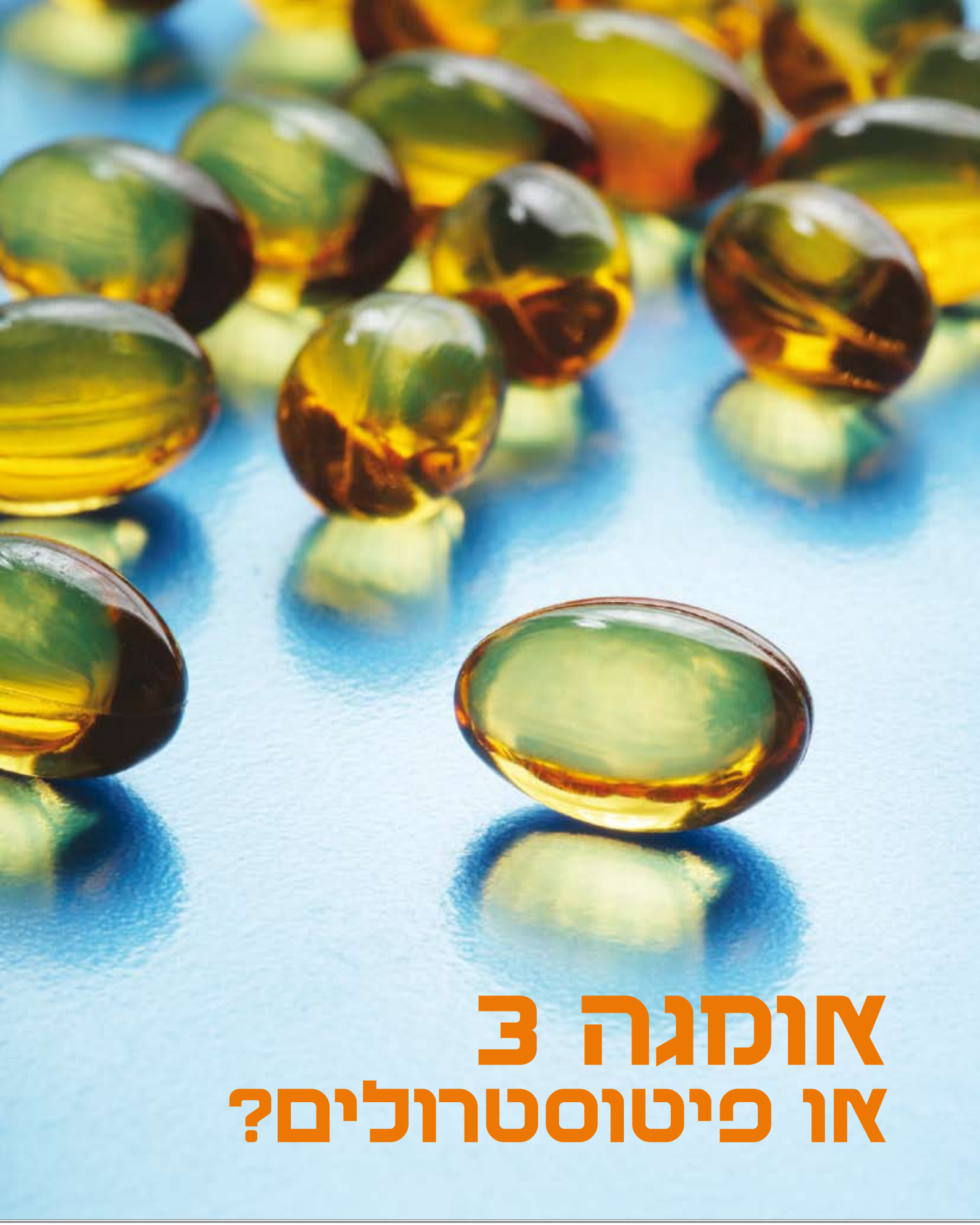

אומגה 3
או פיטוסטרולים?

סקירת מחקרים אשר בדקו את השפעת תוספי המזון מסוג אומגה 3 ופיטוסטרולים על פרופיל השומנים

ד"ר רפי ביצור

הפרעות בשומני הדם הנן מגורמי הסיכון העיקריים לתחלואה ולתמותה ממחלה כלילית. לאחרונה, קיים עניין רב בפיתוח אסטרטגיות תזונתיות שיתרמו להקטנת הסיכון ללקות במחלת לב באוכלוסיה הכללית ויסייעו (כתוספת לטיפול תרופתי) בהגעה לערכי המטרה באוכלוסיות שבסיכון. סקירה זו תעסוק בשני מרכיבים תזונתיים - חומצות שומן מסוג אומגה 3 ופיטוסטרולים.

