

# סויה

## השפעות בריאותיות

נייר עמדה משותף מטעם:

עמותת עתיד – עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל  
ומשרד הבריאות



## מחברי המסמך:

### עתיד – עמותת התזונאים והדיאטנים בישראל, פורום צמחונות:

אורית אופיר	דיאטנית קלינית B.Sc., מסטרנטית למדעי התזונה, האוניברסיטה העברית
נופר פלטי	דיאטנית קלינית B.Sc., בי"ח בילינסון, מסטרנטית לאפידמיולוגיה, אוניברסיטת ת"א
צרי בריקנר	B.Sc., מסטרנט לאפידמיולוגיה, אוניברסיטת ת"א
מורן בלייכפלד מגנאזי	דיאטנית קלינית M.Sc., מכבי שירותי בריאות, דוקטורנטית למדעי התזונה, האוניברסיטה העברית
אורית אליתים	דיאטנית קלינית B.Sc., מכבי שירותי בריאות
נירה אולנד	דיאטנית קלינית B.Sc.
עינת כהן	דיאטנית קלינית B.Sc., מכבי שירותי בריאות
ליה יפה	דיאטנית קלינית B.Sc., בי"ח וולפסון, מייעצת בעמותת אנונימוס
נטלי שמש	דיאטנית קלינית M.Sc.
ליאורה קורן	דיאטנית קלינית B.Sc., מסטרנטית לבריאות הציבור, האוניברסיטה העברית
קארין נפתלי ליבוביץ	דיאטנית קלינית M.Sc., מכבי שירותי בריאות
הגר מילר-אלמוג	דיאטנית קלינית B.Sc.
דלית שלזינגר	דיאטנית קלינית MAN, המרכז הרפואי בני ציון, חיפה

### משרד הבריאות:

רבקה גולדשמיט	רכזת בכירה, סקרים ומחקרים, המחלקה לתזונה
אבידור גינסברג	מידען המחלקה לתזונה

### עריכה מדעית:

אורית אופיר	דיאטנית קלינית B.Sc., מסטרנטית למדעי התזונה, האוניברסיטה העברית
אסף בוך	דיאטן קליני M.Sc., דוקטורנט למדעי הרפואה, אפידמיולוגיה ורפואה מונעת, אוניברסיטת תל אביב
אבידור גינסברג	מידען המחלקה לתזונה, משרד הבריאות
יוספה כחל	רכזת בכירה תחום תזונה בגריאטריה, משרד הבריאות

### עריכה:

אורית אופיר	דיאטנית קלינית B.Sc., מסטרנטית למדעי התזונה, האוניברסיטה העברית
-------------	---

### תודות:

פרופ' רונית אנדוולט	מנהלת המחלקה לתזונה, משרד הבריאות
עמותת עתיד	מנכ"לית: גבי עמית גנור, R.D. M.Sc., יו"ר: גבי טל פלג, R.D. MBA.
	סמנכ"לית: גבי סיון אבוט, R.D. M.Sc.

1-3	תקציר
4-5	הקדמה
6-9	סויה ואיזופלאבונים – מבוא
10-23	סויה במעגל החיים
10-14	ינקות
15-16	ילדות והתבגרות
17-19	פוריות הגבר
20-21	פוריות האישה
22-23	הריון והנקה
24	סויה וגלי חום
25-26	סויה ואוסטאופורוזיס
27-28	סויה ובלוטת התריס
29-36	סויה וסרטן
29	מבוא
29-31	סרטן השד
32	סרטן הרירית הרחם
32-33	סרטן הערמונית
33-34	סיכום
37-42	סויה ומחלות לב וכלי דם
43-47	נספחים
43-45	מוצרי סויה – מאפיינים ושימושים
46-47	מוצרי הסויה המשווקים בארץ – ערכים תזונתיים

ההשלכות הסביבתיות והבריאותיות של צריכה גבוהה של חלבון מהחי (1), יוצרות צורך לבחון אלטרנטיבות צמחיות למקורות חלבון, המרכזית בהן היא משפחת הקטניות. כך למשל, המלצות התזונה שפרסם משרד הבריאות הבריטי בשנת 2016 שינו את סדר המזונות בקבוצת החלבון כדי להבליט את הקטניות כמקור חלבון ידידותי לסביבה: במקום הראשון מופיעות הקטניות, ורק לאחריהן מופיעים דגים, ביצים, בשר וחלבונים אחרים (2).

קטניות רבות מהוות חלק מהמסורת הקולינרית במזרח התיכון: חמוס, עדשים, שעועית ועוד, ובעשורים האחרונים הסויה הפכה להיות קטנית פופולרית בעולם המערבי, לרבות בישראל, והיא מהווה דרך נוספת ונגישה לשלב קטניות בתזונה.

נייר עמדה זה נכתב במטרה לגבש עמדה עדכנית לגבי בטיחותה של צריכת סויה מצד אחד, ותועלתיה הבריאותיות האפשריות מצד שני. הנייר מחליף את נייר העמדה בנושא סויה שפורסם בשנת 2005.

**המסקנה העולה מסקירת המחקרים היא שצריכת סויה הינה בטוחה בכל שלבי החיים לרבות: ינקות, ילדות והתבגרות, הן בקרב גברים והן בקרב נשים. היא אף עשויה לספק יתרונות במצבים בריאותיים כמו: סרטן השד, הערמונית ורירית הרחם ועבור מחלות לב וכלי דם.**

**לצד זאת, יש להתחשב בשני עקרונות תזונתיים התקפים לדיון בכל מזון שהוא:**

**1 – אכילה מגוונת – סויה הינה רק אחת מתוך משפחת הקטניות. יש לשלב יותר קטניות בתזונה השבועית, ולגוון בין חברות הקבוצה כמו: עדשים, חמוס, שעועיות למיניהן ועוד.**

**2 – יש להעדיף לצרוך מזון במצבו הטבעי או לאחר עיבוד מינימלי. במקרה דנן:**

**טופו, אדממה, משקה סויה ללא תוספת סוכר, פולי סויה יבשים וטמפה.**

### **תקציר הסקירה המדעית והמלצות לקבוצות אוכלוסייה ומצבים בריאותיים שונים:**

**רקע –** במזרח הרחוק הסויה משמשת כמזון בסיסי מזה אלפי שנים – התזונה האסיאתית המסורתית מתאפיינת בצריכה יומית של 2-3 מנות מזונות סויה מסורתיים.

מנת סויה היא למשל: כ-100 גרם טופו (כשליש חבילה); חצי כוס אדממה; כוס משקה סויה.

המלצות התזונה האמריקאיות והבריטיות משנת 2016 (1-4) כוללות מוצרי סויה (כמו: טופו, טמפה והמבורגר סויה) בקבוצת החלבון, ואת משקה הסויה בקבוצת החלב. ההמלצות אינן מציינות מגבלה כלשהי על צריכת הסויה היומית.

פולי הסויה הינם עתירי חלבון איכותי, סיבים תזונתיים, ברזל, סידן, אבץ, מגנזיום, אשלגן, וויטמינים מקבוצת B. כמו-כן, הסויה מכילה מגוון פיטוכימיקלים, ביניהם איזופלאבונים. על-אף שאלה מכונים לעיתים 'פיטואסטרוגנים', קיימים הבדלים משמעותיים בינם לבין אסטרוגן: לאיזופלאבונים זיקה חלשה מאוד לסוג קולטן האסטרוגן העיקרי המצוי בשדיים וברחם ( $ER\alpha$ ), וכמו כן יכולתם לשפעל את הקולטנים הינה נמוכה יותר משמעותית מזו של אסטרוגן. לכן יש לסווג את האיזופלאבונים בתור:

SERMs – selective estrogen-receptor modulators (מווסתים בררנים לקולטני אסטרוגן).

**ינקות** – חלב אם הוא המזון האופטימלי עבור התינוק.

תמ"ל צמחי מהווה אלטרנטיבה בטוחה ומקבילה מבחינה תזונתית לתמ"ל חלבי.

**ילדות והתבגרות** – הסויה עשירה בנוטריינטים החיוניים לגדילה, לרבות חלבון, ברזל וסידן.

לא נמצא קשר בין צריכת סויה לבין התפתחות מינית מוקדמת, ויתכן שצריכתה בגילאי הגדילה מספקת יתרון בהפחתת הסיכון לחלות בסרטן שד בבגרות.

**גברים** – צריכת סויה לא משפיעה על רמות הורמוני המין בקרב גברים, ולא נמצא קשר בין צריכתה לבין ירידה בפוריות בקרב גברים בריאים ובקרב גברים בעלי בעיות פוריות.

**נשים בגיל הפוריות** – המחקר בנושא הקשר בין צריכת סויה לפוריות האישה הינו מועט, אך המחקרים הקיימים מעידים על בטיחות צריכתה בקרב נשים בריאות ובקרב נשים העוברות טיפול פוריות (ואף הצביעו על כך שיתכן וצריכתה עשויה לתמוך בהצלחת הטיפולים). המחקר בנושא צריכת סויה בתקופת ההיריון וההנקה גם הוא מצומצם, אך המחקרים הקיימים לא הראו ממצאים בעייתיים.

**תופעות גיל המעבר** – יעילות תוספי איזופלאבונים בטיפול בגלי חום הינה שנויה במחלוקת, אך ככל הנראה יש ביכולתם לסייע בהפחתת תדירות גלי החום בשימוש שנמשך לפחות 3 חודשים, במינון של 50 מ"ג/יום.

**אוסטאופורוזיס** – מחקרים בקרב נשים אסייתיות מצאו קשר בין צריכת סויה לירידה בסיכון לשבר בצוואר הירך. לא נמצאה השפעה לצריכת תוספי איזופלאבונים ותוספי חלבון סויה על צפיפות העצם בצוואר הירך, אך עשויה להיות להם השפעה חיובית על צפיפות העצם בעמוד השדרה, אם כי יתכן שהינה השפעה חולפת. אין המלצה לצרוך תוספי איזופלאבונים או תוספי חלבון סויה על-מנת למנוע או לטפל באוסטאופורוזיס.

**בלוטת התריס** – אין מגבלה על צריכת סויה בקרב אוכלוסייה בריאה, ובקרב חולי היפותירואידיזם המטופלים תרופתית (בהינתן שהתרופה נלקחת על בטן ריקה כנדרש). במקרה של היפותירואידיזם תת-קליני – לא נמצאו הנחיות להגבלת צריכת סויה מצד גופים רשמיים, אך בשל מיעוט המחקרים הקיימים באוכלוסייה זו, מומלץ מחמת הספק להתייעץ באופן פרטני עם הרופא/ה המטפלת.

**סרטן** – עמדת אגודת הסרטן האמריקאית (ACS) היא שצריכת מזונות סויה מסורתיים כמו טופו עשויה להוריד את הסיכון לחלות בסרטן השד, הערמונית ורירית הרוחם, ויתכן שגם בסוגי סרטן נוספים. לא ברור אם הקשר המגן קיים גם עבור מזונות סויה מתועשים, ואין מספיק ראיות התומכות בשימוש בתוספי איזופלאבונים להורדת סיכון לסרטן.

צריכת סויה עשויה לסייע במניעת סרטן שד ובהורדת סיכון לתמותה והישנות הגידול בקרב חולות ושורדות סרטן שד. יש להדגיש שלא נמצא קשר בין צריכת סויה לבין עליה בסיכון להיארעות, הישנות או תמותה מסרטן השד. לפי הקרן העולמית לחקר הסרטן (WCRF) צריכת סויה בקרב שורדות סרטן שד עשויה להפחית את הסיכון לתמותה כללית. אין מגבלה על צריכת סויה גם עבור נשים המטופלות בטמוקסיפן, ויתרה מכך, לצריכתה עשוי להיות אפקט סינרגיסטי מועיל עם טמוקסיפן.

המכון האמריקאי לחקר סרטן (AICR) מתייחס לצריכה האופיינית לתזונה האסייתית בתור מודל של צריכת סויה מתונה: 1-2 מנות ביום של מזונות סויה מסורתיים כגון: טופו, אדממה וחלב סויה. ה-AICR וה-ACS מציינים שגם צריכה של 3 מנות סויה ליום הינה בטוחה ועשויה לספק יתרונות בריאותיים, לרבות עבור חולות ושורדות סרטן השד.

**מחלות לב וכלי-דם** – לחלבון סויה השפעה מיטיבה על פרופיל שומני הדם, וכנראה שתתכן השפעה גדולה יותר בצריכת סויה כמזון שלם. לעומת זאת מחקרים תצפיתיים לא העלו ממצאים חד משמעיים באשר לקשר בין צריכת סויה לבין הפחתת תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי-דם. מחקרים קליניים מצאו שתוסף חלבון סויה המכיל איזופלאבונים עשוי להיות יעיל בהורדת לחץ דם בקרב בעלי לחץ דם גבוה, ותוספי איזופלאבונים עשויים להשפיע לטובה על תפקוד האנדותרל.

**נספחים: סקירת מוצרי סויה** – משקאות סויה מועשרים הינם מקבילים לחלב מן החי מבחינת תכולת החלבון והסיידן שבהם (וברוב המקרים גם תכולת הויטמין B12). זאת בניגוד ליתר המשקאות הצמחיים (למשל: שקדים, אורז ושבולת שועל) שאינם מהווים מקור לחלבון. לעומת זאת, תחליפי גבינה על בסיס סויה בהשוואה לגבינות מן החי הינם דלים בחלבון ולרוב עתירי שומן. כמו כן הם עברו עיבוד אינטנסיבי (מזון אולטרה מעובד).

