



הילכו חלב פרה, תוצרתו ודגנת (צליאק) יחדיו?

פרופ' אהרן לרנר

הקדמה

חלב ותוצרתו

אלפי שנים חלפו מאז בויתו הפרות והחל להיעשות שימוש בחלבן. מרכיבי חלב הפרה, הקולוסטרום ומוצרי החלב, נחשבים מרכיבים ביו-אקטיביים טבעיים חשובים ביותר, ורבים מהם נחשבים מרכיבים פונקציונליים⁽¹⁾, בין היתר: ויטמינים, מינרלים, אנזימים, גורמי גדילה, אוליגוסכארידים ולקטוז, שומנים למיניהם, לקטופרין, אימונוגלובולינים וציטוקינים, פפטידים שמקורם מחלבוני הקזאין ומי הגבינה.

שימוש בחיידקים ליצירת מוצרי חלב מותססים, והבנת תרומתם לבריאות האדם, הגבירו את צריכתם ובמקביל את איתורם, הפרדתם וזיקוקם של המרכיבים הביו-אקטיביים. אין מדובר רק בהגברת הבטיחות או בהארכת חיי המדף, מדובר במרכיבים ובפקטורים פונקציונליים שתועלתם הבריאותית גבוהה ממרכיביה ההתחלתיים.

היום ברור שחלקם של מרכיבים אלה מונעים או מטפלים במחלות כרוניות נפוצות המאוגדות בסינדרום המטבולי שנחשב היום לפנדמיה (מגפה רב יבשתית) של המאה הנוכחית⁽²⁻⁵⁾. אלה הם מרכיבים מקדמי בריאות שצריכתם חובקת עולם ונמצאת בעלייה מתמדת⁽³⁻⁵⁾. אין פלא שמקומם מצוי בכל התרבויות והארצות כמרכיב עיקרי בתזונה מערבית מאוזנת.

מחלת הדגנת (צליאק)

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

תקציר

תעשיות חלב הפרה ומוצריה, ומרכיבי חלב הפרה שעבר תסיסה ע"י חיידקים ייחודיים, מתחדשות כל הזמן ומעשירות את הידע בשפע מרכיבים ביו-אקטיביים שנחשבים היום למקדמי בריאות, הן במישור המניעתי והן במישור הטיפולי. חלק מהמרכיבים האלה נחשבים גם מרכיבים פונקציונליים, עם הבנת דרך פעולתם והשפעתם. במקביל, הידע על מחלות אוטואימוניות בכלל, ודגנת (צליאק) בפרט, מעמיק והולך. הבנת התהליכים הפתופיזיולוגיים - של איך גופנו מאבד סבילות לחלבונים עיקריים של חיטה, שעורה, שיפון ושיבולת שועל, ותוקף את המעי הדק ואף אברים אחרים - היא נדבך חשוב לתכנון אסטרטגיות עתידיות לטיפול במחלה. מתברר שמרכיבי החלב, תוצרתו והפקטורים שנוצרים תוך כדי תסיסתו, יכולים למנוע ולעצור היבטים רבים הלוקים בחסר, תוך כדי התפתחות מחלת הדגנת, ואף לטפל במחלה.

הסקירה מגשרת בין המרכיבים הביו-אקטיביים בחלב ותוצרתו ובין האנמליות המושרות תוך התפתחות מחלת הדגנת. התקווה היא כי במקביל לכלכלה ללא גלוטן, יעשירו הרגישים לגלוטן את מזונם בחלב ומוצריה, וייצמדו להמלצות פירמידת המזון בנושא "3 מנות חלב ומוצריה ליום", למען בריאותם.

החלב יכול להעלות את ה-IgA שמחסורו שכיח בצליאק

חסר IgA שכיח בחולי דגנת יותר מאשר באוכלוסייה הכללית⁽²³⁾, ויכול לפגוע במהימנות האבחנה של סממני האבחנתיים הסרולוגיים. מדובר בקבוצת נוגדנים אנטי דלקתיים בעלי תפקיד מרכזי בהגנה על הריריות ובשווי המשקל האימונולוגי ברירת המעל. הנוגדן, הנמצא בחלב פרה, ובעיקר בקולוסטרומ, קושר חיידקים פתוגניים והוא יציב לפירוק באמצעות הפרוטאזות המעי. מוצרי חלב פונקציונליים רבים מעושרים היום בקולוסטרומ, ומשמשים מקור עשיר לנוגדנים אלו⁽²⁴⁾. המסקנה היא שמוצרי חלב עתירי IgA יכולים לשפר את המחסור ב-IgA בחולי דגנת.

