליץ לבדוק רמות מגנזיום בנסיוב לפני נטילה של תכשירים מסוג PPI אם הכוונה ליטול אותם לתקופה ארוכה וביחוד אם נוטלים בנוסף תכשירים כגון דיגוקסין ומשתנים. אולם לא הוציא הנחיה בנושא.<sup>9</sup>

### מחקרי התערבות במניעה שניונית

#### אוטם חד בשריר הלב

במטה-אנאליזה של 8 מחקרים התערבותיים בקרב 3,500 אנשים נמצאה ירידה משמעותית של 39% בתמותה בקבוצה שטופלה במגנזיום תוך ורידי לעומת פלסבו (RR: 0.61; 95% CI 0.43, 0.77) אולם בשני מחקרים גדולים שפורסמו בשנים האחרונות לא הצליחו להוכיח זאת.<sup>1</sup> במטה-אנאליזה של 26 מחקרים מספריית קוקריין בקרב 73,363 אנשים, שפורסמה בשנת 2007 נמצא שלא היה הבדל בתמותה בין מקבלי מגנזיום תוך ורידי לפלסבו בהיארעות אוטם חד בשריר הלב (RR 0.99; 95%CI 0.94, 1.04).<sup>1</sup>

#### אי ספיקת לב

תוסף של 6 גר' ליום של מגנזיום (Magnesium orotate) לעומת פלסבו למשך חודש אחד ואח"כ 3 גר' ליום למשך 11 חודשים ל- 40 חולים באס"ל קשה- New York Heart Association Stage IV העלה את שיעור ההישרדות בחיים כעבור שנה באופן מובהק (75.7% לעומת 51.6%). ב-38.5% מהחולים שקיבלו מגנזיום היה שיפור בתסמינים של אי ספיקת לעומת 56.3% מהחולים שקיבלו פלסבו ודיווחו על החמרה בתסמינים של אי ספיקת הלב ( $p < 0.001$ ).<sup>10</sup>

#### יתר לחץ דם

במטה- אנאליזה של 22 מחקרים עם 1,173 חולים עם לחץ דם סיסטולי 110-173 מ"מ כספית ול.ד. דיאסטולי 73-107 מ"מ כספית, מתן תוספי מגנזיום (973-120 מ"ג, ממוצע 410 מ"ג ליום) לעומת פלסבו תרם לירידה של 3-4 מ"מ כספית בלחץ דם סיסטולי.<sup>11</sup> במטה-אנאליזה של 7 מחקרים עם 135 חולים עם יל"ד סיסטולי מעל 155 מ"מ תחת טיפול בתרופות נגד יל"ד, מתן תוספי מגנזיום (ממוצע 16 מילימול [394 מ"ג] ליום) לעומת פלסבו תרם לירידה של 18.7 מ"מ כספית בלחץ דם סיסטולי (95% CI 14.95, 22.45) ושל 10.9 מ"מ כספית בלחץ הדם הדיאסטולי (95% CI 8.73, 13.1).<sup>12</sup>

#### הפרעות קצב בלב

במטה-אנאליזה של 17 מחקרי התערבות עם 2,069 חולים **לאחר ניתוח לב**, בהם ניתן מגנזיום (במינונים שונים מ 2 גר' לוריד כבולוס ועד 40 מילימול [=984 מ"ג] ליום ואף ל 3 ימים) בההזלפה תוך ורידית

לעומת פלסבו, נמצא, שמגנזיום הפחית באופן מובהק הפרעות קצב על-חדריות ב 27% (והפחתה בשכיחות של פרפור עליות ב 29%) לעומת פלסבו

(RR :0.77; 95% CI 0.63, 0.93) וכן ב 48% הפרעות קצב חדריות

. (RR: 0.52; 95%CI 0.31, 0.87). אולם ללא קיצור משך האישפוז וללא הפחתה בשיעור התקפי הלב ובתמותה<sup>13</sup>.

### מגנזיום אפשריים

תפקידי המגנזיום בגוף: שיפור מטבוליזם שריר הלב, מניעת צבירה של סידן ותמת של תאי שריר הלב, שיפור טונוס כלי הדם, תנגודת היקפית ותפוקת לב, הפחתת הפרעות בקצב הלב ושיפור מטבוליזם של שומנים.<sup>1-5</sup> המגנזיום יכול להפחית את הפגיעה מרדיקלים חופשיים של חמצן, משפר את תפקוד האנדותרל<sup>14,15</sup>, מפחית פעילות יתר של טסיות, כגון איגור והיצמדות<sup>1-3,16-18</sup>.

תוסף מגנזיום נכנס לסל הבריאות<sup>19</sup> בשנת 2012 בהתוויות הבאות:

1. השלמת מגנזיום אוקסיד במתן פומי בחולים הסובלים מהיפומגנזמיה.
2. השלמת מגנזיום בחולים מושתלים באמצעות מגנזיום אוקסיד במתן פומי עבור חולים לאחר השתלת מח עצם, כבד, כליה, לב וריאה.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
B	IIa	בדיקת מגנזיום בדם מומלצת לאנשים עם אס"ל, מל"כ סוכרת, מושתלי איברים, לאנשים הנוטלים תכשירים משתנים ולאנשים הנוטלים PPI
B	IIb	ניתן לשקול תיקון חוסר במגנזיום (הוספת מגנזיום במינון 300-500 מ"ג ליממה) במטרה להפחית תחלואה ותמותה קרדיוואסקולרית, במיוחד לאחר אוטם שריר הלב ובאנשים עם יל"ד

### מבאות עיקריים: מגנזיום

1. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. Magnesium Res 2010;23:1-13.  
 מסמכי עמדה | 75



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. מ. שכטר. המגנזיום שבגופנו – המינרל לחיים. הרפואה כרך 150, חוברת 1, ינואר 2010: 41-5.
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 24/11/14
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. El-Charabaty E, Saifan C, Abdallah M, Naboush A, Glass D, Azzi G, Azzi Y, Khan A, Baydoun H, Rondla C, Parekh N, El-Sayegh S. Effects of proton pump inhibitors and electrolyte disturbances on arrhythmias. Intern J Gen Med 2013;6:515-518.
9. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm>. Reviewed March 2, 2011.
10. Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). Intern J Cardiol 2009;131:293-295.
11. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. Eur J Clin Nutr 2012;66:411-418.
12. 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. Magnesium Res 2013;26:93-99.
13. 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.
14. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004;117:325-333
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. חוזר המנהל הכללי של משרד הבריאות 1/12, הרחבת סל שירותי הבריאות

לשנת 2012 [http://www.health.gov.il/hozer/mk01\\_2012.pdf](http://www.health.gov.il/hozer/mk01_2012.pdf)

### 3. סידן בריאות ובחוסף

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 ממאגרו בעצם<sup>1,2</sup>. ה-IOM עדכן בסוף 2010 את ה-DRI וה-Tolerable Upper Intake Level (UL) לגבי סידן וממליץ היום על צריכה של 1000 מ"ג ליום למבוגר בגיל 19 עד 50 ולגברים עד גיל 70 ועל 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<sup>1</sup>.