## מקורות:

1. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee (accessed 12 September 2016). <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf>
2. The Eatwell Guide How does it differ to the eatwell plate and why? (accessed 12 September 2016). [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/528201/Eatwell\\_guide\\_whats\\_changed\\_and\\_why.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/528201/Eatwell_guide_whats_changed_and_why.pdf)
3. The 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans (accessed 12 September 2016). [https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020\\_Dietary\\_Guidelines.pdf](https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf)
4. Choose My Plate (accessed 12 September 2016). <https://www.choosemyplate.gov/MyPlate>

הדו"ח המדעי של הוועדה המייעצת להמלצות התזונה לאמריקאים משנת 2015 התייחס לתזונה עשירה במזון מהצומח ודלה בקלוריות ובמזון מן החי, כתזונה מקדמת בריאות הקשורה להשפעה סביבתית פחותה (פליטות גזי חממה, וניצול של: קרקע, מים ואנרגיה) בהשוואה לדיאטה האמריקאית הנוכחית (1,2). השלכותיה הבריאותיות והסביבתיות של צריכה גבוהה של חלבון מהחי, יוצרות צורך לבחון אלטרנטיבות צמחיות למקורות חלבון, לרבות: משפחת הקטניות.

המלצות התזונה שפרסם משרד הבריאות הבריטי בשנת 2016 שינו את סדר המזונות בקבוצת החלבון כדי להבליט את הקטניות כמקור חלבון ידידותי לסביבה: במקום הראשון מופיעות הקטניות, ורק לאחריהן מופיעים: דגים, ביצים, בשר וחלבונים אחרים (3).

ארגון המזון והחקלאות של האו"ם (FAO) הכריז על שנת 2016 בתור "שנת הקטניות הבינלאומית", ונימק את בחירתו בכך שקטניות הן מזון ידידותי לסביבה, ובעל יתרונות בריאותיים חשובים: "קטניות צריכות להיכלל במסגרת תזונה בריאה על מנת להתמודד עם השמנה, ולמנוע ולסייע בטיפול במחלות כרוניות כגון: סכרת, מחלות לב וסרטן" (4).

מבין הקטניות, הסויה זוכה לתשומת לב מחקרית רבה בשל היותה המזון היחיד המכיל כמות בעלת משמעות פיזיולוגית של איזופלאבונים\* המוכרים בתור 'פיטואסטרוגנים'. נוכחות פיטוכימיקלים אלו, הביאה לחששות שצריכת סויה עלולה לגרום למחלות ותופעות הקשורות לרמות אסטרוגן גבוהות, כמו: סרטן שד, התפתחות מינית מוקדמת ופגיעה בפוריות הגבר. מאידך, בזכות פיטוכימיקלים אלו ונוטריינטים נוספים המצויים בה, הסויה נחקרת במקביל כמזון העשוי להגן מפני מחלות ותופעות כמו: סרטנים הורמונליים, מחלות לב וכלי-דם, אוסטאופורוזיס וגלי חום בנשים בגיל המעבר.

הסויה הינה מזון בסיסי ואהוד זה אלפי שנים במזרח הרחוק, ובעשורים האחרונים הופכת לפופולרית בעולם המערבי ובישראל, בין היתר בשל התחזקות מגמות כמו: צמחונות וטבעונות. נייר עמדה זה נכתב במטרה לגבש עמדה עדכנית לגבי בטיחותה של צריכת סויה מצד אחד, ותועלתיה הבריאותיות האפשריות מצד שני.

נייר זה מחליף את נייר העמדה בנושא סויה שפורסם ב-2005.

\* לאורך נייר העמדה, נכתוב במקום איזופלאבונים – א'.

## מקורות:

1. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf>
2. Nijdam D , Rood T, Westhoek H. The price of protein: Review of land use and carbon footprints from life cycle assessments of animal food products and their substitutes. Food policy 2016.63,1-144.
3. The Eatwell Guide How does it differ to the eatwell plate and why?  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/528201/Eatwell\\_guide\\_whats\\_changed\\_and\\_why.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/528201/Eatwell_guide_whats_changed_and_why.pdf)
4. The International Year of Pulses (accessed 12 September 2016). <http://www.fao.org/pulses-2016/>



מוצאו של גידול הסויה הוא בסין ומתוארך סביב 2500 לפנה"ס (1,2). הסויה הגיעה לאירופה במאה ה-18 ולאמריקה במאה ה-19 (1). במשך שנים סין הייתה יצרנית ויצואנית הסויה העולמית העיקרית, אך מאז שנות ה-40 ייצור הסויה התפתח במהירות בארה"ב והפך לחלק חשוב בכלכלה האגרונומית שלה. כיום ארה"ב היא יצרנית הסויה העולמית הגדולה ביותר ואחריה במדרג: ברזיל, ארגנטינה וסין (3).

לסויה מגוון שימושים: 87% מהסויה משמשת להפקת שמן סויה (השמן השני הנפוץ ביותר אחרי שמן דקלים) והשייר היבש (soy meal), ו-13% הנותרים משמשים לצריכה ישירה על ידי בני אדם בצורה של מגוון מוצרים. מתוך 87% הסויה משמשת להפקת שמן כ-80% משמשת להפקת שייר יבש המהווה מזון לחיות משק בתעשיית המזון וכ-20% מיועדת להפקת שמן שרובו מיועד לצריכה במטבח הביתי ובתעשייה, ומיעוטו משמש כדלק ביולוגי. כלומר כ-70% מהסויה משמשת כמזון לחיות משק בתעשיית המזון (4).

לסויה מגוון שימושים קולינריים (ראה הרחבה בנספח – 'מוצרי סויה – מאפיינים ושימושים'), לרבות מזונות מסורתיים מהמטבח האסייתי כגון: אדממה (פולי סויה טריים בתרמיל), משקה סויה (המופק ממי בישול של פולי סויה מבושלים וטחונים), טופו (גבן של חלב סויה עם מלחי מינרלים), רוטב סויה (חיטה וסויה מותססים על ידי תערובת מיקרואורגניזמים) ואוקרה (שארית הנותרת לאחר הפקת משקה סויה) – כולם מקורם בסין וממנה הגיעו למטבח העולמי.

מוצרים נוספים הם: מיסו (אורז וסויה מותססים על ידי תערובת מיקרואורגניזמים) ונאטו (סויה המותססת על ידי *Bacillus subtilis*) שמקורם במטבח היפני, וטמפה (פולי סויה מותססים על ידי פטריית ריזופוס) שמקורו באינדונזיה. סויה שימושית גם לייצור מגוון מזונות מעובדים בעולם המערבי כגון תחליפי בשר, תחליפי גבינות, יוגורט ומעדנים וכן חלבון סויה, המשמש כתוספת למוצרים שונים כגון מאפים ובשר להגדלת נפח ואחוז חלבון. כמו כן, מהווה חלבון הסויה בסיס לפורמולות העשרה ותמ"ל לתינוקות (5). בנוסף לשימוש התזונתי, סויה מהווה מקור גם לתוספי תזונה ותוספי מזון שונים כגון ויטמין E, לציטין ואיזופלאבונים (5).

### הרכב ורכיבים פעילים

הרכב פולי הסויה משתנה כתלות בסוג, מיקום, אקלים ושיטות גידול. פולי הסויה היבשים מכילים בדרי"כ 8.5% לחות, 36.5% חלבון, 10% פחמימות, 19.9% שומן ו-9.3% סיבים תזונתיים על פי נתוני ה-USDA (6).

פרקציית השומן: שמן הסויה מכיל 15.6% שומן רווי, 22.8% שומן חד בלתי רווי ו-57.7% חומצות שומן רב בלתי רוויות, מתוכן כ-11.8% מסוג אומגה 3 (6).

פרקציית החלבון: כ-90% מכלל החלבונים בסויה מהווים שני גלובולינים (11S ו-7S  $\beta$ -conglycinin). חלבון הסויה מספק את כל חומצות האמינו החיוניות ובעל ציון 1.0 לפי מדד PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score) (7,8).

פרקציית הסיבים התזונתיים: כ-30% מהסיבים בסויה הינם מסיסים והיתר הינם סיבים בלתי מסיסים (6).

ויטמינים ומינרלים: סויה מהווה מקור לויטמין K, ויטמין B1, ויטמין B2, ויטמין B6 וחומצה פולית וכן לסיידן, ברזל, מגנזיום, אשלגן, זרחן, אבץ ומנגן (6).

יש לציין שרוב הברזל בסויה מצוי בצורת פריטין, צורה בעלת זמינות ביולוגית גבוהה יחסית. מנגנון ספיגת הפריטין הוא ככל הנראה ע"י אנדוציטוזה (9).

## איזופלאבונים

האיזופלאבונים (א') דומים במבנה האתר הפעיל שלהם לאסטרוגן, ולכן מקוטלגים בתור 'פיטואסטרוגונים' לצד קבוצות פיטוכימיקלים נוספות: ליגננים וקומסטנים.

הא' שייכים למשפחת הפלאבנואידיים הענפה, אך בניגוד לרוב חברי המשפחה, לא' תפוצה מאוד מצומצמת בקרב ממלכת הצמחים: הם מצויים בכמויות נמוכות בתלתן אדום ובקטניות נוספות, וסויה הינה המזון היחידי שמכיל כמות רלוונטית מבחינה פיזיולוגית של א' (5).

בסויה מצויים 3 סוגי א': Genistein (50%), Daidzein (40%) ו-Glycitein (10%), והם קיימים בצורת גליקוזידים (קשורים לסוכר):

Genistin, Daidzin ו-Glycitin, ובצורת אגליקונים: Genistein, Daidzein ו-Glycitein.

בפולי הסויה ובמזונות סויה לא מותססים הא' מופיעים בעיקר בצורת הגליקוזידים, ואילו במזונות מותססים (למשל: טמפה ומיסו), הא' מצויים בעיקר כאגליקונים, בשל ההידרוליזה המיקרוביאלית שמתרחשת במהלך התסיסה (5,7).

הגליקוזידים עוברים הידרוליזה ביעילות ע"י אנזימי המעי (וע"י המיקרוביוטה) ונספגים כאגליקונים, כך שככל הנראה אין הבדל משמעותי בין הזמינות הביולוגית של שתי הצורות (10). בסין רוב הסויה נצרכת כטופו וחלב סויה, בעוד שביפן כמחצית מהסויה נצרכת כמזונות מותססים (מיסו ונאטו) (11). הדידזאין יכול לעבור המרה ל-Equol: מטבוליט פעיל יותר. ישנם הבדלים משמעותיים ביכולת ההמרה של אוכלוסיות שונות – כאשר רק 25-35% מהאוכלוסייה המערבית מסוגלים לבצע את ההמרה, לעומת 40-60% מאוכלוסייה אסייתית באזורים בעלי צריכת סויה גבוהה (5).

צריכת הא' משתנה בין מדינה למדינה, ונעה בין 10-15 מ"ג בהונג קונג לבין 30-40 מ"ג ביפן ושנחאי. לעומת זאת, במדינות המערב הצריכה זניחה ומגיעה עד ל-3 מ"ג ליום. מנה של מזון סויה מסורתי מכילה כ-8 גרם חלבון וכ-25 מ"ג א'. גרם חלבון סויה מכיל כ-3.5 מ"ג (11,12).

על אף הדמיון במבנה האתר הפעיל בין הא' לאסטרוגן, קיימים הבדלים משמעותיים באינטראקציה שלהם עם הקולטן לאסטרוגן (ER): לא' זיקה ויכולת אקטיבציה נמוכות יותר משמעותית משל אסטרוגן, וכמו כן הא' בררנים בקשירתם לקולטני אסטרוגן. ישנם שני איזופורמים של קולטני אסטרוגן:  $\alpha$  ו- $\beta$ . קולטנים אלה מצויים בכל רקמות הגוף, אך היחס ביניהם משתנה בהתאם לרקמה: בשד וברחם מצויים בעיקר קולטנים מסוג  $\alpha$ , בעוד שבכלי הדם, בעצם ובערמונית מצויים בעיקר

קולטנים מסוג  $\beta$ . נמצא כי לא' זיקה זניחה לקולטני  $\alpha$ , ולעומת זאת הם בעלי זיקה גבוהה יותר לקולטני  $\beta$ . לכן, נכון יותר לקטלג אותם בתור SERMs – selective estrogen-receptor modulators או : מוסתים ברניים לקולטני אסטרוגן.

העדפה ברנית זו משמעותית גם בהקשר של תהליכים סרטניים:  $ER\alpha$  הוא בעל השפעה מעודדת פרוליפרציה, לעומת זאת,  $ER\beta$  הוא בעל השפעה מדכאת פרוליפרציה (10,13).

מחקרים פרה-קליניים הראו שבתנאים של ריכוז אסטרוגן גבוה (המקביל לתקופת הפרהמנופאזה) – הא' פועלים כאנטגוניסטים לאסטרוגן, ולעומת זאת בריכוז אסטרוגן נמוך (שאמור לשקף את הפוסטמנופאזה) הם פועלים כאגוניסטים. יחד עם זאת, חלק מהמחקרים מצאו פעילות אגוניסטית רק ברמות נמוכות באופן לא פיזיולוגי של אסטרוגן – רמות שאינן משקפות אף את רמות האסטרוגן הפוסטמנופאזליות (12).