אומגה 3

חומצות שומן מסוג אומגה 3 הן חומצות שומן ארוכות-שרשרת (בד"כ 18, 20 או 22 אטומי פחמן), מרובות קשרים כפולים (PUFAs - Poly-Unsaturated Fatty Acids), בהן הקשר הכפול הראשון נמצא על אטום הפחמן השלישי מהקצה המתילי. חומצות השומן העיקריות הנמצאות בדגים הנן EPA ו-DHA. חומצות שומן אלה אינן מצויות בשמנים ממקור צמחי. תזונה מערבית טיפוסית מכילה כ-150-200 מ"ג של חומצות שומן אלה[1].

לחומצות שומן מסוג אומגה 3 מס' השפעות העשויות לתרום להקטנת הסיכון לתחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם:

אפקטים אנטיליפידמיים

חומצות שומן מסוג אומגה 3, מורידות את רמת הטריגליצרידים. באנליזה של 36 מחקרים שונים נמצא, כי צריכה של חומצות שומן אומגה 3 מסוג EPA+DHA בכמות של 3-4 גרם ליום מורידה את רמת הטריגליצרידים ב-24 אחוז בנבדקים עם רמות תקינות של טריגליצרידים וב-34 אחוז בנבדקים עם רמות גבוהות של טריגליצרידים[2].

לחומצות שומן מסוג אומגה 3 אין השפעה על רמת ה-LDL-כולסטרול, אך הן משנות את הפנוטיפ של חלקיקי ה-LDL ומפחיתות את רמת חלקיקי ה- Small Dense LDL, הנוטים להיות אתרוגניים יותר[2].

אפקטים אנטיאריתמיים

במודלים של חיות, חומצות שומן מסוג אומגה 3 מונעות הפרעות קצב קשות ומוות פתאומי כתוצאה מאיסכמיה[3]. חומצות שומן מסוג DHA+EPA משתלבות בממברנת תאי שריר הלב ומשפיעות על תעלות יונים שונים. בין השאר, מונעות חומצות שומן מסוג EPA+DHA "הצפה" של תאי שריר הלב ביוני סידן במצבים של היפוקסיה ומעכבות גם תעלות יוני נתרן[4,5]. כך יורד פוטנציאל המנוחה של ממברנת תאי שריר הלב והם הופכים עמידים יותר להפרעות קצב כגון פרפור חדרים. במחקר ה-Physicians' Health Study נמצא קשר בין רמה גבוהה של חומצות שומן מסוג אומגה 3 בסרום לבין הקטנת הסיכון למוות פתאומי[6].

אפקטים אנטי-דלקתיים

דלקת היא אחד המנגנונים העיקריים בהתפתחות טרשת העורקים. חומצות שומן מסוג DHA+EPA גורמות לירידה ברמת ציטוקינים דלקתיים כגון TNFα ו-IL6[7] ומולקולות החשובות בתהליך הדלקתי, כגון VCAM-1 ו-E-selectin[8]. אפקטים אלה יכולים לתרום לשיפור תפקוד האנדותל והיענות העורקים[9]. יתכן גם, כי טיפול בחומצות שומן מסוג אומגה 3 מביא לירידה ברמת ה-CRP, פקטור דלקתי שרמה גבוהה שלו היא אחד מגורמי הסיכון העיקריים לטרשת העורקים[10]. במחקר בו נבדקה השפעת טיפול בכמוסות שמן דגים על הרכב הפלאק הטרשתי בחולים שעמדו לעבור ניתוח עקב היצרות עורק התרדמה, נמצא כי בהשוואה לטיפול בשמן צמחי, הטיפול הביא ליצירת פלאקים בעלי כיפה פיברוטית עבה יותר ופחות תאי דלקת וציטוקינים דלקתיים, דבר התורם לייצוב הנגע הטרשתי[11].

הורדת ל"ד

מס' מחקרים הדגימו ירידה בלחץ הדם כתוצאה מצריכה של חומצות שומן מסוג EPA+DHA[12], ככל הנראה עקב השפעה דמוית חוסמי ביתא על המערכת האדרנרגית.

אפקטים נוגדי קרישה

חומצת שומן מסוג EPA מתחרה עם חומצה ארכידונית במסלול ליצירת מולקולות פרו-תרומבוטיות כתרומבוקסאן B2 וכתוצאה מכך מעכבת איגור טסיות[13].

השפעה על סוכרת

חומצות שומן מסוג EPA ו-DHA מעלות את רמת האינסולין בפלסמה בנבדקים עם מאפיינים של התסמונת המטבולית. עדויות ראשוניות מצביעות על כך שייתכן וחומצות שומן מסוג אומגה 3 עשויות להקטין את הסיכון למעבר מאי-סבילות לגלוקוזה (IGT) לסוכרת[10].

השפעה על עקה חימצונית

עקה (סטרס) חימצונית נחשבת לאחד המנגנונים הפתוגנטיים החשובים בהתפתחות טרשת העורקים. מס' מחקרים מצביעים על כך שיתכן וחומצות שומן מסוג אומגה 3 מפחיתות את העקה החימצונית[14].