קיימים מחקרים הטוענים כי ההמלצות היומיות לעיל הן גבוהות מדי וכי רמת סידן יומית של 700 מ"ג מספיקה כדי להפחית סיכון לשברים בעוד שרמות צריכה גבוהות יותר אינן מגבירות הגנה משברים ואולי כרוכות בנזק מוגבר<sup>3</sup>. מאידך - ארגון הבריאות העולמי<sup>4</sup> ממליץ לנשים בהריון בטרימסטר השלישי על מינון יומי גבוה יותר ועד מינון מירבי של 3 גרם ליום, למרות הכרה ביכולת ספיגה מוגברת של סידן בהריון.

מקורות מזון עשירים בסידן הם מוצרי חלב. ירקות כמו כרוב סיני, ברוקולי ותרד מכילים סידן בעל זמינות ביולוגית נמוכה<sup>5</sup>.

#### 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 היתה קשורה להפחתת תמותה ממלי"כ<sup>6</sup>. 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 היתה 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  $HR=2.2, 95\% CI 1.5, 3.1$ <sup>7</sup>. 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 (5.6, 95% CI 1.2, 2.6 HR). תוצאה זו חוזרת במחקרים נוספים: רמת צריכה גבוהה של סידן - במיוחד מתוספי תזונה נמצאה קשורה לסיכון מוגבר למחלות קרדיוואסקולריות<sup>7-15</sup>. במחקרים תצפיתיים אחרים לא נמצא קשר בין צריכת סידן לתחלואה או תמותה קרדיאלים<sup>8</sup>. גם לגבי סיכון לשבץ נמצאו תוצאות סותרות<sup>7,8</sup>. במטה אנאליזה של 11 מחקרי עוקבה<sup>16</sup> נערכה בקרב 757,304 משתתפים. 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, במחקר האחיות<sup>17</sup> נמצא קשר הפוך בין נטילת תוספי סידן מעל 1000 מ"ג ליום וסיכון קרדיוואסקולרי HR=0.82 (CI 95% 0.74,0.92). חשוב לציין שנשים שצרכו את תוספי הסידן התאפיינו בהרגלי חיים בריאים יותר (פעילות גופנית, פחות עישון, צריכה פחותה של שומני טרנס) בהשוואה לנשים שלא צרכו תוספי סידן.

### מחקרי התערבות

מחקר ה-Women's Health Initiative (WHI) כלל שני חלקים: בחלק העוקבה עקבו אחר 93,000 נשים פוסטמנופאוזליות שנטלו תוספים לפחות 8 שנים. במחקר ההתערבותי עקבו 7 שנים אחרי 36,282 נשים פוסט-מנופאוזליות שקבלו תוסף סידן קרבונט 1000 מ"ג עם או בלי 400 vitamin D3 יחב"ל ליום. במחקר ההתערבות בקרב נשים, שלא נטלו תוספי סידן בעת הכניסה למחקר, והיו בקבוצת ההתערבות שקבלה תוספי סידן עלה הסיכון לארועים קרדיוואסקולריים ובמיוחד לאוטם שריר הלב. לעומת זאת, בקרב הנשים שנטלו תוספי סידן בעת הכניסה למחקר והיו בקבוצת ההתערבות, לא נצפתה הגברת הסיכון הקרדיוואסקולרי<sup>11</sup> 5 שנים לאחר המחקר נעלם ההבדל בין הקבוצות<sup>18,19</sup>. השפעה של תוספי סידן על סיכון קרדיאלי מוגבר נצפתה במחקרים נוספים<sup>12-15,20</sup> אך לא בכלם<sup>18,19</sup>.

### מנגנונים אפשריים

הסידן יכול להפחית סיכון קרדיאלי דרך הפחתת ספיגת והגברת הפרשת שומנים, הפחתת רמות כולסטרול וקידום זרם הסידן (calcium influx) לתוך התאים<sup>1</sup>. סידן יכול גם להפחית לחץ דם ולהגביר הפרשת אינסולין ורגישות לאינסולין<sup>16</sup>. מדענים חושבים שתופעות הלוואי השליליות של תוספי סידן יכולות לנבוע מהפרת איזון הסידן בסרום, אשר עלול לגרום להגברת קרישיות הדם, הסתיידות והקשחה ועליה ברמת Fibroblast growth factor 23 הקשור להגברת סיכון קרדיוואסקולרי<sup>7,10-11,20,22</sup>.

נכון לעת הזו לא קיים קונצנזוס לגבי המינון המירבי היעיל ביותר לצריכת סידן. רב המומחים נמנעים מלהמליץ על מינונים יומיים גבוהים מ- 1200 מ"ג עד 1500 מ"ג.

### סידן ולחץ דם

### מחקרי תצפית

רוב מחקרי התצפית כולל מטה-אנאליזות הראו קשר הפוך בין צריכת סידן בתזונה לסיכון פחות ליליד<sup>25-32</sup>. במעקב של 10 שנים אחר 28,886 נשים בנות 45 ומעלה נמצא כי לנשים שצרכו יותר מוצרי חלב דלי שומן, סידן וויטמין D במזון (לפחות 679 מ"ג ליום לעומת פחות מ- 558 מ"ג סידן ליום), היה סיכון מופחת לפתח יל"ד. לא נצפה סיכון מופחת הקשור לנטילת סידן וויטמין D מתוספי תזונה<sup>26</sup>. מאידך - במחקרים תצפיתיים נמצא, כי אנשים הסובלים ממחסור בסידן מועדים לסיכון יתר לפתח יל"ד<sup>23-25</sup>.