תכולת הא' במוצרי סויה תלויה בין היתר בתכולת המוצקים שלהם ובאופן עיבודם ואחסונם (14):

- טופו – ירידה של 44% בתכולת הא' לעומת פולי הסויה, בעיקר בעקבות שלב הקואגולציה (15).
- טמפה – ירידה של 12% בשלב ההשרייה, ושל 49% בעיבוד בחום (15).
- איזולט סויה – ירידה של 53%, בעיקר בעקבות שלב המיצוי בחומר בסיסי (15).
- מוצרים "מהדור השני" (מוצרים מעובדים המכילים חלבון סויה כמו: נקניקים, בורגרים וגבינות), מכילים רמות נמוכות משמעותית של א', באחד המחקרים נמצאו 20-6% מתכולת הא' שבפולי סויה (16).

– תרכיז חלבון סויה – יכול להיות מופק בשטיפה ע"י מים או אלכוהול, במידה ונעשה שימוש באלכוהול – רוב הא' אובדים בתהליך (16).

טיפול בחום יבש כמו: טיגון ואפייה, לא משפיע על תכולת הא' (14).

אחסון ממושך של פולי סויה מוביל לירידה קלה בתכולתם (17).

## מקורות:

1. Qiu Li, Chang RZ. The origin and history of soybean. In: The soybean: botany, production and uses. Oxford, UK: CABI Publishing, 2010:1-23.
2. Li Y, Guan R, Liu Z, Ma Y, Wang L, Li L, Lin F, Luan W, Chen P, Yan Z, et al. Genetic structure and diversity of cultivated soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) landraces in China. *Theor Appl Genet* 2008;117:857–71.
3. Statista-the statistics portal. Major soybean producing countries worldwide in 2013 (in million metric tons). (accessed 20 September 2015). <http://www.statista.com/statistics/267270/production-of-soybeans-by-countries-since-2008/>
4. SSI — State of sustainability initiatives. The state of sustainability initiatives review 2014. (accessed 20 September 2015). [http://www.iisd.org/sites/default/files/pdf/2014/ssi\\_2014.pdf#page=246](http://www.iisd.org/sites/default/files/pdf/2014/ssi_2014.pdf#page=246)
5. He FJ, Chen JQ. Consumption of soybean, soy foods, soy isoflavones and breast cancer incidence: differences between Chinese women and women in western countries and possible mechanisms. *Food Sci Hum Well* 2013;2:146-61.
6. United states department of agriculture agricultural research service. National Nutrient Database for Standard Reference. Version current: Release 27, 29 May 2015. (accessed 20 September 2015). <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>
7. Xiao CW. Health effects of soy protein and isoflavones in humans. *J Nutr* 2008;138:1244S-9S.
8. Hoffman JR, Falvo MJ. Protein-which is best? *J Sports Sci Med* 2004;3:118-30.

9. Zielińska-Dawidziak M. Plant ferritin--a source of iron to prevent its deficiency *Nutrients*. 2015 12;7(2):1184-201.
10. Messina M . Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2014;100 Suppl 1:423S-30S.
11. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55:1–12.
12. Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, Kennedy D, Cooley K, Wong R, Sagar S et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013;28;8(11).
13. Koehler KF, Helguero LA, Haldosén LA, Warner M, Gustafsson JA (2005) Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 26: 465-478.
14. Shimoni AE. Stability and shelf life of bioactive compounds during food processing and storage: soy products. *J Food Sci* 2005;69:R160-R166.
- 15 Wang HJ, Murphy PA. Mass balance study of isoflavones during soybean processing. *J Agric Food Chem* 1996;44:2377–83.
16. Wang H, Murphy PA. Isoflavone content in commercial soybean foods. *J Agric Food Chem* 1994;42:1666–73.
17. Lee SJ, Ahn JK, Kim SH, Kim JT, Han SJ, Jung MY, Chung IM. Variation in isoflavones of soybean cultivars with location and storage duration. *J Agric Food Chem* 2003;51:3382–9.

**ינקות**

בבואנו לדון בתרכובת מזון לתינוקות (תמ"ל) מכל סוג שהוא, חשוב ראשית להדגיש כי קיים קונצנזוס ביחס להיותו של חלב אם המזון האופטימלי להזנת תינוקות, ובעל עדיפות על פני תמ"ל.

התמ"ל הצמחי יוצר לראשונה ב-1909 בארה"ב כאלטרנטיבה לתמ"ל חלבי עבור תינוקות אלרגיים לחלב פרה. הוא מהווה כ-25% משוק הפורמולות בארה"ב (1), ומשוער שכ-20 מיליון תינוקות אמריקאים ניזונו מתמ"ל צמחי מאז שנות ה-70 (2).

היקף השימוש בתמ"ל צמחי בישראל מתוך כלל התמ"לים – סקר מב"ת לרך 2009-2012 (3):

גיל	אוכלוסייה יהודית (%)	אוכלוסייה ערבית (%)
חודשיים	2.8	0.8
חצי שנה	2.7	0.7
שנה	4.1	2.1

**הרכב:**

התמ"ל הצמחי הראשון יוצר על בסיס קמח סויה, ובשנות ה-60 עברו להשתמש באיזולט חלבון סויה, דבר ששיפר משמעותית את עיכוליות וזמינות הנוטריינטים. כמו-כן, נוספה למוצר העשרה ביוד. בשנות ה-70 הוספו חומצות האמינו: מתיונין, קרניטין וטאורין להעלאת ערכו הביולוגי של החלבון. בשנות ה-80 התמ"ל הועשר בסידן, זרחן, ברזל ואבץ כדי לפצות על הספיגה המופחתת בשל נוכחות פיטאטים. פעילות מעכבי הפרוטאזות הוסרה בכ-90% ולמעשה מוגדרת כלא רלוונטית מבחינה תזונתית. מחקרים קליניים ומחקרי עוקבה לא מצאו הבדל בין תמ"ל צמחי לבין תמ"ל חלבי או לחלב אם בסטטוס החלבון, רמות המוגלובין, אבץ, סידן ו-BMC (bone mineral content) (1,2,4). כמות האלומיניום בתמ"ל צמחי גבוהה מזו שבתמ"ל חלבי בשל תהליכי הייצור שלו, אך הכמות אינה עולה על 1 מ"ג/ק"ג – רמה המוגדרת כבטוחה על פי ארגון הבריאות העולמי (WHO). האקדמיה האמריקאית לפדיאטריה (AAP) קבעה שנוכחות האלומיניום בתמ"ל צמחי אינה מהווה סוגיה בטיחותית, למעט במקרים שבהם תפקוד הכליות לקוי: בקרב תינוקות עם אי ספיקת כליות ובקרב פגים (1). תמ"ל צמחי מכיל 32-47 מ"ג/ליטר איזופלאבונים (א'), והחשיפה לאי יכולה להגיע ל-9.5 מ"ג/ק"ג ליום (בצורת האגליקונים). כאמור, קיימים הבדלים משמעותיים בין אי' לאסטרוגן באינטראקציה עם הקולטן לאסטרוגן: לאי זיקה ויכולת אקטיבציה נמוכות יותר משמעותית משל אסטרוגן, וכמו-כן לאי זיקה זניחה לקולטני  $\alpha$  (הקולטנים העיקריים ברקמת השד וברחם) (5). יש לציין שרוב האי' מצויים בסרום בקרב תינוקות בצורה לא פעילה ביולוגית – כקנגיגטים של גלוקורוניד וסולפט, כתוצאה מתהליך דה-טוקסיפיקציה בתאי המעי והכבד. כמו-כן לתינוקות אין מיקרוביוטה מפותחת שיכולה להמיר דיאדזאין למטבוליט הפעיל יותר – Equol (2-4).

## השפעות על גדילה והתפתחות

במטא אנליזה וסקירה משנת 2014, אשר כללה 35 מחקרים, ביניהם מחקרים קליניים ומחקרי עוקבה, לא נמצא הבדל במחקרים קליניים בין תמ"ל צמחי לתמ"ל חלבי במדדי גדילה והתפתחות לרבות: גובה, משקל, צפיפות עצם ורמות בדם של: המוגלובין, חלבון כללי ואבץ. לא נמצא הבדל בתפקוד מערכת החיסון במחקרי עוקבה ומחקרים קליניים. כמו כן מחקרי עוקבה לא מצאו הבדל בתפקוד קוגניטיבי, מוטורי ורגשי. מסקנת החוקרים היא שתמ"ל צמחי הוא אופציה בטוחה ומבוססת ראיות להזנת תינוקות: דפוסי הגדילה, בריאות העצם ותפקודי מערכת הרבייה, תפקודים מטבוליים, אנדוקריניים, חיסוניים ונירולוגים, דומים לשל תינוקות המוזנים בתמ"ל חלבי (4).

### מערכת הרבייה

הסקירה כללה 5 מחקרים שבדקו השלכות על מערכת הרבייה (איכות המחקרים בסקירה דורגה בסולם של 4 דרגות: 'נמוך מאוד', 'נמוך', 'בינוני' ו'גבוה') (4):

– מחקר עוקבה מ-2012 באיכות בינונית שנערך בקרב 2920 בנות, לא מצא קשר בין צריכת תמ"ל צמחי לבין הגיל החציוני של קבלת הוסת (6).

– מחקר עוקבה רטרוספקטיבי באיכות בינונית מ-2001 כלל 128 נשים שצרכו בינקותן תמ"ל צמחי, ולא מצא הבדל בגיל קבלת וסת לעומת נשים שצרכו תמ"ל חלבי. כמו כן כלל המחקר 120 משתתפים גברים, ולמעלה מ-30 תוצאים הקשורים לגדילה ולמערכת הרבייה לרבות: גיל הנצת שדיים, גודל החזה, אורך המחזור, סדירות המחזור, עוצמת הדימום, תסמונת קדם וסתית, מספר הריונות, לידות, הפלות ולידות פגים. לא נמצא הבדל בין הקבוצות למעט דימום וסתית ארוך יותר במקצת (ב-9 שעות) וסיכון מוגבר לכאבי מחזור בקבוצת התמ"ל הצמחי – אך לאחר תקנון להשוואות מרובות – כמקובל במחקר עוקבה מרובה משתנים, ממצאים אלה כבר לא היו מובהקים (7).

– מחקר עוקבה באיכות נמוכה-בינונית מ-2010 נערך בקרב 19,972 נשים בגילאי 35-59, בו נמצא קשר לא מובהק בין צריכת תמ"ל צמחי בינקות לבין סיכון לפתח בבגרות שרירנים (גידול שפיר שכיח בשריר הרחם) (8).

הסקירה כללה שני מחקרים (9,10) שהוגדרו כבעלי איכות נמוכה מאוד, אשר בדקו הופעת ניצני שדיים בקרב תינוקות בנות שנתיים כמדד להשפעה אסטרוגנית (ניצני השדיים כשלעצמם הינם תופעה חולפת ברוב המקרים בגילאים אלו):

– מחקר חתך שנעשה ב-2008 בישראל, בקרב תינוקות בגילאי 3-24 חודשים, כלל 602 תינוקות שהוזנו בתמ"ל חלבי ו-92 שהוזנו בתמ"ל צמחי. לא נמצא הבדל בהמצאות ניצני שדיים בשנה הראשונה לחיים בשתי הקבוצות, אך בשנה השנייה הייתה המצאות גבוהה יותר בקבוצת התמ"ל הצמחי. למחקר היו מספר מגבלות: ראשית, רק 17 תינוקות בקבוצת התמ"ל הצמחי הוזנו בו באופן בלעדי, ואילו אצל היתר שולבה גם הנקה ו/או תמ"ל חלבי. כמו-כן, לא נאסף מידע על ערפלנים שעשויים היו להשפיע על התוצא, ביניהם: הסיבה לבחירה בתמ"ל צמחי או לשילוב מספר סוגי ההזנה בקבוצת התמ"ל הצמחי (9).

– מחקר מקרה-בקורת מ-1986 מצא קשר חלש בין ניצני שדיים לפני גיל שנתיים לבין תמ"ל צמחי. בין מגבלות המחקר: צריכת תמ"ל צמחי לא הייתה שכיחה במדגם (בקבוצת המקרים – 22 תינוקות, ובקבוצת הביקורת – 10 תינוקות). כמו-כן, לא נאספו נתונים על צריכת תמ"ל חלבי – השוואה להנקה בלבד ללא השוואה לתמ"ל חלבי היא בעייתית, היות שהיא עשויה להצביע על חשיבות ההנקה יותר מאשר על הבעייתיות שבצריכת תמ"ל מסוים (לרבות שימוש בבקבוקים המכילים ביספנול A) (10).

מסקנתה של הסקירה והמטא אנליזה מ-2014 היא שלתמ"ל צמחי אין השפעה משמעותית על תפקודי רבייה חשובים (4).