החלב, המיקרוביום ומחלת הדגנת

מאז ראשית האנושות, לפני שני מיליוני שנים, קיימים יחסים סימביוטיים בין חיידקי המעיים ומדורם בנהור המעי. היחס חיידק-מעי מיטיב לשניהם, ואין האחד יכול להתקיים ללא האחר^(17-16, 25). לאורך ההתפתחות האנושית תרמו רבות חלב האם וחלב הפרה לעיצוב וייצוב המיקרוביום. זה וגם זה מכילים מאגר גדול של מרכיבים ביו-אקטיביים השומרים על ההרכב הפיזיולוגי הרצוי של המיקרוביום לטובת בריאות האדם (ר' טבלה מס' 1). הביפידובקטריום, ממשפחת האקטינובקטריה - נדבך עיקרי וחשוב בהרכב המיקרוביום מלידה ועד זיקנה - תורם תרומה נכבדת לבשלותה ולתפקודה של המערכת האימונית של המעי⁽²⁶⁾. מעניין שלא רק מרכיבי החלב תורמים לנוכחותו של המיקרוביום, להישרדותו ולתפקודו בנהור המעי, אלא גם מרכיבים אנדוגניים, כגון חלבונים ופפטידים, אקזופוליסקארידים, מטבוליטים מוביליים וה-DNA, המווסתים ומתחזקים את מערכות המעי שלנו. חלק מחלבוני מי הגבינה - אוליגוסכארידים ואפילו פורמולות תינוקות על בסיס חלב פרה - מעודדים צמיחת ביפידובקטריה ולקטובצילוס בנהור המעי⁽²⁷⁻²⁹⁾.

כל האמור לעיל יכול לעזור לחולי הדגנת מכיוון שהדיסביוסיס האופייני למחלה דל בשתי קבוצות חיידקיות אלו⁽³⁰⁾ והחלב ותוצרתו יכולים להטות את המשקל למיקרוביוטה פיזיולוגית יותר. זאת ועוד, הוספת חלבוני מי הגבינה למזונות או לפורמולות יכולה לזרז סלקטיבית חיידקים פרוביוטיים אלו; להגביר את חומצות השומן קצרות השרשרת; וייתכן אף להעניק טיפול תומך בדגנת^(27,31). מחקר מעניין מצא שחלב אם עם דגנת מכיל פחות ביפידובקטריה ופחות מרכיבים ביו אקטיביים, כמו $\beta 1$ sIgA TGF, מחלב אם בריאה. זוהי סיבה נוספת לצריכת חלב ומוצרי באימהות חולי דגנת⁽³²⁾.

חוסר סבילות זמנית ללקטוז

בסיפא רצוי לציין כי חוסר סבילות לסוכר הלקטוז במחלת הדגנת משני לפגיעה במעיים, ולרוב, עם כלכלה ללא גלוטן, במקביל לשיפור ההיסטולוגי, חוזרת פעילות הלקטוז לתיקנה. לכן, בכלכלה ללא גלוטן, אין מקום להימנע משתיית חלב ומצריכת מוצרי חלב בצורה גורפת. ואם באיסורים תזונתיים גורפים עסקין, מניסיוני הקליני, הנהל הגורף - להימנע מגלוטן, מחלב ומוצרי וממזון

תואם. הגלוטן הוא המרכיב הסביבתי העיקרי הגורם למחלה, ובאחרונה הועלה חשד שתוסף מזון מעובד תעשייתי שכיח, טראנסגלוטאמינאזה חיידקית, תורם להתפתחות המחלה⁽⁶⁻⁸⁾.