### מחקרי התערבות

במחקר מקיף שבדק את התועלות הבריאותיות של סידן<sup>8</sup>, לא נמצאה השפעה של צריכת סידן על הסיכון לפתח יל"ד. בחלק מהמחקרים שכללו אנשים הסובלים מיל"ד, טיפול בסידן לא הפחית את לחץ הדם ובחלקם ההפחתה היתה מובהקת אך לא בעלת משמעות קלינית<sup>27,28</sup>.

בסקירת מאגרי המידע ע"ש קוקריין<sup>29</sup> נבדקה השפעה של צריכת תוספי סידן על חולים עם יל"ד ראשוני. נכללו 13 מחקרי התערבות אקראיים עם 485 משתתפים עם משך מעקב 8 עד 15 שבועות. מסקנות החוקרים היו כי העדויות להשפעת תיסוף בסידן על הורדת לחץ הדם של חולי יל"ד הן קלושות ובסבירות להטיה עקב איכות מחקרים ירודה.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
B	I	יש לעודד צריכת סידן ממקורות תזונתיים לקבלת הצריכה היומית המומלצת לגילאים שונים למניעת מחלות קרדיוואסקולריות
A	III	מומלץ להמנע ממתן תוסף סידן למניעת מחלות קרדיוואסקולריות או יתר לחץ דם

#### מבואות עיקריים: סידן בדיאטה ובתוסף

1. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
2. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, del Valle HB: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press; 2011.
3. Warensjö E, Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Mallmin H, Wolk A, Michaëlsson K. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study BMJ 2011; 24;342:d1473.
4. WHO. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2013.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf)
5. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory Home Page, <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>.
6. 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.
7. Michaelsson K, Melhus H, Warensjo Lemming E, Wold A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. BMJ 2013;12;346:f228.
8. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA. Vitamin D and Calcium: Systematic Review of Health Outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 183. (Prepared by Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055-I). AHRQ Publication No. 09-E015, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August 2009.
9. Weaver CM, Heaney RP. Calcium. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:194-210.

10. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and Supplemental Calcium Intake and Cardiovascular Disease Mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med* 2013; 4:1-8.
11. 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;19;342:d2040.
12. 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; 29;341:c3691.
13. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 2;336:262-6.
14. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98:920-5.
15. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kröger H, Alhava E, Saarikoski S. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009;63:73-8.
16. Wang X, Chen H, Ouyang Y, Liu J, Zhao G, Bao W1, 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.
17. Paik JM, Curhan GC, Sun Q, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB, Taylor EN. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporos Int*. 2014;25:2047-56.
18. 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 (Larchmt)* 2013;22:915-29
19. Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:105-16.
20. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, Chlebowski RT, Manson JE, Van Horn L, Vitolins MZ, Datta M, Leblanc ES, Cauley JA, Rossouw JE. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:567-80.
21. Seely S. Is calcium excess in western diet a major cause of arterial disease? *Int J Cardiol* 1991;33:191-8.
22. Heaney RP, Kopecky S, Maki KC, Hathcock J, Mackay D, Wallace TC. A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk. *Adv Nutr* 2012;3:763-71.
23. Cappuccio FP, Elliott P, Allender PS, Pryer J, Follman DA, Cutler JA. Epidemiologic association between dietary calcium intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. *Am J Epidemiol*. 1995;142:935-945.
24. Van Leer EM, Seidell JC, Kromhout D. Dietary calcium, potassium, magnesium and blood pressure in the Netherlands. *Int J Epidemiol* 1995;24:1117-1123.
25. Porsti I, Makynen H. Dietary calcium intake: effects on central blood pressure control. *Semin Nephrol* 1995;15:550-563. .

26. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008;5:1073-9.
27. 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;9:31-39.
28. 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.
29. 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

## 4. קואנזים Q10

### קו-אנזים Ubiquinone ,CoQ10 ,Q10

קואנזים Q10, יוביקינון (CoQ10, ubiquinone) הינו חומר מסיס שומן דמוי ויטמין K המיוצר בגוף החי ומצוי בממברנות של כל התאים. רובו נישא בדם על ידי ליפופרוטאינים מסוג LDL. רוב ה CoQ10 נמצא בגופנו בצורתו המחוזרת כ- Ubiquinol<sup>1,2</sup>. 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, מאפשר רגנרציה של ויטמין E וויטמין C ומשתתף ב-Apoptosis<sup>3-5</sup> וברגולציה של גנים<sup>7</sup>. לאחרונה התגלה גם כמייצב תעלות הסידן הלבביות<sup>5</sup> CoQ10 מיוצר בתאים בנתיב מטאבולי זהה לנתיב ייצור הכולסטרול וכמוהו תלוי בנוכחות האנזים hydroxymethylglutaryl (HMG)-CoA reductase<sup>1,2</sup>.

מקורות תזונתיים תורמים כ- 25% לרמת CoQ10 בפלסמה, שר ודגים הם העשירים ביותר<sup>8</sup>. לא קיימות המלצות לנטילה יומית (DRI) של ה-FNB (Food and Nutrition Board).

### מחקרים תצפיתיים

רמת CoQ10 בפלסמה וברקמות יורדת עם העליה בגיל<sup>9-11</sup>. במצבי חולי ובהשפעת תרופות, ביניהן סטטינים<sup>12-15</sup>. הירידה ברמת CoQ10 בדם מטופלים בסטטינים קשורה לירידה בייצורו בתאים כמו גם לירידה ברמות LDL, ההשפעה על רמות ה-CoQ10 ברקמות ובתוך התאים לא לגמרי ברורה<sup>2,7,16</sup> ולא נמצא קשר ברור בין רמות נמוכות של CoQ10 בפלסמה לאירועים קרדיוואסקולריים<sup>13,15,17</sup>.