דו"ח הוועדה המייעצת להמלצות התזונה הבריטיות מדצמבר 2013 מגבה עמדה זו, לפיו: הממצאים העולים מהמחקרים האפידמולוגיים הקיימים לא מצביעים על השפעה חשובה של תמ"ל צמחי על התפתחות ובריאות מערכת הרבייה. מספר מחקרים העלו את האפשרות לאפקטים מינוריים ובעלי משמעות קלינית לא ברורה, אך הממצאים לא היו מכריעים ויתכן שקרו במקרה או בגלל הטיות לא מזוהות בתכנון המחקר או בביצועו. הוועדה מציינת גם מגבלה נוספת והיא שהסיבות לבחירה בתמ"ל הצמחי לרוב לא דווחו במחקרים (למשל: אי סבילות לסוגי פורמולה אחרים, תפיסת התמ"ל הצמחי כבעל יתרונות בריאותיים, או תזונה טבעונית), והן עשויות להשפיע באופן בלתי תלוי על תוצאים בריאותיים. הוועדה גם מדגישה שעל-אף שחלק מהמחקרים בבע"ח הצביעו על כך שהיא עלולים להוביל לפגיעה בהתפתחות מערכת הרבייה – יש קושי לבצע אקסטרפולציה מתוצאות מחקרים בבע"ח, בשל הבדלים בטוקסיקוקינטיקה (11). מאז המטא אנליזה (4) והדו"ח (11), פורסמו 2 מחקרים נוספים שעסקו בתמ"ל צמחי ומערכת הרבייה. ממצאיהם לא מערערים על העמדה לגבי בטיחותו של התמ"ל הצמחי:

– מחקר עוקבה מ-2015 שנערך בארה"ב עקב אחרי 101 תינוקות (51 בנות ו-50 בנים) במהלך חמש שנים מאז הלידה. במהלך השנה הראשונה לחייהם שליש מתוכם ינקו, שליש צרכו תמ"ל חלבי ושליש – תמ"ל סויה. לא נמצא הבדל בנפח או במבנה של איברי הרבייה לרבות: רחס, שחלות, אשכים, ערמונית וניצני שדיים בשני המינים (12). גם בבדיקה בגיל 4 חודשים לא נמצאו הבדלים במדדים בין הקבוצות השונות מלבד נפח שחלות גדול יותר בתינוקות שהוזנו בתמ"ל חלבי. יש לציין שהמחקר מוגבל בגודל המדגם שלו (13).

– מחקר עוקבה מ-2013 שנערך בקרב 33,501 נשים אמריקאיות ופורטוריקניות מצא קשר בין צריכת תמ"ל צמחי לבין גיל קבלת וסת מאוחר (14 שנים ומעלה), לעומת זאת, נמצא גם קשר לא מובהק לגיל קבלת וסת מוקדם (10 שנים ומטה). יש לציין שהמחקר לקה בכמה מגבלות: הנשים לא תושאלו לגבי צריכת תמ"ל חלבי – השוואה להנקה בלבד ללא השוואה לתמ"ל חלבי היא בעייתית, היות שהיא עשויה להצביע על חשיבות ההנקה יותר מאשר על הבעייתיות שבצריכת תמ"ל מסוים. המחקר תשאל נשים בגילאי 35-59 לגבי הגיל שבו קיבלו את הוסת הראשונה לכן קשה לדעת עד כמה הנתונים מדויקים. כמו כן מאחר שהמשתתפות היו בנות 35 ומעלה, מדובר בפורמולות שיוצרו לכל המאוחר ב-1974 (אמנם השינוי המהותי ביותר בפורמולות נעשה בשנות ה-60 בעת המעבר לאיזולט סויה, אך נעשו גם שינויים משמעותיים לאחר מכן כמתואר לעיל) (14).

## עמדות לגבי צריכת תמ"ל צמחי של גופים שונים:

### 1 – האקדמיה האמריקאית לפדיאטריה (AAP) (2014) (15):

תמ"ל צמחי הוא אלטרנטיבה בטוחה ומקבילה מבחינה תזונתית לתמ"ל חלבי (15).

התוויות (1,15):

א – גלקטוזמיה או חסר לקטאז תורשתי

ב – חסר לקטאז חולף

ג – אלרגיה לחלב פרה מתווכת IGM, ללא אלרגיה צולבת לסויה

ד – בחירה בתזונה טבעונית

שימוש בתמ"ל צמחי אינו מומלץ במקרים הבאים:

א – פגים במשקל לידה נמוך מ-1800 גר'

ב – תינוקות עם אי ספיקת כליות

ג – היפותירואידיזם מולד (תמ"ל צמחי פוגע בספיגת התרופה לכן במקרה זה יידרש ניטור צמוד

יותר, ויתכן שגם מינון תרופה גבוה יותר)

ד – תינוקות הסובלים מאנטרוקוליטיס או אנטרופתיה כתוצאה מאלרגיה לחלב פרה

ה – מניעת קוליק או אלרגיה

### 2 – האיגוד הישראלי לרפואת ילדים (2013) (16):

תינוקות שאינם יונקים או שנגמלו, יוזנו בתמ"ל חלבי בהתאמה לגיל, עד גיל שנה. במשפחות המסרבות

להשתמש בחלב מן החי ומוצריו, יוזן התינוק בתמ"ל על בסיס סויה.

### 3 – דו"ח הוועדה המייעצת להמלצות התזונה הבריטיות (2013) (11):

אין בסיס מדעי לשנות את עמדת הממשלה הנוכחית לפיה – אין צורך רפואי מהותי, או יתרונות

בריאותיים בשימוש בתמ"ל צמחי, ויש להשתמש בו רק במקרים יוצאי דופן כדי להבטיח תזונה

נאותה.

### 4 – מרכז תוכנית הטוקסיקולוגיה הלאומית להערכת סיכונים עבור רבייה אנושית (NTP-CERHR)

(ארה"ב 2011) (17):

קיים 'חשש מינימלי' ביחס להשפעות התפתחותיות שליליות אפשריות של צריכת תמ"ל צמחי. חשש

מינימלי מוגדר כדרגת חומרה מסי' 2 מתוך 5 (מ"זניח" – 1 "ל"חמור" – 5).

החשש לא נקבע כ"זניח" בשל מספר מחקרים בבע"ח ומחקר אחד בבני אדם שדיווחו על השפעות

על מערכת הרבייה – מדובר במחקר מקרה-בקורת מ-1986 שהוזכר לעיל (10) (על מגבלותיו הרבות,

לרבות מדגם של 32 תינוקות בלבד).



## לסיכום:

לא נמצאו הבדלים בין תינוקות שהזנו בתמ"ל צמחי לבין תינוקות שהזנו בתמ"ל חלבי במדדי גדילה והתפתחות, לרבות: מדדים אנתרופומטריים, סטטוס העצם, תפקוד נוירולוגי, מטבולי וחיסוני. מחקרים בבני אדם לא מצאו ראיות משכנעות להשפעה שלילית על התפתחות ובריאות מערכת הרבייה בעקבות צריכת תמ"ל צמחי.

עמדתה של האקדמיה האמריקאית לפדיאטריה משנת 2015 היא שתמ"ל צמחי מהווה אלטרנטיבה בטוחה ומקבילה מבחינה תזונתית לתמ"ל חלבי, ושחלב אם הוא המזון האופטימלי עבור התינוק.

## מקורות:

1. Bhatia J, Greer F. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121(5):1062-8.
2. Badger TM, Gilchrist JM, Pivik RT, Andres A, Shankar K, Chen J-R, Ronis MJ. The health implications of soy infant formula. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1668S-72S.
3. המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות. סקר מבי"ת לרך 2009-2012. 2014.
4. Vandenas Y, Castellon PG, Rivas R, Gutiérrez CJ, Garcia LD, Jimenez JE, Anzo A, Hegar B, Alarcon P. Safety of soya-based infant formulas in children. *Br J Nutr* 2014;111(08):1340-60.
5. Koehler KF, Helguero LA, Haldosén L-A, Warner M, Gustafsson J-A. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor  $\beta$ . *Endocrine Reviews* 2005;26(3):465-78.
6. Adgent MA, Daniels JL, Rogan WJ, Adair L, Edwards LJ, Westreich D, Maisonet M, Marcus M. Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:163-75-.
7. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA*. 2001;286(7):807-814
8. D'Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, Sandler DP. Association of intrauterine and early-life exposures with diagnosis of uterine leiomyomata by 35 years of age in the Sister Study. *Environmental health perspectives* 2010;118(3):375.
9. Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z. Breast development in the first 2 years of life: an association with soy-based infant formulas. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2008;46(2):191-5.
10. Freni-Titulaer LW, Cordero JF, Haddock L, Lebrón G, Martínez R, Mills JL. Premature thelarche in Puerto Rico: a search for environmental factors. *American Journal of Diseases of Children* 1986;140(12):1263-7.
11. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT). Statement on the potential risks from high levels of soya phytoestrogens in the infant diet. 2013.
12. Andres A, Moore MB, Linam LE, Casey PH, Cleves MA, Badger TM. Compared with feeding infants breast milk or cow-milk formula, soy formula feeding does not affect subsequent reproductive organ size at 5 years of age. *The Journal of nutrition* 2015;145(5):871-5.
13. Gilchrist JM, Moore MB, Andres A, Estroff JA, Badger TM. Ultrasonographic patterns of reproductive organs in infants fed soy formula: comparisons to infants fed breast milk and milk formula. *J Pediatr* 2010;156:215-20.
14. D'Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. Prenatal and infant exposures and age at menarche. *Epidemiology* 2013;24:277-84 10.1097
15. *Pediatric Nutrition, 7th Edition* (Copyright © 2014 American Academy of Pediatrics) <http://shop.aap.org/Pediatric-Nutrition-7th-Edition-eBook>
16. האיגוד הישראלי לרפואת ילדים. הנחיות תזונת תינוקות במשפחות טבעוניות וצמחוניות 2013
17. McCarver G, Bhatia J, Chambers C, Clarke R, Etzel R, Foster W, Hoyer P, Leeder JS, Peters JM, Rissman E. NTP-CERHR expert panel report on the developmental toxicity of soy infant formula. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology* 2011;92(5):421-68.

המחקר בנושא צריכת סויה בגילאי הילדות וההתבגרות הינו יחסית מצומצם, ומתמקד בהשלכות אפשריות על התפתחות מינית וסיכון לסרטן שד בבגרות.

### התפתחות מינית

מחקר חתך בקרב אוכלוסיית האדוונטיסטים בארה"ב שכלל 339 נערות בגילאי 12-18, לא מצא קשר בין צריכת סויה לבין גיל קבלת הוסת, גם כאשר נותחו בנפרד 3 קטגוריות של מוצרי סויה: תחליפי בשר, משקאות סויה וטופו/מזונות סויה מסורתיים. יש לציין שצריכת הסויה באוכלוסיית המחקר הייתה גבוהה – 55% מהמשתתפות אכלו לפחות מנת סויה אחת ביום (1).

גיל קבלת הוסת הממוצע במחקר זה היה 12.5 – דומה לממוצע האמריקאי לפי ה-NHANES – 12.4 (נתוני ה-NHANES מתייחסים לבנות שנולדו 15 שנים לפני הנערות שבמחקר הנוכחי, כך שיש להניח שהגיל הממוצע האמריקאי אף ירד מאז) (2). יש לציין שהעובדה שהמחקר נערך בקרב אוכלוסייה הומוגנית יחסית במאפייניה, מעלה את תוקף הממצאים ואת ייחוסם להבדלי הצריכה התזונתית (1).

מחקר עוקבה שנערך בגרמניה ("DONALD") בקרב 119 בנות ו-108 בנים בגילאי 7-8, בדק את צריכת האיזופלאבונים (אי) ע"י יומני אכילה שקולים של שלושה ימים, וערך מעקב אחר מדדי התפתחות מינית וגדילה לרבות: קבלת מחזור, הנצת שדיים והתחלפות הקול. נמצא שבקרב הבנות בעלות צריכת הא' הגבוהה ביותר – הנצת השדיים קרתה 7 חודשים מאוחר יותר (בגיל 10.7 לעומת גיל 10), ושיא קצב הצמיחה לגובה התרחש 6 חודשים מאוחר יותר (בגיל 11.9 לעומת 11.3) בהשוואה לבנות בעלות צריכת הא' הנמוכה ביותר (ההבדל היה מתוקן לצריכת סיבים ו-BMI). לא נמצא קשר בין צריכת א' לגיל קבלת מחזור ולמדדי התבגרות בקרב בנים (3).

לעומת זאת, צריכה גבוהה של חלבון מהחי בקרב ילדות נמצאה בשני מחקרי עוקבה "DONALD" אחרים, כקשורה לגיל מוקדם יותר של שיא קצב צמיחה לגובה (4,5) ושל קבלת מחזור או התחלפות קול. לעומת זאת צריכת חלבון מהצומח הייתה קשורה לגיל מאוחר יותר בהגעה לשלושת המדדים הללו (5).

מחקר עוקבה שעקב במשך 7 שנים בארה"ב אחר 1239 ילדות בנות 6-8 לא מצא קשר בין רמות הא' בשנתן לבין גיל הנצת שדיים או הופעת שיער ערווה (6).

### סיכון לסרטן השד בבגרות

5 מתוך 6 מחקרי מקרה-בקורת באוכלוסיות אסייתיות ומערביות שבדקו השלכות של צריכת סויה בתקופת ההתבגרות מצאו שצריכת סויה גבוהה יותר ( $\geq 1$ - $\geq 4$  מנות בשבוע) בהשוואה לצריכה נמוכה יותר, הייתה קשורה לסיכון מופחת לפתח סרטן שד בבגרות (7). אחד מתוך המחקרים העריך בנוסף צריכה בגילאי הילדות, ומצא קשר הפוך בין צריכת סויה בתקופות הילדות, ההתבגרות והבגרות, לבין סיכון לסרטן שד, כאשר הקשר החזק והעקבי ביותר נמצא עבור צריכת סויה בילדות (8).