הגנה על שריר הלב מפני איסכמיה

במודלים של חולדה, נמצא כי טיפול בחומצות שומן מסוג אומגה 3 מקטין את צריכת החמצן של שריר הלב, משפר את הזרימה בעורקים הכליליים, מקטין את מידת הנזק לשריר הלב ומשפר את תפקודו במצבים של איסכמיה[15].

מחקרים אפידמיולוגיים רבים מצביעים על חשיבות חומצות שומן מסוג אומגה 3 במניעת מחלות לב וכלי דם.

במחקר ה-Chicago Western Electric Study בוצע מעקב במשך 30 שנה אחר 1,822 גברים בני 40-55 ללא מחלה כלילית[16]. נצפתה ירידה של כ-40 אחוז בתמותה מאוטם שריר הלב בנבדקים שאכלו דגים בכמות הגדולה מ-35 גר' ליום בהשוואה לאלה שלא אכלו דגים כלל. היחס בין צריכת הדגים בדיאטה לירידה בסיכון לתמותה לבבית היה רציף: ככל שצריכת הדגים הייתה גבוהה

יותר, כך הייתה הירידה בסיכון גדולה יותר.
במחקר Zutphen בוצע מעקב משך 20 שנה אחר 852 גברים בגיל העמידה ללא מחלה כלילית[17]. נצפתה ירידה של כ-50 אחוז בתמותה מאוטם שריר הלב בנבדקים שאכלו דגים בכמות הגדולה מ-30 גר' ליום בהשוואה לאלה שלא אכלו דגים כלל. גם כאן, היחס בין צריכת הדגים בדיאטה לירידה בסיכון לתמותה לבבית היה רציף.
במחקר ה-Physician's Health Study[18] בוצע מעקב משך 11 שנים אחר למעלה מ-20,000 רופאים בגילאים 40-84, ללא מחלת לב כלילית. נצפתה ירידה של כ-52 אחוז בסיכון למוות פתאומי בקרב אלה שאכלו דגים לפחות פעם בשבוע, יחסית לאלה שאכלו דגים פחות מפעם בחודש. לא נצפה שינוי בהיארעות אוטם שריר הלב.
במחקר ה-Nurse's Health Study[19] בוצע מעקב במשך 16 שנה אחר כ- 85,000 נשים בגילאים 30-55 ללא מחלת לב כלילית. נצפתה ירידה של 34 אחוז בתחלואה ו-45 אחוז בתמותה ממחלת לב כלילית. גם כאן, היחס בין צריכת הדגים (וחומצות שומן מסוג אומגה 3) בדיאטה לירידה בסיכון לתמותה לבבית היה רציף.
במסגרת אותו מחקר, נבדקה השפעת צריכת דגים על למעלה מ-5,000 נשים עם סוכרת מסוג 2. נצפתה ירידה של כ-64 אחוז בסיכון לפתח מחלת לב כלילית, וירידה של כ-45 אחוז בתמותה הכוללת בקרב הנשים שאכלו דגים לעתים קרובות. גם כאן, היחס בין צריכת הדגים (וחומצות שומן מסוג אומגה 3) בדיאטה לירידה בסיכון לתמותה לבבית היה רציף[20].
במטא-אנליזה שבחנה את הקשר בין צריכת דגים בדיאטה לבין תמותה ממחלת לב כלילית[21] נכללו נתונים לגבי למעלה מ- 222,000 נבדקים מ-24 מחקרים, עם זמן מעקב ממוצע של 11.8 שנים. באנשים שצרכו דגים לפחות פעם בשבוע, נצפתה ירידה של 15 אחוז בסיכון לתמותה ממחלת לב כלילית בהשוואה לאלה שצרכו דגים פחות מפעם בחודש. גם כאן נצפתה עקומת מינון-תגובה dose-response, כאשר כל עלייה של 20 גרם ליום בצריכת דגים הביאה לירידה נוספת של 7 אחוז בסיכון לתמותה ממחלת לב כלילית. עיקר התועלת נצפתה במחקרים בהם היה זמן מעקב ארוך (12 שנים ויותר).
מחקרים רבים בוצעו לבדיקת השפעת מתן תוספי חומצות שומן מסוג אומגה 3 על הקטנת התחלואה והתמותה ממחלות לב וכלי דם. שניים מהם בולטים במיוחד:
במחקר ה-GISSI-prevenzione[22] נבדקה השפעת טיפול בתוסף אומגה 3 בלמעלה מ-11,000 נבדקים זמן קצר (16 יום בממוצע) לאחר שלקו באוטם שריר הלב. הנבדקים בקבוצת המחקר קיבלו כמוסה שהכילה EPA+DHA במינון של 850 מ"ג. זמן המעקב היה 3.5 שנים. בקבוצת המחקר, נצפתה ירידה של 15 אחוז בסיכון לתמותה, אוטם שריר הלב ושבץ מוחי, יחסית לקבוצת הביקורת. עיקר ההשפעה נבעה מירידה בתמותה (ירידה של 20 אחוז בתמותה הכוללת, 30 אחוז בתמותה ממחלות קרדיו-וסקולריות ו-45 אחוז בתמותה ממות פתאומי). ההשפעה נצפתה מוקדם - כבר לאחר כחצי שנה של טיפול נצפה הבדל משמעותי בין קבוצת המחקר לקבוצת הביקורת[23].