### מחקרי התערבות

#### CoQ10 כטיפול נלווה לטיפול פרמקולוגי מקובל בחולי אס"ל

במחקרים פתוחים שכללו כ-4000 חולי CHF<sup>18,19</sup>. בשני מחקרי התערבות גדולים עם 641 ו-420 חולים<sup>6,20,21</sup> ובמספר סקירות ומטה-אנליזות נראות תוצאות עקביות של תועלת בטיפול נלווה ב-CoQ10 בחולי CHF<sup>13,22</sup>.<sup>28</sup> במטה-אנליזה של 7 מחקרים מבוקרים, אקראיים, כפולי סמיות מהשנים 1950 עד 2013 נכללו 914 חולי אס"ל<sup>5</sup>. טיפול ב-CoQ10 הביא לעליה ברמתו בדם המטופלים (n=112), לשיפור בחומרת אס"ל (n=821) ולהפחתה בהפרעות קצב. ההשפעה על סך תמותה, מקטע פליטה של חדר שמאל ויכולת האימון (Exercise)

capacity) לא היתה מובהקת. מטה-אנאליזה זו כללה את מחקר ההתערבות הגדול הראשון (n=641) שבו מינון של 2 מ"ג/ק"ג למשך שנה לחולים בדרגת חומרה NYHA III,IV הביא להפחתת תמותה ב- 2% ולירידה משמעותית בהיארעות בצקת ריאות (20 חולים מול 51) אסטמה קרדיאלית (97 מול 198) ואישפוזים חוזרים (73 מול 118)  $P < 0.001$  בהשוואה לקבוצת הבקורת.<sup>6</sup> תוצאות דומות ניצפו במטה אנאליזה נוספת של 395 חולי אס"ל<sup>29</sup> ובמטה אנאליזות קודמות<sup>13,22,24,28</sup>. מתוך כ- 14 מחקרים מוכרים<sup>30</sup> רק ב- 2 מחקרים (n=85) לא היתה תועלת לתוספת CoQ10.<sup>31,32</sup>

המחקרים שנכללו במטה אנאליזות נבדלו בטיפולים תרופתיים אחרים, בתכשירי CoQ10, בזמינותו הביולוגית ובמינונים שונים שלו<sup>13,26,27</sup> Q-SYMBIO Study<sup>20-21</sup> הוא מחקר קליני רב מרכזי, שכלל 420 חולי אס"ל בדרגות חומרה קלה עד בינונית ( NYHA Class 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%), תמותה קרדיוואסקולרית (-9% לעומת 16% בהתאמה), במספר האשפוזים עקב אס"ל ובהיארעות קרדיאלית (14% מול 25% בקבוצת הביקורת  $p=0.003$ ). בעקבות תוצאות מחקרים אלה, נראה שניתן להמליץ על הכללת CoQ10 כטיפול נלווה לטיפול תרופתי מקובל בחולי אס"ל כרונית.<sup>33,34</sup>

## CoQ10 למניעה וטיפול ביל"ד

### מחקרי התערבות

סקירות ומטה אנאליזות העריכו יכולת של טיפול ב- CoQ10 למשך 3 שבועות לפחות להוריד ל"ד של חולים עם יל"ד בהשוואה לפלצבו<sup>13,25,35,36</sup> מינונים יומיים של 60,120,200 מ"ג כתוספת לטיפול קונבנציונלי ביל"ד הפחיתו את לחץ הדם הסיסטולי ב-עד 17 מ"מ כספית ואת לחץ הדם הדיאסטולי ב-עד 10 מ"מ כספית בקבוצות ההתערבות<sup>35,37,38</sup>. בכל המחקרים היו מעט משתתפים ומהימנות חלק מהנתונים בספק<sup>13,25,35,37,38</sup>. CoQ10 לא הועיל לשיפור לחץ הדם של אנשים בריאים ולשימור וקידום בריאות הלב שלהם<sup>38,39</sup>. לאור המחקרים הקיימים לא ניתן להמליץ על CoQ10 לטיפול ומניעת יל"ד.<sup>13,25,35</sup>

### CoQ10 להיפוך מיופתיות מושרות סטטינים

3-20% מהמטופלים בסטטינים מפתחים מיופתיה בדרגות חומרה שונות - מכאבי שרירים (Myalgia) ועד Myositis, Rhabdomyolysis. הפגיעה בשרירים מלווה לעיתים בעלייה ברמות Creatine kinase<sup>2,40,41</sup>.

באנשים המטופלים בסטטינים נמצאה לעיתים ירידה ברמות CoQ10 בסרום, אך מעטים בדקו רמות ברקמות ולא ברור האם הירידה ברמתו בסרום נובעת מהפרעה בייצורו או מהעובדה שרמת ה-LDL בדם יורדת ובעקבותיה גם רמת ה-CoQ10<sup>2,7,16</sup>. במחקרים קטנים נצפתה עליה ברמות CoQ10 לאחר תוספת.

## מחקרי התערבות

במחקרי התערבות נכללו מחקרים עם מעט משתתפים וברובם לא נמצאו תוצאות חיוביות. במטה אנאליזה שכללה את כל המחקרים המבוקרים האיכותיים מ-1987 עד מאי 2014 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 בבפלסמה וההשפעה על כאבי השרירים נמצאה רק ב-2 מתוך 5 המחקרים שבהם דווח מדד זה<sup>43,45-48</sup>.

המחברים הסיקו כי תיסוף ב-CoQ10 במינונים יומיים עד 400 מ"ג אינו נראה כאופציה יעילה לטיפול במיופתיה מושרית סטטינים.

גם במחקרים חדשים, שפורסמו לאחר מכן נמצאו תוצאות סותרות<sup>49-51</sup>.

ניתן לסכם שתוספת CoQ10 תורמת לעלייה ברמתו בפלאסמה, אך אין הוכחה מספקת להמלצה על תוספת CoQ10 למניעה וטיפול בכאבי שרירים מושרי סטטינים ויש לחפש טיפולים יעילים אחרים<sup>2,52</sup>. המלצה זו נתמכת גם על ידי ההמלצות האירופאיות של European Atherosclerosis Society Consensus Panel<sup>53</sup>.