ואכן אחד ההסברים לקשר המגן בין צריכת סויה לסרטן שד בקרב אסייתיות הוא חשיפה לסויה בגילאי הגדילה. האי' מעודדים את התמיינות רקמת השד, ובכך מפחיתים את כמות ה-terminal end buds הנוטים לפרוליפרציה ולתהליכים סרטניים (9).

## עמידה ביעדים תזונתיים

מחקר ערך סימולציה ממוחשבת בה בשר וחלב הוחלפו בטופו וחלב סויה (בהתאמה) בתפריטים של ילדים אמריקאים שנאספו במסגרת סקר ה-NHANES (1,031 בנים ו-1,079 בנות בגילאי 9-18). ההחלפה הביאה לעליה מובהקת בכמות של: ברזל, סידן, מגנזיום, חומצה פולית, סיבים תזונתיים וויטמין K. לא היה הבדל בכמות הקלוריות, החלבון והשומן הכולל, וגם לא בכמות הוויטמין B12 (בעקבות העשרה של חלב הסויה), אך כמות הוויטמין B2 הייתה נמוכה יותר. לעומת זאת נצפתה ירידה משמעותית בכמות השומן רווי והכולסטרול (10).

## לסיכום:

מחקרים תצפיתיים שנערכו באוכלוסיות מערביות לא מצאו קשר בין צריכת סויה בגילאי הילדות לבין התפתחות מינית מוקדמת (מנגד, ישנם מחקרים המצביעים על קשר בין צריכת חלבון מהחי לבין התפתחות מינית מוקדמת). זאת ועוד, אחד ממחקרי העוקבה מצא קשר בין צריכת סויה בקרב בנות, לבין גיל מאוחר יותר של הנצת שדיים ושיא קצב צמיחה לגובה. הסויה עשירה ברכיבים החיוניים לגדילה, ויתכן שלצריכתה בגילאי ההתבגרות והילדות יתרון בהפחתת הסיכון לסרטן שד בבגרות.

## מקורות:

1. Segovia-Siapco G, Pribis P, Messina M, Oda K, Sabaté J. Is soy intake related to age at onset of menarche? A cross-sectional study among adolescents with a wide range of soy food consumption. *Nutr J*. 2014; 13: 54.
2. McDowell MA, Brody DJ, Hughes JP: Has age at menarche changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *J Adolesc Health* 2007, 40:227–231.
3. Cheng G, Remer T, Prinz-Langenohl R, Blaszkevicz M, Degen GH, Buyken AE. Relation of isoflavones and fiber intake in childhood to the timing of puberty. *Am J Clin Nutr* 2010, 92:556–564.
4. Remer T, Shi L, Buyken AE, Maser-Gluth C, Hartmann MF, Wudy SA. Prepubertal adrenarchal androgens and animal protein intake independently and differentially influence pubertal timing. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3002–9.
5. Gunther AL, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Remer T, Buyken AE. Dietary protein intake throughout childhood is associated with the timing of puberty. *J Nutr* 2010;140:565–71.
6. Wolff MS, Teitelbaum SL, McGovern K, Pinney SM, Windham GC, Galvez M, Pajak A, Rybak M, Calafat AM, Kushi LH. Environmental phenols and pubertal development in girls. *Environ Int*. 2015;84:174-80.
7. Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, Kennedy D, Cooley K, Wong R, Sagar S et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013;28;8(11).
8. Korde LA, Wu AH, Fears T, Nomura AMY, West DW, Kolonel LN, Pike MC, Hoover RN, Ziegler RG. Childhood Soy Intake and Breast Cancer Risk in Asian American Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1050-9.
9. Thanos J, Cotterchio M, Boucher BA, Kreiger N, Thompson LU (2006) Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control* 17: 1253-1261.
10. Tucker KL, Qiao N, Maras JE. Simulation with Soy Replacement Showed That Increased Soy Intake Could Contribute to Improved Nutrient Intake Profiles in the U.S. Population. *J Nutr*. 2010 Dec;140(12):2296S-2301S

עלה חשש שצריכת סויה עלולה לפגוע באיזון ההורמונלי ובפוריות בקרב גברים, בשל השפעותיהם דמויות האסטרוגן הפוטנציאליות של האיזופלאבונים (א<sup>1</sup>).

### רמות הורמוני מין

סקירה מ-2010 שכללה 9 מחקרים קליניים, לא מצאה השפעה של צריכת סויה או תוספי אי על רמות האסטרוגן בקרב גברים בריאים. המחקרים ארכו בין 3 שבועות לחצי שנה, ובחמישה מתוכם המינון היה גבוה מ-80 מ"ג/יום (1). מטה-אנליזה מ-2010 שכללה 14 מחקרים קליניים, לא מצאה השפעה של צריכת חלבון סויה או תוספי אי על רמות הטסטוסטרון הכללי, SHBG (Sex hormone binding globulin) טסטוסטרון חופשי, ואינדקס אנדרוגן חופשי בקרב גברים בריאים או חולי סרטן הערמונית. יש לציין שהייתה הטרוגניות גדולה בין המחקרים במינון האי (20-156 מ"ג/יום) ובמשך (חודש-4 שנים) (2). מטה אנליזה מ-2014 של מחקרים קליניים בקרב גברים בסיכון לסרטן הערמונית או החולים בו, לא מצאה השפעה של צריכת חלבון סויה ותוספי אי על רמות האסטרוגן, טסטוסטרון, טסטוסטרון חופשי, דיהידרוטסטוסטרון ו-SHBG. משך המחקרים נע בין חודש לשנה, ומינוני האי נעו בין 30 ל-117 מ"ג/יום (3).

### איכות הזרע ופוריות

קיים מיעוט מחקרים בנושא, ומתוכם רק מחקר קליני אקראי אחד-מחקר Crossover בו 25 גברים בריאים (גיל ממוצע – 28) קיבלו 3 טיפולים: חלבון חלב, חלבון סויה דל אי (1.6 מ"ג/יום) וחלבון סויה עתיר אי (62 מ"ג ליום). כל טיפול נמשך חודשיים, עם תקופת Washout של חודש. המחקר לא מצא השפעה על מדדי הזרע לרבות: ריכוז הזרע, ספירת הזרע, תנועתיות ומורפולוגיה (4).

ניתוח חתך של מחקר עוקבה בדק רמות פיטואסטרוגנים מסוגים שונים בשתן של 501 זוגות אמריקאים המעוניינים להרות, ללא רקע של אי פוריות (BMI ממוצע: גברים-29.9 ונשים-28, גיל ממוצע: גברים-32 ונשים-30). לגברים נערכה בדיקת זרע הכללה 35 פרמטרים. לא נמצא קשר עם רוב הפרמטרים, למעט גניסטאין ודידזאין שהיו קשורים עם אחוז נמוך יותר של תאי זרע תקינים ועם שכחות גבוהה יותר של אבנורמליות במורפולוגית הזרע. יחד עם זאת, לא צוין אם ערכים אלו חרגו מערכי הנורמה (לא צוינו הערכים המוחלטים של התוצאות, ולמרות שפנינו אל החוקרים לברר סוגיה זו – לא זכינו למענה). זאת ועוד, על אף שהמחקר כלל סה"כ 210 השוואות, לא בוצע תקנון להשוואות מרובות כמקובל, כך שיתכן והממצאים היו מקריים (5). מחקר עוקבה שבוצע על אותם זוגות, בחן הפעם את התוצא הקליני של כניסה להיריון – לא נמצא קשר בין רמות אי בשתן של הגברים לבין סיכוי הזוג להיכנס להיריון. לאור ממצא זה החוקרים משערים כי ההבדל שנצפה באיכות הזרע הינו זניח מכדי להיות בעל השפעה על פוריות הגבר (6).

מחקר חתך בקרב 99 זוגות אמריקאים שהגיעו למרפאת פוריות, בדק קשר בין צריכת סויה של הגברים למדדי איכות זרע. הגיל ממוצע של הגברים היה 36.4, ו-72% מהם היו בעודף משקל או שמנים. נמצא

קשר בין צריכת סויה לבין ריכוז זרע נמוך, אך בטווח הנורמה. יש לפרש תוצאה זו בזהירות, היות שצריכת הסויה הוערכה עבור 3 החודשים האחרונים ע"י FFQ לא מתוקף שכלל 15 מזונות סויה, מעבר לכך, לא נלקח כל מידע תזונתי אחר או מידע על צריכת תוספים. המחקר לא מצא קשר בין צריכת סויה לבין יתר המדדים: ספירת הזרע, תנועתיות הזרע, מורפולוגיה ונפח הפליטה (7). במחקר עוקבה רטרוספקטיבי שכלל 120 גברים שצרכו בינקותם תמ"ל צמחי, נבדק הקשר בין צריכת תמ"ל צמחי לבין תוצאים הקשורים למערכת הרבייה בבגרות. לא נמצא קשר לאף אחד מהתוצאים לרבות: מספר הריונות, לידות, הפלות ולידות פגים בקרב בנות הזוג של הגברים (8).

מחקר מקרה-ביקורת שנערך בסין בקרב 608 גברים בעלי אי-פוריות אידיופטית וקבוצת ביקורת של 469 גברים פוריים, מצא רמות גבוהות יותר של אי בשתן של קבוצת הלא פוריים בהשוואה לקבוצת הביקורת. הקשר לחשיפה היה גבוה יותר בקרב גברים לא פוריים בעלי לפחות פרמטר זרע אחד לא תקין (9).

לעומת זאת, מחקר פרוספקטיבי שנערך בקרב 184 גברים מתוך זוגות שעוברים טיפולי פוריות, לא מצא קשר בין צריכת סויה ואי לבין מדדי פוריות שונים, לרבות: שיעור ההפריה, השרשה, איכות העוברים ולידת צאצא חי (10).

ניתן להסביר את הסתירה בין מחקרים שהראו הבדל באיכות זרע לבין מחקרים שלא מצאו הבדל במדדי פוריות קליניים, בכך שאיכות זרע נחשבת כגורם מנבא חלש לפוריות. כך למשל, למרות שנמצא קשר עקבי בין צריכת מוצרי חלב לירידה באיכות הזרע, לא הוכח כי צריכתם קשורה לירידה בפוריות הגבר (11).

## לסיכום:

צריכת סויה אינה בעלת השפעה על רמות הורמוני המין בקרב גברים.

קיימים מעט מחקרים בנושא צריכת סויה ואיכות הזרע, ביניהם רק מחקר קליני אחד, אשר לא מצא השפעה על איכות הזרע בקרב גברים בריאים, ושני מחקרי חתך:

מחקר אחד בגברים ללא רקע של אי-פוריות, מצא קשר בין רמות אי בשתן לבין ירידה בשני מדדי איכות זרע, אך מובהקות הממצאים ומשמעותם הקלינית מוטלת בספק. המחקר השני נערך בקרב זוגות שהגיעו למרפאת פוריות, ומצא קשר בין צריכת סויה לבין ריכוז זרע נמוך, אך בטווח הנורמה. לעומת זאת, היות שמזונות סויה מהווים אלטרנטיבה לצריכת בשר, יש מקום להביא בחשבון את הקשר העקבי שנמצא במחקרים תצפיתיים בין צריכת בשר (12,13) ובשר מעובד (14,15) לבין ירידה באיכות הזרע.

יחד עם זאת, יש לציין שאיכות הזרע אינה גורם מנבא חזק לפוריות, לכן יש מקום למחקרים עתידיים אשר יבדקו תוצאים קליניים של פוריות, ולא מרקרים סרוגטים כמו איכות זרע. מחקרי העוקבה שיש בידינו כיום לא מצאו קשר בין צריכת סויה לבין ירידה בפוריות בקרב גברים בריאים, ובגברים בעלי בעיות פוריות.

1. Messina M .Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence. *Fertil Steril*. 2010 1;93(7):2095-104.
2. Hamilton-Reeves JM, Vazquez G, Duval SJ, Phipps WR, Kurzer MS, Messina MJ. Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: results of ameta-analysis. *Fertil Steril*. 2010;94(3):997-1007.
3. Van Die MD, Bone KM, Williams SG, Pirotta MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2014;113(5b):E119-30.
4. Beaton LK, McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein isolates of varying isoflavone content do not adversely affect semen quality in healthy young men. *Fertil Steril*. 2010;94:1717–22.
5. Mumford SL, Kim S, Chen Z, Boyd Barr D, Buck Louis GM. Urinary Phytoestrogens Are Associated with Subtle Indicators of Semen Quality among Male Partners of Couples Desiring Pregnancy. *J Nutr*. 2015;145(11):2535-41.
6. Mumford SL, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Boyd Barr D, Maisog JM, Parker DL, Pfeiffer CM, Buck Louis GM. Higher Urinary Lignan Concentrations in Women but Not Men Are Positively Associated With Shorter Time to Pregnancy. *J Nutr*. 2014;144(3):352-358.
7. Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum Reprod*. 2008;23:2584–90.
8. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA*. 2001;286(7):807–814
9. Xia Y, Chen M, Zhu P, Lu C, Fu G, Zhou X, Chen D, Wang H, Hang B, Wang S, et al. Urinary phytoestrogen levels related to idiopathic male infertility in Chinese men. *Environ Int*. 2013;59:161–7.
10. M'inguez-Alarc'on L, Afeiche MC, Chiu YH, Vanegas JC, Williams PL, Tanrikut C, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE. Male soy food intake was not associated with in vitro fertilization outcomes among couples attending a fertility center. *Andrology* 2015;3:702–8.
11. Xia W, Chiu YH, Afeiche MC, Williams PL, Ford JB, Tanrikut C, Souter I, Hauser R, Chavarro JE; EARTH study team. Impact of men's dairy intake on assisted reproductive technology outcomes among couples attending a fertility clinic. *Andrology*. 2016;4(2):277-83.
12. Braga DP, Halpern G, Figueira RC, et al. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*.2012;97:53–59.
13. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, et al. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril*. 2009;91: 812–818.
14. Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, et al. Processed meat intake is unfavorably and fish intake favorably associated with semen quality indicators among men attending a fertility clinic.*J Nutr*.2014;144:1091–1098.
15. Afeiche MC, Williams PL, Gaskins AJ, et al. Meat intake and reproductive parameters among young men.*Epidemiology*.2014;25:323–330.