תוצאות שונות נצפו במחקר ה-DART 2[24]. במחקר זה נבדקה השפעת הטיפול בתוסף אומגה 3 על כ-3,000 גברים עם תעוקת חזה יציבה. לנבדקים בקבוצת המחקר הומלץ לצרוך לפחות שתי מנות של דגים שומניים בשבוע, או ליטול תוסף אומגה 3. לא נצפתה ירידה בתמותה הכוללת או בתמותה כתוצאה ממחלה כלילית בקבוצת המחקר יחסית לקבוצת הביקורת, שלא קיבלה המלצות תזונתיות.
מחקר ה-DART 2 לקה בכמה היבטים:
1. האבחנה של תעוקת חזה בוצעה על פי רישום של מתן ניטראטים. לא בוצעה כל הערכה ישירה של נוכחות מחלת לב כלילית.
2. הגיוס למחקר לא הושלם והופסק טרם זמנו עקב הפסקת המימון למחקר. עקב כך היו מס' הבדלים (אם כי קטנים) בין הקבוצות בנתוני הבסיס.
3. המאמר אינו מפרט מה היה מינון תוסף האומגה 3 שניתן.
4. המאמר אינו מפרט את הרכב תוסף האומגה 3 בו השתמשו ובפרט את היחס EPA/DHA בו.
5. לא בוצעה הערכה ישירה של מידת ההיענות לטיפול בתוספי אומגה 3 בקבוצת המחקר. אמנם נצפתה עלייה ברמת ה-EPA בסרום בקבוצת המחקר, אך רמה זו נבדקה רק בחלק קטן מהנבדקים.
שתי מטא-אנליזות ניסו להעריך את השפעת מתן תוספי חומצות שומן מסוג אומגה 3 על הקטנת התחלואה והתמותה ממחלות לב וכלי דם:
במטא-אנליזה הראשונה[25] נכללו 9 מחקרים בהם ניתנו תוספים של חומצות שומן מסוג אומגה 3 ושני מחקרים עם התערבות תזונתית. סה"כ נכללו במטא-אנליזה זו כ-16,000 חולים. במטא-אנליזה זו נצפתה ירידה של 30 אחוז בהיארעות אוטם קטליני בשריר הלב ומוות פתאומי וירידה של 20 אחוז תמותה כוללת בקבוצות המחקר (שקיבלו העשרה באומגה 3) יחסית לקבוצות הביקורת.
לאחרונה, פורסמה מטא-אנליזה נוספת[26], בה לא הודגמה תועלת של מתן תוספי אומגה 3 במניעת תחלואה ותמותה ממחלות לב. ההבדל העיקרי בין שתי המטא-אנליזות הוא הכללתו במטא-אנליזה השנייה של מחקר ה-DART 2, שעל חולשותיו עמדנו. ללא הכללת מחקר זה, גם מטא-אנליזה זו מדגימה ירידה של 30 אחוז בהיארעות אוטם קטלני של שריר הלב, 32 אחוז בהיארעות מוות פתאומי וירידה של 27 אחוז בתמותה הכוללת[27].
ה-AHA (American Heart Association) פרסמה המלצות לגבי צריכת חומצות שומן מסוג אומגה 3[28]. לפי המלצות אלה, תלויה הצריכה המומלצת של חומצות שומן מסוג אומגה 3 במצבו של המטופל:
6. מטופלים ללא מחלת לב איסכמית: צריכה של דגים שומניים בכמות של 2 מנות בשבוע לפחות (מקביל לכ-500 מ"ג EPA/DHA ליום).
7. מטופלים עם מחלת לב איסכמית: צריכה של EPA/DHA בכמות של 1 גר' ליום באמצעות אכילת דגים שומניים או תוספי תזונה.
8. מטופלים עם רמות גבוהות של טריגליצרידים: צריכה של EPA/DHA בכמות של 2-4 גר' ליום באמצעות תוספי תזונה, בפיקוח רופא.
כמו-כן, מומלץ לשנות את היחס בין חומצות שומן מסוג אומגה 3:אומגה 6 ל-4:1 (במקום 8:1 בתזונה מערבית טיפוסית). מדובר בעלייה ניכרת בצריכת הדגים יחסית למקובל בישראל ובעולם המערבי בכלל, ולכן, רוב המעוניינים להעלות את צריכת חומצות השומן מסוג אומגה 3 נזקקים לתוספים.