## 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<sup>54-55</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
מומלץ להמנע מנטילת תוסף תזונה CoQ10 במטרה למנוע או לטפל במחלות קרדיוואסקולריות	III	C
בחולי אי ספיקת לב ובמיוחד לאלו הסובלים מתסמיני המחלה ומריבוי אשפוזים (לחולים בדרגות NYHA III,IV) רצוי לשקול טיפול אג'ובנטי ב-CoQ10 במינון יומי של 300 מ"ג (במנות מחולקות עם אוכל)	IIa	B
מומלץ להמנע מנטילת תוסף של CoQ10 למניעה ולטיפול ביל"ד	III	A
אין הוכחות שטיפול ב-Co Q10 מונע כאבי שרירים כתוצאה מטיפול בסטטינים ולכן מומלץ להמנע מנטילתו בהתוויה כזו.	III	C



## מבואות עיקריים : קו-אנזים Q10 ,CoQ10 ,Ubiquinone

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<sup>10</sup>, 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 Jan;90(1):24-34
3. Crane FL. Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion.* 2007;7(suppl):S2-S7.
4. 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.
5. Madmani ME, Solaiman AY, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrour Y, Essali A, Kadro W. Coenzyme Q10 for heart failure *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 18;9:CD008684.
6. Morisco C1, 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(8 Suppl):S134-6.
7. 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.
8. Weber C. Dietary intake and absorption of coenzyme Q. In: Kagan VE, Quinn PJ, eds. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease.* Boca Raton: CRC Press; 2001:209-215.
9. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995;1271:195-204.
10. Kalen A, Appelkvist EL, Dallner G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids* 1989;24:579-584.
11. Alho H, Lonrot K. Coenzyme Q supplementation and longevity. In: Kagan VE, Quinn PJ, eds. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease.* Boca Raton: CRC Press; 2001:371-380.
12. Molyneux SL1, Young JM, Florkowski CM, Lever M, George PM. Coenzyme Q10: Is There a Clinical Role and a Case for Measurement? *Clin Biochem Rev* 2008;29:71–82.
13. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion* 2007;7(suppl):S154-S167.
14. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:641-646.
15. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2231-2237.
16. Hargreaves IP. Ubiquinone: cholesterol's reclusive cousin. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:207-218.
17. McMurray JJV, Dunselman P, Wedel H, Cleland JGF, Lindberg M, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Kamenský G, Komajda M, Mareev V, Wikstrand J. CORONA Study Group. Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1196–1204.
18. Lampertico M, Comis S. Italian multicenter study on the efficacy and safety of coenzyme Q10 as adjuvant therapy in heart failure. *Clin Invest* 1993;71:129–133.

19. Baggio E, Gandini R, Plancher AC, Passeri M, Carosino G. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *Mol Aspects Med* 1994;15(suppl): S287–S294.
20. 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
21. 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 Sep 25. pii: S2213-1779(14)00336-9. doi: 10.1016/j.jchf.2014.06.008. [Epub ahead of print]
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(suppl):S159-S168.
23. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:641-646.
24. 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.
25. Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. *Am Fam Physician* 2005;72:1065-1070.
26. Sinatra ST. Metabolic cardiology: an integrative strategy in the treatment of congestive heart failure. *Altern Ther Health Med* 2009;15:44-52.
27. Singh U, Devaraj S, Jialal I. Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. *Nutr Rev* 2007;65:286-293.
28. 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.
29. 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.
30. Kumar AI, Kaur H, Devi P, Mohan V. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacol Ther*. 2009;124:259-68.
31. Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, Fisher ML, Freudenberger R, Robinson SW, Gottlieb SS. The effect of coenzyme Q 10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000;132:636-640.
32. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, Burstow DJ, Bett N, Aroney CN. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1549-1552.
33. Reidenberg MM. Should administration of coenzyme q10 be recommended to patients with congestive heart failure? *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:647-9.
34. Justin A. Ezekowitz. Time to Energize Coenzyme Q10 for Patients With Heart Failure? *JCHF* 2014; 2:650-652
35. Ho MJ, Bellusci A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007435
36. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J* 2001;94:1112-1117.
37. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials Coenzyme Q10 and hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:297-306

38. מג"ר רונית מינקוב, קו אנזים קיו 10 למניעה ולטיפול במחלות קרדיווסקולריות וביתר לחץ דם: מדור רוקחות טבעית - הקפסולה - גליון 09/2011 - מחלות לב

39. 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.
40. Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS. Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutr Rev* 2013;71: 180–188.
41. 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(3 suppl):S58-S71
42. 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
43. 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.
44. 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.
45. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol*. 2007;100:1400-1403.
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. 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* 2013;91:165-70.
48. Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am J Cardiol* 2012;110:526-9
49. 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.
50. Parker BA, Gregory SM, Lorson L, Polk D, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with statin myopathy: rationale and study design. *J Clin Lipidol* 2013;7:187-93.
51. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed Statin Myopathy. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):329-35
52. 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.
53. 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 Feb 18. pii: ehv043. [Epub ahead of print]
54. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;45:282-288.

55. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001;57:397-404.

## 5. ויטמינים הנחשבים נוגדי חימצון במזון וכתוספי תזונה

רדיקלים חופשיים הינם אטומים או מולקולות בעלי אלקטרון אחד לא מזוג. אטום עם אלקטרון בודד ללא בן זוגו 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 וליקופן.<sup>1</sup>

### 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 הקרדיוסקולרית. 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 וליקופן) לתחלואה ותמותה קרדיוסקולרית. תוצאות מחקרים אלו גרמו לציפייה שגם במחקרים מבוקרים התערבותיים ניתן יהיה להכריח את היעילות של אנטיאוקסידנטים במניעת מחלות אלו.<sup>(2)</sup> ממטה-אנאליזה של מחקרי עוקבה תצפיתיים עם 454,217 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 עליה של 100 מ"ג ליום בצריכת ויטמין C מול אי מתן ויטמין C היה: RR= 0.83 CI 95% 0.75,0.93.<sup>3</sup>

### מחקרי התערבות

למרות התקוות שתלו בתוספי אנטיאוקסידנטים להפחתת הסיכון למל"כ, תוספים אלה לא נמצאו יעילים במחקרי התערבות מבוקרים במסגרת מניעה ראשונית ושניונית.<sup>4</sup> במטה-אנאליזה 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.<sup>5</sup>

במטה-אנאליזה 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 C, E, A, ובטא קרוטן) ו-137815 שלא קיבלו תוספים, נמצא, כי מתן נוגדי חימצון אינו מפחית סיכון ואולי אף קשור בסיכון מוגבר כשמדובר בתוספי ויטמין E ויטמין A ובטא קרוטן.<sup>6</sup>

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

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 למניעת תחלואה ותמותה במניעה שניונית ובמניעה ראשונית יתכן 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<sup>1</sup> מזונות עשירים בויטמין A: ירקות ופירות צבעוניים, וחלב מלא ובחלק מדגני הבקר המועשרים<sup>7</sup>