הדגנת היא מחלה דלקתית, אוקסידטיבית, המתאפיינת בחסרים תזונתיים למיניהם ובקרישתיות יתר שהאוטו-אנטיגן שלה הוא אנזים הטרנסגלוטאמינאזה הרקמתית המאופיינת בפרופיל חיידקי מעיים אופייני שבו מנגנוני ההגנה של הגוף תוקפים את איברי המטרה, בעיקר את המעי הדק⁽⁹⁻¹⁰⁾, במקום להגן עליהם. מדובר במחלה בעלת "אלף פנים" הפוגעת ב-1%-2% מהאוכלוסייה המערבית ויכולה להופיע בכל גיל. הטיפול היחיד המרפא את הדגנת הוא תזונה ללא גלוטן.

כאן המקום לציין שחלב ניגר, תוצרתו ומוצרי חלב מותססי חיידקים אינם מכילים גלוטן (אלא אם צוין אחרת). לנושא הלקטוז אתייחס בהמשך.

חלב ותוצרתו משפרים תהליכים פתולוגיים במעי חולי הדגנת ובגופם

בהיותה מחלה דלקתית - עם מצג אוקסידטיבי, אפופטוטי, הרס רקמה, הפעלה של המערכת האימונולוגית האינטית והראקטיבית, עלייה של ציטוקינים פרו-דלקתיים, התלקחות המפל האוטואימוני, שכיחות יתר של סוכרת נעורים, מצג דיסביוטי בנאור המעי, כישלון מנגנוני ההגנה המקומיים והסובלנות לגלוטן, קרישתיות יתר וחסרים תזונתיים - יכולים חולי הצליאק ליהנות דווקא מחלב ומוצרי.

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

בריאות העצם בצליאק: עצם העניין בחלב מאוזן

מן הידוע הוא כי מחלת הדגנת פוגעת בבריאות העצם⁽¹¹⁻¹²⁾, ושפע סיבות לכך: מחסור במינרלים בוני עצם כמו סידן וזרחן; חוסר בוויטמין D; חוסר עיכול ותת-ספיגה; מחלות כבד וכליה נלוות, ועוד. חסרים אלו מתבטאים בעיכוב גדילה בילדים, באוסטאופניה ובאוסטיאופורוזיס. בסקירה בארה"ב הוכח באחרונה כי חולי דגנת נמצאים בסיכון יתר לצפיפות מסת עצם ירודה (אוסטיאופורוזיס) ונטייה לשברים⁽¹³⁾.

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

חלב ניגר ומוצריו הם המקור האופטימלי לחומרים בוני עצם, יחד עם חלק מהמרכיבים הביו-אקטיביים המוזכרים בטבלה מס' 1 להלן⁽¹⁴⁾. כאן המקום לציין כי נוכחות לקטוז בחלב מעלה את זמינות ספיגת הסידן במעי הדק האנושי. זו אחת הסיבות שלחלב ומוצריו מקום נכבד בפירמידת המזון - צריכת שלוש מנות חלב ומוצריו ביום עשויה למנוע אוסטיאופורוזיס ולשפר את בריאות העצם⁽²²⁾.

המסוכמים בכתבה זו, הם מסד להתעניין, לחקור וללמוד על מקומם כטיפול תומך בתזונה ללא גלוטן בחולי הדגנת, ואף למניעה בעתיד של התלקחות המחלה באוכלוסייה בת סיכון למחלת הדגנת בפרט ולמחלות אוטואימוניות בכלל.

ציבור הקוראים מוזמן לעיין במאמר המדעי הדין בשאלה "האם חלב ותוצרתו טובים או מזיקים לבריאות האדם?"⁽³³⁾, שמסקנתו היא ברוח סקירה זו.

מעובד, להילחם בקנדידה דמיונית, ומתן פרוביוטיקה - דורש עדיין הוכחה מדעית מצד הממליצים.

לסיכום

מרכיבי חלב הפרה הניגר, תוצרתו והחומרים הנוצרים מתסיסתו ע"י חיידקים, הם מרכיבים מקדמי בריאות למניעה ולטיפול בשפע מחלות, כולל במחלת הדגנת. המרכיבים הביו-אקטיביים,

טבלה מס' 1:

מרכיבים מקדמי בריאות בחלב ניגר, תוצרת חלב ומוצרי חלב מותסס ע"י חיידקים, בעלי פוטנציאל מניעתי וטיפול בחולי הדגנת.