פיטוסטרולים

פיטוסטרולים הם סטרולים המצויים באופן טבעי בשמנים שונים ממקור צמחי. אין סינתזה שלהם באדם. המבנה הכימי דומה לזה של כולסטרול. קיימים שני סוגי פיטוסטרולים: סטרולים (בעלי קשרים כפולים בטבעת הסטרולית) וסטנולים (ללא קשר כפול כזה). ספיגתם של הפיטוסטרולים במעי מזערית. כמותם בדיאטה מערבית ממוצעת היא 800-400 מ"ג ליום[29]. מאחר ופיטוסטרולים שלא עברו אסטריפיקציה הנם בעלי Bioavailability נמוכה, יש לתיתם כאסטרים של חומצות שומן[30].
העובדה שפיטוסטרולים מורידים את רמת הכולסטרול בפלסמה, ידועה מאז 1953[30]. עיכוב ספיגת הכולסטרול ע"י פיטוסטרולים נעשה על ידי תחרות על המקום במיצלות המעורבות (Mixed Micelles), שיצירתן דרושה לספיגת כולסטרול ע"י תאי המעי הדק. התוצאה: עיכוב ספיגת הכולסטרול, הן האקסוגני והן האנדוגני (שמקורו במלחי מרה) בכ-50 אחוז. עיכוב זה מביא להורדת רמת הכולסטרול בדם, למרות עלייה קומפנסטורית בסינתזת הכולסטרול בכבד[31]. לאחרונה, הסתבר כי אין הבדל בין צריכת פיטוסטרולים פעם ביום לצריכתם עם כל ארוחה. לאור זאת, יתכן שתחרות עם הכולסטרול על שילוב במיצלות אינה המנגנון היחיד של הורדת רמת LDL-כולסטרול ע"י פיטוסטרולים. יתכן, כי רגולציה ע"י פיטוסטרולים של ביטוי טרנספורטרים ממשפחת ה-ABCA, השואבים סטרולים (כולל כולסטרול) מהאנטרוציטים אל חלל המעי, חשובה גם היא. כתוצאה מירידת הספיגה של כולסטרול, יש עלייה בסינתזת הרצפטור ל-LDL בכבד וכתוצאה מכך - ירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול בדם[32].

מתן תוספים של פיטוסטרולים, בד"כ בצורת מרגרינות מועשרות, מוריד לרוב את רמת ה-LDL-כולסטרול ב-10-15 אחוז, ללא שינוי משמעותי ברמת ה-HDL והטריגליצרידים. המינונים הדרושים לשם כך הם של 2-3 גר' ליום ומתן מינונים גבוהים יותר אינו גורם לתוצאות טובות יותר[31,29]. השפעת הפיטוסטרולים ניכרת הן בתזונה מערבית רגילה והן בשילוב עם תזונה דלת שומן[31]. תוספת פיטוסטרולים לחולים המטופלים בסטטינים מאפשרת הורדה נוספת של 7-11 אחוז ברמת ה-LDL-כולסטרול[33-36]. הורדה זו דומה לזו המושגת בהכפלת מינון הסטטין[37].

להלן פירוט של מספר מחקרים שהדגימו את השפעת הפיטוסטרולים על רמת ה-LDL-כולסטרול:

22 נשים עם מחלה כלילית מתועדת בצינתור קיבלו מרגרינה מועשרת בסיטוסטנול בכמות של 3 גר' ליום במסגרת מחקר Cross Over שנמשך 7 שבועות. קבוצה נוספת של 12 נשים המטופלות בסימבסטטין קיבלו טיפול דומה במשך 12 שבועות. בנשים שלא קיבלו סימבסטטין, ירדה רמת ה-LDL כולסטרול, מ-148 מ"ג לד"ל ל-120 מ"ג לד"ל בממוצע. 32 אחוז מהנשים הגיעו לרמת LDL-כולסטרול נמוכה מ-100 מ"ג לד"ל, המומלצת בחולים עם מחלה כלילית (אף אחת מהן לא הייתה ברמה כזו ללא הטיפול). לא היה שינוי משמעותי ברמת ה-VLDL-כולסטרול, הטריגליצרידים וה-HDL-כולסטרול. בנשים שטופלו בסימבסטטין, ירדה רמת ה-LDL כולסטרול בכל המטופלות, מ-110 מ"ג לד"ל ל-91 מ"ג לד"ל בממוצע[38].

במחקר כפול סמויות על 78 נבדקים היפרכולסטרולמיים שקיבלו דיאטה מועשרת בפיטוסטרולים בכמות של 1.25-5 גר' ליום או פלצבו למשך 15 שבועות, ירדה רמת ה-LDL-כולסטרול ב-13 אחוז בקבוצה שקיבלה העשרה בפיטוסטרולים וב-5 אחוז בקבוצת הפלצבו[39].