המחקר בנושא הקשר האפשרי בין צריכת סויה לפוריות האישה הינו מועט.

### מחקרים בנשים ללא בעיות פוריות

מחקר עוקבה רטרוספקטיבי בקרב 128 נשים בגילאי 20-34, שצרכו בינקותן תמי"ל צמחי לעומת נשים שצרכו תמי"ל חלבי, לא מצא הבדלים ביותר מ-30 תוצאים הקשורים לגדילה ולמערכת הרבייה, לרבות: סדירות מחזור, מספר הריונות, לידות, הפלות ולידות פגים (1).

מחקר חתך בקרב 11,688 נשים מקהילת האדוונטיסטים בגילאי 30-50, מצא קשר הפוך בין צריכת א' לבין שיעור הריונות ולידות. אך לא ניתן להסיק שהסיבה לקשר הינה ביולוגית, מפני שיתכן שנשים הנבדלות בצריכת א' נבדלות גם בהיבטים סוציולוגיים הקשורים לרצון להביא ילדים לעולם, עבורם לא ניתן היה לבצע תקנון במסגרת המחקר (2). לעומת זאת, מחקר עוקבה בדק רמות פיטואסטרוגנים מסוגים שונים בשתן של 501 זוגות המעוניינים להרות, ללא רקע של אי-פוריות (משך מעקב: שנה). לא נמצא קשר בין רמות איזופלאבונים (א') בשתן בקרב נשים לבין כניסה להריון (אך נמצא קשר חיובי בין רמות בשתן של ליגננים – סוג אחר של פיטואסטרוגנים, לסיכוי גבוה יותר להרות במהלך שנה) (3).

### מחקרים בנשים העוברות טיפולי פוריות

מחקר עוקבה שעקב במשך 6 שנים אחר 315 נשים שעברו טיפולי פוריות (גיל ממוצע: 36), מצא קשר חיובי בין צריכת סויה לבין לידת צאצא חי. יש לפרש תוצאות אלו בזהירות היות שהנשים בעלות צריכת הסויה הגבוהה ביותר התאפיינו גם בדפוס תזונה בריא יותר (4).

מחקר עוקבה מ-2016 עקב במשך 5 שנים אחר 239 נשים שעוברות טיפולי פוריות (גיל ממוצע: 35), נמצא קשר הפוך בין רמות בשתן של ביספנול A לבין לידה של צאצא חי, הריונות והשרשה, אך קשר זה לא נמצא בקרב נשים שצרכו מוצרי סויה. מסקנת החוקרים הייתה שצריכת סויה עשויה להגן מפני ההשפעה השלילית של ביספנול A על פוריות האישה. ממצאים אלו עולים בקנה אחד עם מחקרים במכרסמים, אך היות ומדובר במחקר הראשון בבני-אדם המצביע על קשר זה, דרושים מחקרים נוספים (5). מחקר קליני בקרב 213 נשים שעברו טיפולי פוריות (גיל ממוצע: 30) מצא שיעור הריונות ולידות גבוה כמעט פי 2 ושיעור השרשה גבוה יותר בקבוצת הטיפול אשר נטלה טבליית 1500 מ"ג א' לעומת קבוצת הפלסבו (6).

המנגנונים להשפעה חיובית של צריכת סויה וא' שנצפתה בחלק מהמחקרים אינם ברורים. מחקר פרוספקטיבי שעקב במשך 8 שנים אחר 18,555 נשים במסגרת מחקר האחיות (NHS II) מצא שהחלפת חלבון מהחי בחלבון מהצומח עשויה להיות קשורה בסיכון פחות לאי-פוריות כתוצאה מהעדר ביוץ, אך המחקר לא בדק את צריכת האי' (7). שלב קריטי בהתבססות הריון הוא שלב השרשה, ומשוער שלא' השפעה חיובית על שלב זה, למשל בהיותם מעודדי סינתזה של 'גורם מעכב לוקמיה' – גליקופרוטאין החיוני עבור השרשה (8). מנגנון משוער אחר הוא השפעה אסטרוגנית על רירית הרחם, המביאה לעיבוי וכתוצאה מכך לעלייה בסיכויי השרשה והישרדות העובר. עיבוי רירית הרחם אמנם נצפה



במחקר בו ניתן תוסף במינון יוצא דופן בגובהו (1500 מ"ג א') (6), אך מרבית המחקרים (4,9) לא מצאו השפעה על עובי רירית הרחם, דבר העולה בקנה אחד עם הזיקה הזניחה של האי לקולטני האסטרוגן העיקריים ברירית הרחם – ER $\alpha$ .

## לסיכום:

המחקר בנושא הקשר בין צריכת סויה לפוריות האישה הינו מועט. מחקרי עוקבה בקרב נשים בריאות מעידים על בטיחות צריכתה. מחקרי עוקבה ומחקר קליני אחד (שבדק תוסף איזופלאבונים במינון גבוה) בקרב נשים העוברות טיפולי פוריות, מצאו שצריכת סויה ואיזופלאבונים הינה בטוחה, ואף הצביעו על כך שיתכן ועשויה לתמוך בהצלחת הטיפולים.

## מקורות:

1. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA*. 2001;286(7):807–814
2. Jacobsen BK, Jaceldo-Siegal K, Knutsen SF, Fan J, Oda K, Fraser GE. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study – 2. *Int j Women's Health*. 2014;6:377-384.
3. Mumford SL, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Boyd Barr D, Maisog JM, Parker DL, Pfeiffer CM, Buck Louis GM. Higher Urinary Lignan Concentrations in Women but Not Men Are Positively Associated With Shorter Time to Pregnancy. *J Nutr*. 2014;144(3):352-358.
4. Vanegas JC, Afeiche MC, Gaskins AJ, et al. Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2015;103:749–755.e2.
5. Chavarro JE, Mínguez-Alarcón L, Chiu YH, Gaskins AJ, Souter I, Williams PL, Calafat AM, Hauser R; EARTH Study Team. Soy Intake Modifies the Relation Between Urinary Bisphenol A Concentrations and Pregnancy Outcomes Among Women Undergoing Assisted Reproduction. *Clin Endocrinol Metab*. 2016 27:je20153473.
6. Unfer V, Casini ML, Gerli S, Costabile L, Mignosa M, di Renzo GC. Phytoestrogens may improve the pregnancy rate in in vitro fertilization–embryo transfer cycles: a prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2004;82:1509–13.
7. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:210.e1–7.
8. Reinhart KC, Dubey RK, Keller PJ, Lauper U, Rosselli M. Xenoestrogens and phyto-oestrogens induce the synthesis of leukaemia inhibitory factor by human and bovine oviduct cells. *Mol Hum Reprod* 1999;5:899–907.
9. Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, Kennedy D, Cooley K, Wong R, Sagar S et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013;28:8(11).



איזופלאבונים (א') הנצרכים בתזונת האם עוברים דרך השלייה לעובר וכמו-כן גם לחלב האם. הם מגיעים בתור קוניוגטים של גלוקורוניד וסולפט לאחר המטבוליזם הכבדי אצל האם (1).

ריכוז הא' בחלב אם הינו נמוך, ומשקף את תזונת האם:

בקרב אימהות אוכלות כל נמצא ריכוז ממוצע של 1 מק"ג/ליטר, בצמחוניות – 4 מק"ג/ליטר ובטבעוניות – 11 מק"ג/ליטר (לצורך השוואה – תמ"ל צמחי מכיל 32-47 מ"ג/ליטר) (2).

המחקר בנושא צריכת סויה בתקופת ההיריון וההנקה הינו מועט. מרבית המחקרים המתייחסים להשפעת צריכת סויה בגיל הינקות בדקו את ההשפעה של תמ"ל צמחי ולא של צריכת סויה בקרב נשים מניקות. במדינות אסייתיות בעלות צריכת סויה גבוהה לא נמצאו ממצאים אפידימיולוגיים המעידים על הריונות לא תקינים, או התפתחות לא תקינה בקרב תינוקות יונקים (3).

חלק מהמחקרים בבע"ח הראו השפעות שליליות בצריכת כמויות גדולות של א' בעת הריון והנקה. עכברות שניזונו מתפריט שהכיל 400 מ"ג א' לק"ג מזון (כמות גבוהה וחריגה גם בהשוואה לתזונה אנושית עשירה בסויה), עלו פחות במשקל במהלך ההיריון, אך צאצאיהן עלו יותר במשקל במהלך ההנקה בהשוואה לקבוצת הביקורת. כמו כן הצאצאיות החלו את תקופת ההתבגרות המינית שלהן מוקדם יותר (4). לא ניתן לעשות אקסטרפולציה לממצאים אלו עבור בני-אדם בשל הבדלים בין-מיניים בהתפתחות המינית ובטוקסיקוקינטיקה (2). עמדת הוועדה המייעצת להמלצות התזונה הבריטיות היא שהחשיפה לא' בחלב אם (גם ברמות המצויות בקרב טבעוניות) היא נמוכה בהרבה בהשוואה לתמ"ל צמחי, ומאוד לא סביר שיכולה לגרום להשפעות שליליות (2).

במהלך ההיריון חלה עליה בערכי הכולסטרול, טריגליצרידים ו-HDL, ובשליש השלישי ישנה עלייה בהפרשת האינסולין על-מנת להתמודד עם העמידות לאינסולין שמתרחשת באופן טבעי בגלל שינויים הורמונליים. חלק ממחקרי בע"ח הראו שנוכחות א' בדם העוברי יכולה להוריד את הסיכון להפרעות קרדיומטבוליות בבגרות, לרבות: יתר לחץ-דם ותפקוד אנדותל לקוי (5,6). מחקר חתך המבוסס על נתונים מ-NHANES של 299 נשים בהריון מצא קשר הפוך בין רמת א' בשתן לבין הרמות בדם של גלוקוז, אינסולין וטריגליצרידים (7).

מחקר עוקבה שנעשה ביפן בקרב 650 זוגות של אימהות ותינוקותיהן בדק קשר בין הופעת אקזמה בתינוקות בגיל חצי שנה לבין צריכה במהלך ההיריון של מספר מזונות לרבות: נאטו (מאכל יפני מסורתי של פולי סויה מותססים). נמצא שצריכה יומיומית של נאטו קשורה להארעות נמוכה יותר של אקזמה בקרב תינוקות בהשוואה ל-2-3 פעמים בשבוע ופחות (8).

### לסיכום:

המחקר בנושא צריכת סויה בתקופת ההיריון וההנקה הינו מועט מאוד. המחקרים הקיימים בבני-אדם לא הצביעו על ממצאים בעייתיים. עמדת הוועדה המייעצת להמלצות התזונה הבריטיות היא שהחשיפה לא' בחלב אם (גם ברמות המצויות בקרב טבעוניות) היא נמוכה בהרבה בהשוואה לתמ"ל צמחי, ומאוד לא סביר שיכולה לגרום להשפעות שליליות.

1. Adrian A Franke et al. Isoflavones in breastfed infants after mothers consume soy. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:406-13.
2. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT). Statement on the potential risks from high levels of soya phytoestrogens in the infant diet. 2013
3. Thomas M. Badger et al. The Health Consequences of Early Soy Consumption. *J Nutr.* 2002;132(3):559S-565S.
4. Cao J, Echelberger R, Liu M, Sluzas E, McCaffrey K, Buckley B, Patisaul HB. Soy but not bisphenol A (BPA) or the phytoestrogen genistin alters developmental weight gain and food intake in pregnant rats and their offspring. *Reproductive Toxicology* 2015;58:282-94.
5. Bonacasa B, Siow RC, Mann GE. Impact of dietary soy isoflavones in pregnancy on fetal programming of endothelial function in offspring. *Microcirculation.* 2011;18:270–85.
6. Wagner JD, Jorgensen MJ, Cline JM, Lees CJ, Franke AA, Zhang L, Ayers MR, Schultz C, Kaplan JR. Effects of soy vs. casein protein on body weight and glycemic control in female monkeys and their offspring. *Am J Primatol.* 2009;71:802–11.
7. Ling Shi Et. Al. Urinary Isoflavone Concentrations Are Inversely Associated with Cardiometabolic Risk Markers in Pregnant U.S. Women. *J. Nutr.*2014: 144:344-351.
8. Naoko Ozawa Et. Al. Maternal Intake of Natto, a Japan's Traditional Fermented Soybean Food, during Pregnancy and the Risk of Eczema in Japanese Babies. *Allergol Int* 2014;63(2):261-6.