ויטמין C: ירקות כדוגמת פלפלים אדומים וירוקים, עגבניות, ברוקולי, חסה ופירות טריים כדוגמת פירות הדר, קיווי, תות שדה, גויאבה ועוד<sup>7</sup> תכולת הויטמין במזון תלויה באופן השימור, הקירור והבישול. חשיפה לתהליכים אלה, עלולה לגרום להפחתת כמותו במזון<sup>1</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
A	III	לאור עדויות רבות ממחקרי התערבות מבוקרים לגבי חוסר התועלת ששטיפול בויטמינים בעלי תכונות נוגדות חימצון, מומלץ להמנע מנטילת תוספי תזונה אלו לצורך מניעת מחלות קרדיוואסקולריות
B	I	לאור הקשר האפידימיולוגי בין תזונה עשירה בויטמינים נוגדי חימצון לסיכון מופחת לתחלואה ולתמותה קרדיוואסקולרית מומלץ לצרוך תזונה עשירה בויטמינים אנטיאוקסידנטיים

#### מבואות עיקריים: אנטיאוקסידנטיים

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](http://www.who.int/features/factfiles/global_burden/en/index.html). Accessed Feb 12th 2009.

- 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.
- 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.
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/antioxidants.html>. Accessed Nov 24th 2014.

## 6. חוספי חומצה פולית וויטמין B<sub>12</sub>

הומוציסטאין (homocysteine) הינה חומצת אמינו המכילה גפרית ומיוצרת בגוף במהלך הפירוק של חומצת האמינו מתיונין (methionine). חלק מההומוציסטאין שנוצר בתהליך זה ממוחזר בחזרה לבניית מתיונין, בעוד שהיתר מופרש לשתן. פולאט, ויטמין B<sub>12</sub> וויטמין B<sub>6</sub> מווסתים את מטבוליזם ההומוציסטאין.<sup>1</sup> חסר של אחד מהם, כמו גם חסר גנטי של אחד האנזימים המעורבים בתהליך, הפירוק ו/או ההפרשה לשתן, עלול לגרום לעליה ברמת ההומוציסטאין בדם. רמת ההומוציסטאין המומלצת בדם הינה 5-15 מיקרומול/ליטר. ההתעניינות בהומוציסטאין כגורם סיכון קרדיוואסקולרי נבעה מהנזקים הנרחבים לכלי הדם במחלה הגנטית הומוציסטאינוריה (homocystinuria) בה ריכוז ההומוציסטאין בדם גבוה ביותר כתוצאה מחסר גנטי אנזימטי<sup>2</sup> רמה גבוהה של הומוציסטאין גורמת לעליה בעקה החמצונית, פגיעה בתפקוד האנדותרל ועליה בקרישיות הדם, אשר מגבירים את הסיכון לאוטם שריר הלב ו/או שבץ מוחי. פעולת החוספה של הויטמינים בנפרד ובשילוב יחד יכולה להביא לירידה של 20-40% ברמת ההומוציסטאין בדם. לכן הועלתה הסברה שצריכה גבוהה או העשרה ברכיבים אלה, יכולה להפחית רמות הומוציסטאין ובעקבותיה להפחית את הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות.<sup>1</sup> השערה זו הטעתה אנשים רבים לצרוך באופן קבוע תוספי תזונה המכילים חומצה פולית וויטמין B<sup>1,3</sup>.

### מחקרי תצפית

במחקרים תצפיתיים רבים נמצא קשר ישיר בין רמות מוגברות של הומוציסטאין בדם למחלות קרדיוואסקולריות וצרברוסקולריות.<sup>4</sup> חלק מהמחקרים הדגימו קשר הפוך בין צריכת הויטמינים: חומצה פולית, ויטמין B<sub>12</sub> ו B<sub>6</sub> בתזונה לאירועים קרדיוואסקולריים.<sup>5</sup>

### מחקרי התערבות

השפעת התוספת של ויטמינים מפחיתי הומוציסטאין נבדקה בעיקר במחקרי התערבות במניעה שניונית. במחקרים אלה לא הוכח שהפחתת רמות הומוציסטאין באמצעות חומצה פולית וויטמיני B כתוספים, מפחיתה את הסיכון למחלות קרדיוואסקולריות.<sup>6</sup> בחלק מהמחקרים (כדוגמת ה-NORVIT) אף נמצא שתוספים אלה עלולים להגביר את הסיכון. הסיכון היחסי להיארעות חוזרת של אוטם, שבץ או מוות פתאומי בקבוצה שקבלה 0.8 מ"ג חומצה פולית, 0.4 מ"ג ויטמין B<sub>12</sub>, ו- 40 מ"ג ויטמין B<sub>6</sub> בהשוואה לקבוצה ביקורת היה: 1.22 ורווח בר סמך מובהק סטטיסטית.<sup>7</sup> במניעה ראשונית ושניונית של שבץ מוחי ההשפעה היתה מינימלית. אמנם במטה-אנליזה משנת 2010 של 13 מחקרים התערבותיים ו- 39,000 משתתפים נמצא, שהסיכון לשבץ במניעה ראשונית בלבד בקרב נוטלי חומצה פולית וויטמין B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> היה: (RR: 0.83, 95% CI 0.71, 0.97).<sup>8</sup> אולם במטה אנליזה עדכנית מ-2014, שכללה 20 מחקרי התערבות הקיפה 57,952 נבדקים שקיבלו ויטמיני B (B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>1</sub>) לא נמצאה השפעה על אירועים קרדיוואסקולריים (MACE), (RR=0.98, 95% CI 0.93, 1.03, P=0.37).<sup>9</sup> תוצאות החוזרות על אלה מסקירת מחקרים בספריה ע"ש קוקריין<sup>10</sup> ובמטה אנליזה מעודכנת משנת 2015.<sup>11</sup>

## מקורות תזונתיים עיקריים

כבד עוף, ירקות ירוקים עליים (תרד, ברוקולי, חסה, כרוב ניצנים, עלי מנגולד), קטניות (עדשים יבשים, פולי חומס), קמח מועשר, פירות הדר (בעיקר תפוזים), דגני בוקר מועשרים, נבט חיטה. מקורות לויטמין B<sub>12</sub> במזון: מוצרים מן החי: בשר בקר, עוף, דגים, חלמון ביצה, מוצרי חלב ובמזונות מועשרים (כמו דגני בוקר), תזונה מגוונת הכוללת ירקות ירוקים עליים (תרד ברוקולי, חסה), קטניות (עדשים, חומס) ופירות הדר, דגנים ומוצרים מן החי (חלמון ביצה, בשר בקר, עוף ודגים) עשויה לספק רמות נאותות של ויטמינים אלה <sup>12</sup>.