במחקר Cross Over הושוו שלושה טיפולים בני חודש כל אחד ב-34 חולים היפרליפידמיים: דיאטה דלת שומן, דיאטה דלת שומן בתוספת לובסטטין במינון 20 מ"ג ליום ודיאטה עשירה בפיטוסטרולים. הירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול היתה 8.5 אחוז, 33.3 אחוז, ו-29.6 אחוז, בהתאמה. כן נצפתה ירידה משמעותית ברמת ה-ApoB והיחס ApoB/ApoA1 הנחשבים כגורם סיכון למחלה כלילית. 71 אחוז מהנבדקים הגיעו לערך המטרה של LDL-כולסטרול (פחות מ-130 מ"ג לד"ל) עם הדיאטה המועשרת בפיטוסטרולים. 26 אחוז מהנבדקים הגיעו לערכי LDL-כולסטרול נמוכים יותר עם דיאטה עשירה בפיטוסטרולים מאשר עם לובסטטין[40].

במחקר נוסף, נבדקה השפעת תוספת מרגרינה מועשרת בפיטוסטרולים (3 גר' ליום) על פרופיל שומני הדם ב-20 נבדקים שלא הגיעו לערך המטרה של LDL-כולסטרול עם טיפול מקסימלי בסטטינים. רמת ה-LDL-כולסטרול ירדה ב-15.6 אחוז בקבוצה שקיבלה העשרה בפיטוסטרולים, לעומת ירידה של 7.7 אחוז בקבוצת הביקורת[41].

במחקר הגדול ביותר, חולקו 224 נבדקים ל-3 קבוצות: כלכלה רגילה וכלכלה דלת שומן מועשרת בפיטוסטרולים במינונים של 1.1 גר' ליום ו-2.2 גר' ליום. נצפתה ירידה של כ-10 אחוז ברמת ה-LDL-כולסטרול בשתי הקבוצות שקיבלו העשרה בפיטוסטרולים[42].

פיטוסטרולים מורידים את רמת ה-LDL-כולסטרול וה-NON-HDL-כולסטרול בחולים סוכרתיים כבחולים שאינם סוכרתיים[43], בחולות פוסט-מנופאוזליות כבחולים אחרים[44].

במחקר קטן נצפתה ירידה של כ-40 אחוז ברמת ה-CRP (הנחשב לגורם סיכון להתפתחות מחלות לב וכלי דם) בחולים עם מחלה כלילית בהם הוספה מרגרינה המכילה פיטוסטרולים לטיפול בסטטינים[44].

במאמר שסקר את תוצאותיהם של 41 מחקרים, נמצא כי הירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול בפלסמה בתגובה לטיפול בפיטוסטרולים עולה עם הגיל. הירידה הממוצעת ברמת ה-LDL-כולסטרול הייתה כ-10 אחוז[45].

רוב המחקרים השתמשו במרגרינה מועשרת בפיטוסטרולים. במחקר אחד, נבדקה השפעת תוספת טבליה שהכילה פיטוסטרול במינון 1.8 גר' ליום על רמת שומני הדם ב-26 נבדקים היפרכולסטרולמיים שטופלו במקביל בסטטינים. נצפתה ירידה של 9.1 אחוז ברמת ה-LDL-כולסטרול יחסית לנבדקים שנטלו פלצבו. הנבדקים שרמת ה-LDL-כולסטרול שלהם הייתה גבוהה יותר עם טיפול בסטטינים, הראו את הירידה הגדולה ביותר ברמת ה-LDL-כולסטרול עם תוספת טבליית הפיטוסטרול[46].

השפעת תוספי פיטוסטרולים על שכיחות מחלה כלילית לא נבדקה. מתן כלכלה עשירה בפיטוסטרולים הפחיתה יצירת פלאקים טרשתיים במודל של עכברים טרנסגניים[32]. חישוב מראה, כי הירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול המושגת עם תוספי פיטוסטרולים צפויה להוריד את הסיכון לתחלואה כלילית ב-25 אחוז תוך כשנתיים[31].

מבחינת בטיחות, אמנם במחלת ה-Sitosterolemia יש רמות גבוהות מאד של פיטוסטרולים בפלסמה, עם סיכון מוגבר למחלה כלילית גם בהיעדר רמות גבוהות של כולסטרול, אך מדובר ברמות הגבוהות בהרבה מהרמות המושגות על ידי מתן תוספי פיטוסטרולים[32].

בכל הנוגע לוויטמינים מסיסי שומן, במתן תוספי פיטוסטרולים נצפו ירידות קלות ברמת ה-β קרוטן, אך לא ברמת ה-α-קרוטן, הליקופן, ויטמין E, ויטמין D או פקטורי קרישה תלויי ויטמין K[45].

המלצות ה-ATP III: מומלץ להוסיף עד 2 גר' פיטוסטרולים ליום על מנת לעזור בהורדת רמת ה-LDL-כולסטרול ב-6-15 אחוז. למרות עדויות ראשוניות שסטנולים רוויים יעילים יותר מסטרולים במניעת ספיגת כולסטרול, אין הוכחות חד-משמעיות לכך ולכן אין המלצה נפרדת לגבי שני סוגי הפיטוסטרולים[47].