גלי חום מהווים את הסיבה המרכזית בעטיה נשים פונות לטיפול הורמונלי חלופי. הם מתבטאים בהזעה ועור סמוק, וכאשר מופיעים בלילה, גורמים להפרעות שינה, עייפות ומצבי-רוח. שכיחותם במזרח אסיה נמוכה משמעותית מאשר בארה"ב ואירופה, ועלתה השערה שההסבר לכך הוא צריכת הסויה הגבוהה במזרח אסיה. קשר זה הביא להתעניינות רבה באיזופלאבונים (א') כטיפול אפשרי בגלי חום (1).

לפי דו"ח האיגוד הצפון אמריקאי למנופאוזת מ-2011, תוספי א' הם טיפול מתקבל על הדעת לגלי חום, כאשר המינון ההתחלתי המומלץ הוא לפחות 50 מ"ג ליום, במשך לפחות 3 חודשים (1). מטא אנליזה מ-2012 שכללה 17 מחקרים קליניים אקראיים מבוקרים שארכו בין 6 שבועות לשנה, מצאה שתוספי א' (מינון חציוני: 54 מ"ג) יכולים להפחית את תדירות וחומרת גלי החום לעומת פלסבו. נמצא כמו-כן שתוספים שמכילים יותר גניסטאין היו פוטנטיים יותר בהורדת תדירות גלי חום מאשר תוספים הדלים בו (2). מטא-אנליזה מ-2015 שכללה 10 מחקרים קליניים שארכו בין 3 חודשים לשנה, מצאה גם כן שתוספי א' יכולים להפחית את תדירות גלי החום לעומת פלסבו (3).

לעומת ממצאים אלו, סקירה של Cochrane מ-2013 לא מצאה ראיות התומכות ביתרון של א' בטיפול בגלי חום, למעט השפעה מטיבה של הורדת תדירות במקרה של תוספים המכילים לפחות 30 מ"ג גניסטאין. החוקרים טענו שלא היה ניתן לבצע מטא-אנליזה במסגרת הסקירה, היות שקיימת הטרוגניות גדולה בין המחקרים באשר למינון, משך ההתערבות, חומרת גלי החום בנקודת ההתחלה ואף בשל פוטנציאל גבוה להטייה (4).

נמצא לתוספי א' פרופיל בטיחות גבוה, ולא נצפו תופעות לוואי הורמונליות שליליות לרבות: עיבוי רירית הרחם (3,4).

### לסיכום:

יעילות תוספי א' בטיפול בגלי חום הינה שנויה במחלוקת, אך ככל הנראה יש ביכולתם לסייע בהפחתת תדירות גלי חום בשימוש של לפחות 3 חודשים, במינון של 50 מ"ג. הראיות מצביעות על כך שתוספים עתירי גניסטאין יעילים יותר מתוספים הדלים בו.

### מקורות:

1. Clarkson TB, Utian WH, Barnes S, Gold EB, Basaria SS, Aso T, Kronenberg F, Frankenfeld CL, Cline JM, Landgren B-M. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011;18(7):732-53.
2. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Menopause* 2012;19(7):776-90.
3. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260-9.
4. Lethaby A, Arjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12: CD001395.

אוסטאופורוזיס מוגדרת כירידה בצפיפות העצם המובילה לירידה בחוזקה ולעליה בסיכון לשברים. שכיחות המחלה עולה בקרב נשים פוסטמנופאוזליות בעקבות הירידה שחלה בייצור האסטרוגן. נמצא כי טיפול הורמונלי חלופי משפיע לטובה על העצם, אך עקב הסיכונים האפשריים הכרוכים בו, עלתה ההתעניינות באלטרנטיבות אחרות (1).

מחקרים תצפיתיים הראו שלנשים אסיאתיות סיכון נמוך יותר לסבול משבר בצוואר הירך בהשוואה לנשים לבנות, ועלתה השערה שהסיבה לכך קשורה בצריכת הסויה הגבוהה שלהן. מנגנון אפשרי התומך בסברה זו הוא לאיזופלאבונים (א') העדפה בררנית להקשר לקולטן האסטרוגן העיקרי שמצוי בעצם – ER $\beta$  (2).

### מחקרי עוקבה

#### שבר בצוואר הירך

מחקר שעקב במשך 4.5 שנים בממוצע אחר 24,403 נשים סיניות פוסטמנופאוזליות (גיל ממוצע: 60), מצא קשר בין צריכת סויה לבין סיכון מופחת לשבר בצוואר הירך, במיוחד בקרב נשים במנופאוזזה המוקדמת (3). מחקר שעקב במשך 7 שנים בממוצע אחר 63,257 נשים וגברים סינים, מצא קשר בין צריכת סויה לבין סיכון מופחת לשבר בקרב נשים, אך לא בקרב גברים (4).

### מחקרים קליניים

#### מרקרים של בניית ופירוק עצם

מטא-אנליזה של 28 מחקרים קליניים אקראיים מבוקרים בקרב נשים פוסטמנופאוזליות מצאה שתוספי א' (מינון ממוצע: 56 מ"ג, זמן נטילה: 10 שבועות – שנה) הורידו באופן מתון מרקר לפירוק עצם (DPD), אך לא השפיעו על רמותיהם של מרקרים לבניית עצם (BAP ו-OC) (5).

#### צפיפות עצם

מטא אנליזה מ-2008 על עשרה מחקרים בקרב נשים פוסט ופרימנופאוזליות במשך 3-24 חודשים, מצאה שתוספי א' ותוספי חלבון סויה המכילים א' העלו את צפיפות העצם בעמוד השדרה. האפקטיביות הייתה גבוהה במיוחד במינון של לפחות 90 מ"ג/יום למשך חצי שנה (6). מטא אנליזה מ-2010 שכללה 11 מחקרים בקרב נשים פוסטמנופאוזליות, מצאה שנטילת תוספי א' במשך חצי שנה-שנה (מינון ממוצע: 45 מ"ג/יום) העלתה את צפיפות העצם בעמוד השדרה (7). סקירה שניתחה את ממצאי שתי המטא-אנליזות הראתה יתרון גדול יותר עבור נשים מערביות ונשים בעלות צפיפות עצם נמוכה, בהשוואה לאסיאתיות ונשים בעלות צפיפות עצם תקינה (8). לעומת זאת מטא-אנליזה מ-2009 שכללה 10 מחקרים בקרב נשים בהם ניתנו תוספי א' במשך לפחות שנה (מינון ממוצע: 87 מ"ג/יום) לא מצאה השפעה משמעותית על צפיפות העצם בעמוד השדרה (9). יתכן שההבדל בתוצאות נובע מכך ששתי המטא-אנליזות (6,7) כללו גם מחקרים שארכו חצי שנה שיתכן שמשקפים השפעה חולפת, ולא ארוכת טווח (8).

אותן מטא-אנליזות לא מצאו עדות להשפעה של תוספי אי (7,9) וחלבון סויה (7) על צפיפות העצם בצוואר הירך בקרב נשים.

## לסיכום:

מחקרי עוקבה מעידים על קשר בין צריכת סויה לירידה בסיכון לשבר בצוואר הירך בקרב אסייתיות, אך לא נערכו מחקרים קליניים שבדקו השפעה זו כתוצא ראשי. מחקרים קליניים לא מצאו השפעה על צפיפות העצם בצוואר הירך בצריכת תוספי חלבון סויה ותוספי אי. חלק מהמחקרים הקליניים מצאו שצריכת תוספי אי או תוסף חלבון סויה מעלה את צפיפות העצם בעמוד השדרה, אך יתכן שמדובר בהשפעה חולפת ולא ארוכת טווח.

## מקורות:

1. Zheng X, Lee SK, Chun OK. Soy Isoflavones and Osteoporotic Bone Loss: A Review with an Emphasis on Modulation of Bone Remodeling. *J Med Food*. 2016;19(1):1-14.
2. Lauderdale DS, Jacoben SJ, Furner SE, et al. Hip fracture incidence among elderly Asian-American populations. *Am J Epidemiol* 1997;146:502-509.
3. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, Zheng W. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2005;165:1890-5.
4. Koh WP, Wu AH, Wang R, Ang LW, Heng D, Yuan JM, Yu MC. Gender-specific associations between soy and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol*. 2009;170:901-9.
5. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010;47(2):413-23.
6. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57-64.
7. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):33-42.
8. Taku K, Melby MK, Nishi N, Omori T, Kurzer MS. Soy isoflavones for osteoporosis: an evidence-based approach. *Maturitas*: 2011 70,333-338.
9. Liu J, Ho SC, Su Y-x, Chen W-q, Zhang C-x, Chen Y-m. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009;44(5):948-53.

עלה חשש מפני השפעה גויטרוגנית של צריכת סויה בעקבות מקרים של גויטר (זפק) בקרב תינוקות שהוזנו בתמי"ל סויה שלא הועשר בIOD באמצע המאה הקודמת – תופעה שלא חזרה על עצמה מאז החלו להעשיר בIOD את התמי"ל בשנות ה-60 (1). כמו-כן, מספר מחקרים בתרבויות רקמה ובבע"ח הראו שאיזופלאבונים (א') יכולים לעכב את האנזים תירואיד פראוקסידאז (TPO) – אנזים מפתח בסינתזת הורמוני בלוטת התריס (2,3).

### מחקרים באוכלוסייה בריאה

במחקר חתך שנעשה בצ'כיה על 268 בני ובנות 8-15, נמצא מתאם חלש מאד בין כמות הא' בסרום לבין TSH ונוגדני תירוגלובולין (anti-Tg) (4).

מחקר חתך בסין על 500 נשים בשלבי הריון מוקדמים לא מצא קשר בין צריכת סויה או רמות א' בשתן לבין TSH, T4 ונוגדני TPO (5).

מחקרים קליניים רבים בחנו את ההשפעה של צריכת סויה על המצב ההורמונלי בכללותו, וכתוצא משני גם את סטטוס בלוטת התריס. סקירה של 14 מחקרים קליניים מ-2006 (8 בקרב נשים, 4 בגברים ו-2 מעורבים), מצאה שצריכת סויה (כמזון, תוספי חלבון סויה ותוספי א') לא משפיעה על מדדי הבלוטה. המחקרים נבדלו זה מזה במינון הא' ובמשך המחקר, אך ברובם המינון היה גבוה יותר מזה האופייני לתזונה היפנית (6).

תת-פעילות של בלוטת התריס (היפותירואידיזם) שכיחה יותר בקרב נשים בהשוואה לגברים, ובמיוחד בתקופת הפוסטמנופאזה (יתכן שכתוצאה משינוי במאזן בין אסטרוגן ופרוגסטרון) (7). מטא-אנליזה של 5 מחקרים קליניים מ-2009 לא מצאה השפעה של צריכת חלבון סויה ותוספי א' על TSH ו-T4 בקרב נשים פוסטמנופאזליות בריאות (8). מחקרים קליניים מאוחרים יותר וארוכי טווח על נשים פוסטמנופאזליות גם כן לא מצאו השפעה גויטרוגנית: מחקר שכלל 80 נבדקות בחן השפעת 54 מ"ג / יום גניסטאין לעומת פלסבו במשך 3 שנים, ולא מצא השפעה על מגוון רחב של מרקרים לרבות: TSH, T3, T4 ונוגדנים ל-TPO ולתירוגלובולין (9). מחקר בן שנתיים שכלל 403 נבדקות בחן השפעת 80 מ"ג ו-120 מ"ג א' ליום לעומת פלסבו, ולא מצא הבדל ברמות TSH ו-T4 בין הקבוצות (10).

### מחקרים באוכלוסייה הסובלת מהיפותירואידיזם

מחקר crossover קליני בקרב 40 נשים ו-8 גברים בגילאי 44-70 בעלי היפותירואידיזם תת-קליני (רמות גבוהות של TSH לצד רמות תקינות של T3 ו-T4) השווה בין מתן תוסף חלבון סויה המכיל 2 מ"ג א' לעומת תוסף המכיל 16 מ"ג א' (לא היתה קבוצת בקורת), כל טיפול נמשך 8 שבועות עם 8 שבועות של washout בין הטיפולים. תוצאות המחקר שנויות במחלוקת, מאחר ולא נמצאו הבדלים מובהקים בין זרועות הניסוי השונות בהתייחס ל-T4, T3 ו-TSH, אך נצפה כי שש מטופלות פיתחו היפותירואידיזם קליני לאחר הטיפול במינון הגבוה (3 מכל קבוצה) (11). לא ניתן לגזור מסקנה לגבי בטיחות סויה באוכלוסייה זו ודרושים מחקרים קליניים מבוקרים ובעלי מדגם גדול יותר. קיים מיעוט מחקרים גם

בנושא בטיחות צריכת סויה בקרב בעלי מחסור בIOD, אך הגישה הטיפולית ההולמת במקרים אלו היא בכל מקרה תיסוף ותיקון המחסור בIOD (12,3). בקרב הסובלים מהיפותירואידיזם המטופל תרופתית אין מניעה לצרוך סויה, למעט בסמוך לנטילת התרופה בשל הפרעה לספיגת התרופה. יש להדגיש כי כלל זה נכון לגבי מזון באופן כללי ואינו ייחודי רק לסויה, ובשל כך התרופה אמורה להילקח על בטן ריקה (7).

## לסיכום:

צריכת סויה בקרב אוכלוסייה בריאה שאינה סובלת ממחסור בIOD, אינה משפיעה לרעה על בלוטת התריס, כולל בנשים פוסטמנופאוזליות, הנחשבות כאוכלוסייה בסיכון מוגבר להיפותירואידיזם. במקרה של היפותירואידיזם תת-קליני, בשל מיעוט מחקרים לא ניתן לקבוע אם צריכת סויה הינה בטוחה, ונחוצים מחקרים קליניים מבוקרים באוכלוסייה זו. צריכת סויה הינה בטוחה לסובלים מהיפותירואידיזם המטופלים תרופתית, בהינתן שהתרופה נלקחת על בטן ריקה כנדרש.