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה:
A	I	באנשים עם רמות נמוכות של פולאט ו/או ויטמין B <sub>12</sub> בדם יש לתקן את החסר לצורך מניעת מחלות נויורולוגיות והמטולוגיות. לנשים בגיל הפיריון מומלץ לצרוך 400 מק"ג פולאט ליום למניעת התפתחות מומים מולדים בתעלה העצבית של העובר
A	III	תוספי חומצה פולית וויטמיני B אינם יעילים לצורך מניעה ראשונית או שניונית של מחלת לב כלילית ומניעת שבץ מוחי

## מבואות עיקריים: חומצה פולית וויטמין B<sub>12</sub>

1. Kark JD, Selhub J, Adler B, Gofin J, Abramson JH, Friedman G, Rosenberg IH. Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Ann Intern Med* 1999;131:321-30.
2. Grieco A. Homocystinuria: pathogenetic mechanisms. *Am J Med Sci* 1977;273: 120-32
3. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis, *JAMA* 2002; 288:2015-22.
4. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and the risk of ischemic heart disease and stroke. *JAMA* 2002;288:2015-2.
5. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
6. Eilat-Adar S, Goldbourt U. Nutritional recommendations for preventing coronary heart disease in women: Evidence concerning whole foods and supplements, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, doi:10.1016/j.numecd.2010.01.011.
7. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-88.
8. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41:1205-12.
9. Martí-Carvajal AJ1, Solà I, Lathyris D, Karakitsiou DE, Simancas-Racines D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1:CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub3.
10. Zhang C, Wang ZY, Qin YY, Yu FF, Zhou YH. Association between B vitamins Supplementation and Risk of Cardiovascular Outcomes: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Plos one* 2014, 9(9) e107060.

11. Martí-Carvajal AJ1, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 15;1:CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.
12. Wolff T, Witkop CT, Miller T, Syed SB; U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 150:632-9.



1. כללי

- יש לשאוף להשגה ושמירה על משקל בריא ויציב
- יש לעשות פעילות גופנית באופן סדיר כמומלץ במסמך האיגוד הקרדיולוגי : <http://his-files.com/pdf/gym0113.pdf> Accessed April 27<sup>th</sup> 2015
- התזונה צריכה להיות מגוונת. מומלץ להעדיף מזון טרי או קפוא, ללא תוספת של סוכר, מלח או רטבים עתירי קלוריות
- מומלץ להשתמש בשיטות בישול (אידוי, 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
- שומן מהצומח, עם עדיפות לשמן זית ושמן קנולה, אבוקדו, אגוזים ושקדים, טחינה
- דגי ים שמנים (2-3 מנות בשבוע) וחלקים רזים של עוף, הודו ובשר בקר
- מוצרי חלב (2-3 מנות ביממה, שלפחות חלקם דלי שומן)
- מזונות עשירים בסידן (ולהגיע לכמות היומית המומלצת)

3. מומלץ להמעיט ככל האפשר בצריכת

- בשרים עתירי שומן, בעיקר בשרים מעובדים עתירי שומן ונתרן
- מרגרינות מוקשות ודברי מאפה (המכילים שומן צמחי מוקשה) עתירי שומן טרנס
- מאכלים עתירי מלח, בעיקר מוצרי מזון מעובדים, משומרים ו/או מומלחים
- מאכלים עם תוספת סוכר
- הקפדה על היעדים המוזכרים למעלה, מובילה באופן טבעי להפחתת רמות השומן הרווי והכולסטרול בתזונה

4. שתייה

- מומלץ לשתות כמות מרובה של מים, בעיקר בחודשי הקיץ
- מומלץ להמעיט בשתייה של מיצים טבעיים ולהמנע משתיית משקאות ממותקים
- ממחקרים תצפיתיים נראה ששתיית חלב, תה (בעיקר ירוק), או אלכוהול בכמות מתונה קשורה להיארעות נמוכה יותר של מחלות קרדיוואסקולריות

## 5. תוספי תזונה

- לאנשים עם מל"כ ידועה ויציבה (המטופלים רובם ככולם בסטטינים ואספירין), ניתן לשקול תוספת של 1 גר' ליום EPA, DHA
  - באנשים עם רמות LDL-C גבוהות ניתן לשקול תוספת פיטוסטרולים במינון של 1.5-2.0 גרם ליממה.
  - מומלץ להמנע משימוש בתוספי תזונה אחרים במטרה למנוע תחלואה קרדיוואסקולרית
6. אימוץ **דפוסי אכילה ספציפים** עשוי להקנות יתרון במצבים רפואיים מסויימים
- "דיאטה דלת פחמימות" מתאימה לאנשים עם משקל עודף ולאנשים עם תסמונת מטאבולית
  - 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 טבעונית או צמחונית מאוזנת, משפרת את הפרופיל המטאבולי באנשים בריאים כמו גם בחולי סוכרת
7. באנשים עם **מחלות ספציפיות** כגון סוכרת, אי-ספיקת כליות, אס"ל או מחלות כבד יש צורך להתאים את התזונה באופן אישי בהדרכת תזונאי דיאטן.