המשלב הטיפולי המוצע

קיים מעט מאד מידע בספרות על שילוב של שני המרכיבים שנסקרו.

במחקר בו בוצעה הערכה סטטיסטית של ההשפעה הצפויה של שילוב אסטרטגיות תזונתיות, נמצא כי שילוב של פיטוסטרולים וחומצות שומן מסוג אומגה 3 צפוי לגרום להשפעה בלתי תלויה על הורדת ערכי LDL-כולסטרול (פיטוסטרולים) וטריגליצרידים (אומגה 3)[48].

במחקר אחד נבדקה השפעת תוסף של פיטוסטרולים שעברו אסטריפיקציה לשמן דגים על 21 נבדקים היפרליפידמיים. נצפתה ירידה ברמת הטריגליצרידים (הן בצום והן לאחר הארוחה), ירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול, וירידה ביחס ApoB/ApoA1 בנבדקים שקיבלו את השילוב. רמת ה-HDL-כולסטרול לא השתנתה, אך רמת חלקיקי HDL_2 (הנחשבים יעילים יותר כאנטיאתרוגניים)עלתה. השפעות אלה היו גדולות יותר מאשר השפעות כל אחד מהמרכיבים לחוד[49].

במחקר נוסף, נבדקה השפעת מינונים שונים של פיטוסטרולים שהוספו למיונז מועשר בדיאצילגליצרולים על רמת שומני הדם ב-66 חולים עם היפרכולסטרולמיה. נמצאה ירידה תלוית מינון ברמת ה-LDL-כולסטרול, ללא שינוי ברמת הטריגליצרידים או ה-HDL-כולסטרול[50]. הירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול נצפתה כבר במינון נמוך של פיטוסטרולים (0.3 גר' ליום), ויתכן שהאינטראקציה בינם ובין הדיאצילגליצרולים הביאה ליעילות מוגברת שלהם. במחקר זה לא נצפתה ספיגה מוגברת של פיטוסטרולים המומסים בדיאצילגליצרולים יחסית לאלה המומסים בטריאצילגליצרולים.

בהקשר זה, מעניין לציין כי במחקר שהשווה בין ההשפעות על פרופיל השומנים של פיטוסטרולים המומסים בדיאצילגליצרולים לכאלה המומסים בטריאצילגליצרולים, נמצא כי לפיטוסטרולים המומסים בדיאצילגליצרולים יעילות רבה יותר בהורדת ערכי ה-LDL-כולסטרול[51].

לגבי השילוב של אומגה 3 ופיטוסטרולים עם טיפול אנטיאגרגנטי ונוגד קרישה - אין עדיין מידע. יש לנקוט זהירות בשימוש במינונים גבוהים של אומגה 3 בחולים המטופלים בנוגדי קרישה.

סיכום

לכל מרכיבי השילוב המוצע יש פוטנציאל לשפר את פרופיל השומנים ובכך לתרום להקטנת הסיכון לתחלואה כלילית.

חומצות שומן מסוג אומגה 3 הן בעלות רקע מחקרי רב יותר וצריכתן מומלצת גם ע"י ה-AHA וה-NIH. לאוכלוסיה הכללית מומלצת צריכה של כחצי גרם ליום, לחולים במחלת לב איסכמית - גרם ליום, ולחולים עם היפרטריגליצרידמיה - 2-4 גרם ליום.

לגבי פיטוסטרולים, הידע הקיים הוא מועט יותר אך עקבי וגם כאן קיימות המלצות של ה-NIH. התצרוכת המומלצת היא של 2-3 גרם ליום.

השילוב המוצע נחקר מעט מאד, אך מעט המידע הקיים - חיובי.

ד"ר רפי ביצור, מרכז הליפידים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