מראה מקום	המצב בדגנת	פעילות המרכיב	מרכיבי החלב ותוצרתו המותססת
			מי גבינה
1, 15	חוסר IgA, חוסר אימונולוגי	הגנה וויסות אימונולוגי	IgA, IgG אימונגלובולינים
1, 15-17	חיידקים משרי מחלה, דיסביוזיס עם פחות לקטובצילוס	אנטי חיידקי, פעילות פרוביוטית, מעודד לקטובצילוס, אנטי דלקתי	לקטופרין
1, 16, 17	דיסביוזיס עם פחות לקטובצילוס	פרוביוטיים, מעודדי לקטובצילוס	אוליגו סכארידים
1, 15	היצמדות יתר במעי ניזוק	מפחיתים היצמדות וירוסים וחיידקים לאפיטליום	גליקוליפידים
1, 9, 18	הפעלת יתר של מסלולים אימונולוגיים מזיקים	מווסת ומשפר אימונולוגי	פרולקטין
1, 19	הפעלת יתר של מסלולים אימונולוגיים מזיקים	מווסתים ומשפרים אימונולוגי	ציטוקינים: IL-1,2,6,10, TNF α , INF γ TGF α , leukotriene B ₄ , prostaglandin E ₂
1, 9	התפתחות ותפקוד אברים	פגיעה בשיקום, בנייה ותפקוד המעי הדק	גורמי גדילה: IGF 1, TGF α , EGF, TGF β
1, 12	מעלה ספיגת ומטבוליזם של סידן	חוסר ספיגה של סידן, אוסטאופניה, אוסטאופורוזיס	פארטהורמון- פי
1, 20	תת-ספיגה וחסרים תזונתיים	עשיר בחומצות אמינו מסועפות	β לקטוגלובולין
1, 20	תת-ספיגה וחסרים תזונתיים	העשיר ביותר בטריפטופן במזון	α לקטוגלובולין
1, 20	תת-ספיגה וחסרים תזונתיים	עשיר בחומצות אמינו חיוניות	גליקומכרופפטידים
1, 20	תת-ספיגה וחסרים תזונתיים	ערך ביולוגי גבוה, נשא חלבונים ופקטורים	אלבומין
			קזאין
1, 20	תת ספיגה	מגביר ספיגת חומצות אמינו ואלקטרוליטים - casomorphins	α - β
1	הרס מעי	מעלה זרימת דם למעי Casokinins	
1, 20	חוסר מינרלים	פוספופפטידים - קושרי מינרלים ומשפרים ספיגתם	
1	כישלון אימונולוגי ופגוציטי	אימונופפטידים, קזומורפינים, קזוקינינים - מעלים תגובה אימונית ופעילות פגוציטים	

1, 10	קרישתיות יתר	אנטי טרומבוטי, נוגד קרישה - casoplatelins	α
1	דיסביוזיס עם ירידה בביפידובקטריה	פעילות פרוביוטית, מועדד צמיחת ביפידובקטריה -e- caseinglyco-	
1, 15	יתר חמצון, חיידקי משרי מחלה	נוגד חמצון, אנטי-חיידקי - isracidin	α _s 1
1, 15	חיידקים משרי מחלה	אנטי-חיידקי - casocidin	α _s 2
			מרכיבים ופקטורים מחיידקי תסיסה
1, 3, 20	תת-ספיגה וחסרים תזונתיים	חשיבות ביולוגי ספציפית	ויטמינים: 1,2,7,9,12
3, 21	שכיחות יתר של סוכרת נעורים	אנטי דיאבטי	Gamma-Aminobutyric Acid
3, 15, 17	חיידקים משרי מחלה, דיסביוזיס	מדכא חיידקים	בקטריוצינים
3, 9, 15, 17	חיידקים משרי מחלה, דיסביוזיס, הפעלת יתר של מערכת אימונולוגית הרסנית	ויסות אימונולוגי, דיכוי חיידקים	אקזופוליסכארידים

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

מקורות

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

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