נספח 1: 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 מפרקולאטור	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 דייאט)	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 2: תכולת נחרן (סודיום) במזונות \*

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

מזון	גודל מנה	גרם	כמות נחרן למנה (מ"ג)
מלח בישול	כפית	5	2000
דג אנשובי	קופסת שימורים	32 (אחר 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 (אחר 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 במיים ללא מלח	קופסא קטנה	78 (אחרי 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 המעובדים, מרקים מוכנים וחטיפים מסויימים מכילים כמות גבוהה מאד של נחרן

**נספח 3 : תכולת EPA ו-DHA בתרופות מרשם ובתוספי תזונה (ראה הסברים בתחתית הטבלה)**

מוצר	יצרן/ארץ ייצור NSF*	היכן נארז **	EPA מ"ג	DHA מ"ג	הרכב כימי *** מקור, מרכיבים נוספים	סה"כ חומצות שומן אומגה 3 מ"ג
אומקור תרופת מרשם	Abbott Germany (מפעל תרופות)	אורגינל	כ-465	כ-375	Ethyl Esters***	900-1000
אומגה-3 נוזלית גרמזה	Naturavit USA	אורגינל	1050	700	Fish oil TG ויטמין E 200 יחב"ל	1,750
Solgar omega 950	NBTY USA NSF	אורגינל	542	408	Ethyl Esters, אנשובי, סרדינים, מקרל	950
אומגה 3 950 דרך חיים	NBTY USA NSF	אורגינל	625	244	Ethyl Esters - מדגים קטנים - אנשובי, סרדינים, מקרל	950
אומגה עילית לייף	Nutra USA NSF	אורגינל	647	253	אין הרכב כימי. מרכיבי שחרור מושהה לא מפורטים. אומגה 9, MCT	900
אלספה MAX	Ocean Nutrition Canada	מתפזורת	450	340	אין הרכב כימי, דגי מעמקים, ח. אומגה 3 נוספות 60 מ"ג	850
אומגה 850 – אלטמן	Ocean Nutrition Canada	מתפזורת	450	340	אין הרכב כימי, ח. אומגה 3 נוספות 60 מ"ג	850
אולטרה או מגה 3 – NOW	Now USA	אורגינל	500	250	אין הרכב כימי, הרכב ציפוי, אנטרי לא מפורט	750
אולטרה אומגה 3 נוטרי-ק	Now USA	מתפזורת	500	250	אין הרכב כימי, הרכב ציפוי, אנטרי לא מפורט	750
אומגה 3 מחוזקת - ד"ר פישר	Swiss Caps Switzerland	מתפזורת	375	275	אין הרכב כימי ALA, DPA ממקור דגים ללא פרוט - 100 מ"ג	750
Solgar omega "700"	NBTY USA NSF approved	אורגינל	360	240	Natural TG, אומגה 3 מאנשובי, סרדין מקרל	700
אלספה אלטמן super	Ocean Nutrition Canada	מתפזורת	400	200	אין הרכב כימי ומקור. אומגה 3 נוספות 30 מ"ג, מכיל אומגה 9	630
אומגה פורטה – אלטמן	Ocean Nutrition Canada	מתפזורת	400	200	אין הרכב כימי, ומקור. אומגה 3 נוספות 30 מ"ג, מכיל אומגה 9	630

600	אין הרכב כימי ומקור. אומגה 3 נוספות 100 מ"ג	200	300	אורגינל	NBTY USA NSF approved	סופר אומגה 3 - שמן דגים דרך חיים
600	אין הרכב כימי, מאנשובי	240	360	אורגינל	סופהרב, ישראל	מקס 3 - סופהרב
560	אין הרכב כימי ומקור. מכיל אומגה 9	400 מ"ג	160	אורגינל	סופהרב, ישראל	טרי-אומגה super- תרימה
639	אין הרכב כימי ומקור. אומגה 3 נוספות 89 מ"ג	220 מ"ג	330	מתפזרת	RP.Scherer Germany	אומגה לייף - nutrelife
300	Natural TG אומגה 3 נוספות 40 מ"ג מאנשובי, סרדין, מקרל	100	160	אורגינל	NBTY USA NSF	Solgar omega 3 Fish oil
300	אין הרכב כימי. מאנשובי, מקרל, סרדינים	120	180	אורגינל	Solgar USA	Solgar MaxEPA
300	אין הרכב כימי ומקור אומגה-3	120	180	אורגינל	Nutra USA NSF	אומגה 3 300 לייף
340	אין הרכב כימי. אומגה 3 נוספות 40 מ"ג מסלמון, מקרל, אנשובי וסרדין	120	180	אורגינל	Now USA	אומגה 3 - NOW
300	אין הרכב כימי ומקור אומגה-3	120	180	אורגינל	סופהרב, ישראל	אומגה 3 כשר למהדרין
300	אין הרכב כימי. מאנשובי	120	180	אורגינל	סופהרב, ישראל	פניני אומגה 3
300	תווית לא זמינה	120	180	לא ידוע	תווית לא זמינה	אומגה 3 מכבי קר
300	אין הרכב כימי, אומגה 3 נוספות ללא ציון כמות	אין כמות	אין כמות	מתפזרת	Swiss Caps Romania	אלספה
אין כמות	אין הרכב כימי ומקור, 1000 מ"ג שמן דגים	אין כמות	אין כמות	אורגינל	Nutra USA NSF	אומגה 3 שמן דגים לייף

## נספח 4 : מזון ותוספי תזונה מכילי פיטוסטרולים

שם המוצר	חברה מייצרת / יצרן	חברה משוקת	מינון פיטוסטרולים בכמוסה/טבליה	רכיבים נוספים
נוסטרול 900	סופט גיל טכנולוגיס ארה"ב	אלטמן	פיטוסטרולים 900 מ"ג כמוסה רכה	—
זרוכול	Innoceutics בלגיה	תרימה	פיטוסטרולים : 800 מ"ג טבליה	-----
פיטו גארד	SupHerb ישראל	טבע	פיטוסטרולים : 630 מ"ג כמוסה רכה	אומגה 3 : EPA – 92.5 מ"ג DHA – 232.5 מ"ג ליקופן לוטאין
נוסטרול	סופט גיל טכנולוגיס ארה"ב	אלטמן	פיטוסטרולים : 600 מ"ג כמוסה רכה	אומגה 3 : EPA – 160 מ"ג DHA – 120 מ"ג Q10 – 30 מ"ג
כולסטופ	ליקורד בע"מ ישראל	לייף	פיטוסטרולים – 600 מ"ג כמוסה רכה	ויטמין D-100 יחב"ל ליקופן 3.75 מ"ג טוקוטריאנולים 50 מ"ג
קומפלקס פיטוסטרולים	אנ.בי.טי.ווי תעשיות ארה"ב	סולגאר	פיטוסטרולים – 500 מ"ג כמוסה רכה	-----
Omega Safe - V- COR		ד"ר פישר	פיטוסטרולים – 400 מ"ג כמוסה רכה	אומגה 3 – 325 מ"ג
דנהכול	שטראוס	שטראוס	1600 מ"ג פיטוסטרולים	משקה יוגורט