{רשימת מקורות}

1. Holub DJ and Holub BJ. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease. Mol Cell Biochem 263: 217¯225, 2004.
2. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am. J. Clin. Nutr. 65:1645¯54S, 1997.
3. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. Circulation 99:2452¯57, 1999
4. Leaf A, Kang JX. Dietary n-3 fatty acids in the prevention of lethal cardiac arrhythmias. Curr. Opin. Lipidol. 8: 4-6, 1997.
5. Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. Circulation. 94:1774 ¯1780, 1996.
6. Albert CM, Campos H, Stampfer MH, et al. Blood levels of long-chain n¯3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med 346:1113-8, 2002.
7. Trebble T, Arden NK, Stroud MA, et al. Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. Br. J. Nutr. 90:405¯12, 2003.
8. Thies F, Miles EA, Nebe-von-Caron G, et al. Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. Lipids 36:1183¯93, 2001.
9. Morgan DR, Dixon LJ, Hanratty CG et al. Effects of dietary Omega-3 fatty acid Supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 97:547¯551, 2006.
10. Nettelton JA, Katz R. n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Type 2 Diabetes: A Review. J Am Diet Assoc. 105:428-440, 2005.
11. Thies F, Garry M, Yaqoob P et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. Lancet 361: 477-85, 2003
12. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation 88:523¯33, 1993.
13. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17:279¯86, 1997.
14. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, et al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. Free Radical Bio Med. 35: 772-781, 2003.
15. Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. Circulation 105: 2303-8, 2002.
16. Daviglus ML, Stamler J, Orencia AJ. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. N Engl J Med 336: 1046-53, 1997.
17. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 312: 1205-09, 1985.
18. Albert CM, Hennekens CH, O'Donell CJ et al. Fish consumption and the risk of sudden cardiac death. JAMA 279: 23-28, 1998.
19. Hu FB, Bronner L, Willet WC et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA. 287:1815-21, 2002.
20. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, et al. Fish and Long-Chain ω-3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease and Total Mortality in Diabetic Women. Circulation 107:1852-57, 2003.
21. He K, Song Y, Daviglus ML, et al. Accumulated Evidence on Fish Consumption and Coronary Heart Disease Mortality A Meta-Analysis of Cohort Studies. Circulation 109:2705-11, 2004.
22. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 354: 447¯55, 1999.
23. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early Protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 105: 1897-1903, 2002.
24. Burr ML, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. European Journal of Clinical Nutrition 57, 193 – 200, 2003.
25. 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 112:298 ¯304, 2002.
26. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. BMJ 332;752-760, 2006.
27. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003177.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub2.
28. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 106: 2747-57, 2002.
29. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Andrea Bonanome A, et al. Bioactive Compounds in Foods: Their Role in the Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. Am J Med. 2002; 113(9B):71S¯88S.
30. Grundy SM. Stanol Esters as a Component of Maximal Dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report. Am J Cardiol 2005;96(suppl):47D¯50D
31. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. BMJ 2000;320;861-864
32. Plat J, Mensink RP. Plant Stanol and Sterol Esters in the Control of Blood Cholesterol Levels: Mechanism and Safety Aspects. Am J Cardiol 2005;96(suppl):15D¯22D
33. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, et al. 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.
34. Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. Atherosclerosis 2001; 156:329 ¯327.
35. Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002; 90:737¯740.
36. O'Neill FH, Brynes A, Mandeno R, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 14:133¯142.
37. Thompson GR. Additive Effects of Plant Sterol and Stanol Esters to Statin Therapy. Am J Cardiol 2005; 96(suppl):37D¯39D.
38. Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of Serum Cholesterol in Postmenopausal Women With Previous Myocardial Infarction and Cholesterol Malabsorption Induced by Dietary Sitostanol Ester Margarine. Circulation. 1997;96:4226-4231
39. Tikkanen MJ, Ho¨gstro¨m P, Tuomilehto J, et al. Effect of a Diet Based on Low-Fat Foods Enriched With Nonesterified Plant Sterols and Mineral Nutrients on Serum Cholesterol. Am J Cardiol 2001; 88:1157¯1162
40. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. Am J Clin Nutr 2005; 81: 380¯7.
41. Cabezas MC, De Vries JHM, VAN Oostrom AJHHM, et al. Effects of a Stanol-Enriched Diet on Plasma Cholesterol and Triglycerides in Patients Treated with Statins. J Am Diet Assoc. 2006; 106:1564-1569.
42. Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, et al. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. Am J Clin Nutr 2001; 74:33¯43.
43. Lau VWY, Journoud M, Jones PJH. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. Am J Clin Nutr 2005; 81:1351¯ 8.
44. Cater NB, Garcia-Garcia AB, Lena Vega G, Grundy SM. Responsiveness of Plasma Lipids and Lipoproteins to Plant Stanol Esters. Am J Cardiol 2005;96(suppl):23D¯28D
45. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and Safety of Plant Stanols and Sterols in the Management of Blood Cholesterol Levels. Mayo Clin Proc. 2003;78:965-978
46. Goldberg AC, Ostlund RE, Bateman JH, et al. Effect of Plant Stanol Tablets on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering in Patients on Statin Drugs. Am J Cardiol 2006;97:376 ¯379
47. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) Final Report. Circulation 2002; 106:3143¯3421.
48.Castro IA Barroso LP, Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach. Am J Clin Nutr 2005; 82:32¯ 40.
49. Demonty I, Chan YM, Pelled D, Jones PJH. Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols. Am J Clin Nutr 2006; 84:1534¯42.
50. Saito S, Takeshita M, Tomonobu K, et al. Dose-dependent cholesterol-lowering effect of a mayonnaise-type product with a main component of diacylglycerol-containing plant sterol esters. Nutrition 2006; 22: 174¯178
51. Meguro S, Higashi K, Hase T, et al. Solubilization of phytosterols in diacylglycerol versus triacylglycerol improves the serum cholesterol-lowering effect. Europ J Clin Nutrition 2001; 55: 513-517.