## מקורות:

1. Messina M. Insights gained from 20 years of soy research. *J Nutr*. 2010;140 (12):2289S-2295S.
2. Chang HC, Doerge DR. Dietary genistein inactivates rat thyroid peroxidase in vivo without an apparent hypothyroid effect. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;168(3):244-52.
3. Doerge DR, Chang HC. Inactivation of thyroid peroxidase by soy isoflavones, in vitro and in vivo. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;777(1-2):269-79.
4. Milerov J, Cerovsk J, Zamrazil V, Blek R, Lapck O, Hampl R. Actual levels of soy phytoestrogens in children correlate with thyroid laboratory parameters. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(2):171-4.
5. Li J, Teng X, Wang W, et al. Effects of dietary soy intake on maternal thyroid functions and serum anti-thyroperoxidase antibody level during early pregnancy. *J Med Food* 2011;14(5):543-50.
6. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid* 2006;16(3):249-58.
7. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028.
8. Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, et al. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15(4):423-40.
9. Bitto A, Polito F, Atteritano M, et al. Genistein aglycone does not affect thyroid function: results from a three-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):3067-72.
10. Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, et al. Clinical outcomes of a 2-y soy isoflavone supplementation in menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):356-67.
11. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1442-9.
12. Marini H, Polito F, Adamo EB, Bitto A, Squadrino F, Benvenega S. Update on genistein and thyroid: an overall message of safety. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:94.

## מבוא

שיעורי ההארעות של מקרי הסרטן, ביניהם סרטן השד וסרטן הערמונית, גבוהים במדינות המערב בהשוואה למדינות מזרח אסיה. מחקרי מהגרים מצביעים על כך שהסיבות להבדל אינן גנטיות, אלא קשורות לסביבה. מספר מחקרי מהגרים בארה"ב שנערכו בין השנים 1973 ל-2003 מצאו ששכיחות הסרטן של דור המהגרים הראשון דומה לזו אשר במדינות המוצא שלהם, אך בכל דור חדש שנולד בארה"ב, דפוסי שכיחות הסרטן הופכים דומים יותר לאלו שקיימים בארה"ב. נצפתה עליה בשכיחות סוגי סרטן המיוחסים לתזונה המערבית לרבות סרטנים הורמונליים: סרטן שד, שחלות, רירית הרוחם והערמונית (1). אחד ההבדלים בין התזונה המערבית לזו האסיאתית הוא צריכת הסויה הגבוהה באסיה לעומת המערב, דבר שהוביל להיפותזה כי צריכת סויה עשויה להגן מפני סרטנים הורמונליים. בסויה מספר פיטוכימיקלים הידועים כנוגדי סרטן לרבות: מעכבי פרוטאזות, פיטאטים, ספונינים ואיזופלאבונים (א'). מבין כולם הא' זוכים לתשומת הלב המחקרית הרבה ביותר, היות שסויה הינה המזון היחיד המספק אותם בכמות משמעותית מבחינה תזונתית (2,3).

מחקרי מעבדה ובע"ח מצאו השפעה מטיבה של א' על מספר תהליכי מפתח בהתהוות סרטן לרבות: תיקון דנ"א, השריית אפופטוזיס, עיכוב שגשוג תאים, עיכוב אנגיוגנזה, עיכוב היווצרות גרורות ואנטיאוקסידנטיות (4). כמו כן, הא' נמצאו כבעלי השפעה נוגדת סרטן גם דרך מנגנונים אפיגנטיים לרבות: מתילציה של דנ"א ומודיפיקציות של היסטונים השולטות על הנגישות לכרומטין (5).

מחקרי עוקבה שנעשו באוכלוסיות אסייתיות מצאו לרוב קשר הפוך בין צריכת סויה לסרטן (6), בעוד שמחקרים שנעשו במערב, בדרי"כ לא מצאו קשר כלשהו. ההסברים האפשריים לכך:

1. פערים בצריכת סויה – רמת הצריכה הגבוהה ביותר במחקרים מערביים הינה פחותה בהרבה מרמת הצריכה הנמוכה ביותר במזרח אסיה – דבר המקשה על מחקרים תצפיתיים במערב להשוות בין הצריכה הגבוהה ביותר לנמוכה ביותר.
2. ישנה השערה שהאפקט המגן נובע בעיקר מחשיפה בגילאי הילדות – דפוס המאפיין בעיקר את התזונה האסייתית.
3. ייצור Equol (מטבוליט פעיל שהמיקרוביוטה ממירה מדיאדזין) מוגבר יותר באסייתיים לעומת מערביים: רק 25-35% מהאוכלוסייה המערבית מסוגלים לייצרו לעומת 40-60% באסייתיים (6).

## סרטן שד

סרטן שד הינו גורם התמותה השני אחרי סרטן ריאות בקרב נשים במערב (7). אוכלוסיית השורדות בארה"ב בשנת 2012 עמדה על 2.9 מיליון נשים, חלק מתוכן עדיין מתמודדות עם המחלה ועוברות טיפולים. חשיפה מוגברת לאסטרוגן לאורך החיים היא בין גורמי הסיכון לסרטן שד (למשל: הופעה מוקדמת של הוסת הראשונה, הפסקה מאוחרת של הוסת והריון ראשון בגיל מאוחר) (7). עלה חשש שצריכת סויה, על האיזופלאבונים (א') שבה, עלולה להוות מקור נוסף לחשיפה לאסטרוגן.



חלק ממחקרי IN VIVO מצאו שחשיפה לגניסטיאין מעודדת שגשוג רקמת שד סרטנית (8), לעומתם מחקרים אחרים מצאו שלגניסטיאין דווקא אפקט מדכא גידול (9). אי-עקביות זו בממצאי מחקרים במכרסמים היא למעשה הסיבה העיקרית למחלוקת בנוגע לצריכת סויה וסרטן השד, וזאת על אף שהרלוונטיות של מחקרי בע"ח באשר להשפעות הא' על האדם הינה מוטלת בספק (2, 10): קיימים הבדלים משמעותיים במטבוליזם של הא' בין בני אדם למכרסמים, לרבות: המרה מוגברת מדידזאין לאקוול ע"י מיקרוביום המכרסמים (11), ודהטוקסיפיקציה כבדית יעילה יותר בקרב בני אדם (12).

בנוסף לפעולות כמו השריית אפופטוזיס ועיכוב אנגיוגנזה, לא' מנגנון פעולה נוגד סרטן נוסף, בזכות היותם מווסתים בררנים של קולטני אסטרוגן – לא' זיקה מאוד נמוכה לקולטני האסטרוגן העיקרים המצויים בשד – קולטנים מסוג  $\alpha$ , להם נודעת השפעה מעודדת פרוליפרציה. לעומת זאת הם מסוגלים להקשר לקולטני אסטרוגן מסוג  $\beta$  שבשד – הידועים כמדכאי פרוליפרציה (13). סקירה שיטתית מ-2013 אשר כללה 23 מחקרים קליניים בנשים בריאות, מצאה שצריכת סויה לא השפיעה על רמות האסטרוגן בדם, ולא הביאה להשפעות דמויות אסטרוגן על רקמות מטרה לרבות: צפיפות שד (10).

### צריכת סויה וסיכון לסרטן שד

המצאות סרטן שד בקרב נשים אסייתיות נמוכה פי 4-7 מזו של נשים בארה"ב, אך בקרב מהגרות הסיכון להיארעות המחלה הולך ועולה במשך מספר דורות עד אשר משתווה לזה של נשים לבנות בארה"ב (14). מחקר מקרה ביקורת מ-1993 בקרב מהגרות בארה"ב (מקרים – 966, בקורת – 597) מצא שלנשים ממוצא אסייתי שנולדו במערב היה סיכון גבוה ב-60% לסרטן שד בהשוואה לנשים הנולדות בארצות מוצאן. בקרב אלה שנולדו במערב, הסיכוי היה גבוה ב-50% בקרב נשים שהורי הוריהן נולדו במערב גם כן (14). מטא אנליזה מ-2011 שכללה 8 מחקרי עוקבה ו-8 מחקרי מקרה בקורת מקוננים, עם מעקב של 2-10.6 שנים, מצאה קשר הפוך בין צריכת א' מסויה לבין סיכון לפתח סרטן שד, אך בנייתוח מרובד הקשר נמצא בקרב נשים אסייתיות ולא בנשים מערביות (6). מחקר עוקבה מ-2014 שנערך על 84,450 נשים ממחקר קוהורט מולטי אתני ('MEC') בארה"ב (נשים אפרו אמריקאיות, ילידות הוואי, יפניות אמריקאיות, לטיניות ולבנות) לא מצא קשר בין צריכת א' לבין הסיכון לפתח סרטן שד, אך בנייתוח מרובד – נמצא בקרב אסייתיות קשר הפוך וחלש (לא מובהק). יש לציין שמחקר מולטי אתני הוא בעל משמעות חשובה שכן הוא מתייחס לסיכון במגוון אוכלוסיות ומעלה את משמעות הממצאים בהיבט רחב (15). אחד ההסברים לקשר המגן בקרב אסייתיות הוא חשיפה לסויה בגילאי הגדילה: במחקר עוקבה שנערך בשנחאי בקרב 72,223 נשים נמצא קשר הפוך בין צריכת סויה בהווה ובתקופת ההתבגרות לבין סיכון לפתח סרטן שד בנשים פרה-מנופאוזליות, אך לא בנשים פוסט-מנופאוזליות (16). ובסקירה מ-2013, 5 מתוך 6 מחקרי מקרה בקורת מצאו שצריכת סויה גבוהה יותר בתקופת ההתבגרות ( $\geq 1$ – $\geq 4$  מנות בשבוע) בהשוואה לצריכה נמוכה יותר, הייתה קשורה לסיכוי מופחת להמצאות המחלה בבגרות (10).

הסקירה (10) כללה גם מחקרי עוקבה, ומצאה שצריכת מאכלי סויה מסורתיים (2-3 מנות ליום, המכילות כ-25-50 מ"ג א') קשורה בסיכון מופחת להיארעות סרטן שד (10).

עמדת אגודת הסרטן האמריקאית (ACS) היא שצריכת מזונות סויה מסורתיים כגון טופו, עשויה להוריד את הסיכון לחלות בסרטן השד. לא ברור אם הקשר המגן קיים גם עבור מזונות סויה מתועשים או תוספי א' (17).

### צריכת סויה בקרב חולות ושורדות סרטן שד

סקירה מ-2013 של מחקרי עוקבה מצאה שצריכת מאכלי סויה מסורתיים (2-3 מנות ליום, המכילות כ-25-50 מ"ג א') קשורה בסיכון מופחת להישנות ותמותה מסרטן שד. הסיכון נותר פחות גם בריבוד לסטאטוס הסרטן (+/- ER) או לתקופה פרה או פוסט מנופאוזלית (10).

מטא אנליזה מ-2011 של 4 מחקרי עוקבה ומשך מעקב 3.9-6.3 שנים, מצאה קשר הפוך בין צריכת סויה להישנות סרטן שד בקרב נשים פוסטמנופאוזליות (6). מחקר עוקבה בקרב 9,514 נשים בדק צריכת סויה לאחר אבחנה של סרטן שד על סמך נתונים משתי עוקבות מארה"ב ואחד מסין, ומצא שצריכת 10 מ"ג ומעלה של א' ליום, הייתה קשורה בירידה בהישנות סרטן שד בקרב נשים מארה"ב וסין גם יחד (18). לעומת זאת, מחקר עוקבה בקרב 3,842 נשים בארה"ב מתוך הקוהורט המולטי אתני (MEC) לא מצא קשר בין צריכת סויה לפני אבחנה בסרטן שד לבין תמותה מכל הסיבות ולתמותה מסרטן שד (19). מחקר קליני בדק השפעת תוסף חלבון סויה המכיל 103 מ"ג א' בנשים עם אבחנה של סרטן שד בשלבים ראשוניים (גיל ממוצע: 56). התוסף נלקח מרגע האבחנה ועד לניתוח: 7-30 ימים. לא נמצאה השפעה על התוצאים הראשיים: פרוליפרציה (Ki67) ואפופטוזיס (Cas3) של הגידול. אך נמצאה השפעה על התוצא המשני: 21 מתוך 202 גנים שנבדקו הראו שינויים בביטוי בהשוואה לקבוצת הפלסבו. בין היתר נצפה ביטוי יתר של הגן FGFR2 ושל שני גנים נוספים הקשורים לפרוליפרציה אך מנגנון פעולתם עדיין לא ידוע. יש לציין שלא בוצע תקנון להשוואות מרובות כמקובל, כך שיתכן וגם ממצאים אלו היו מקריים. בכל מקרה ההשלכות הקליניות של שינויים עדינים בביטוי גנים אינן ידועות. מגבלת מחקר נוספת היא מינון הא' הגבוה (כפי 2 מהמינון הנצרך בתזונה יפנית מסורתית) (20).

עמדת אגודת הסרטן האמריקאית (ACS) מ-2012 היא שצריכת סויה בקרב שורדות סרטן השד אינה מעלה סיכון להישנות הגידול או לתמותה, ויתכן שאף בעלת אפקט סינרגיסטי מועיל עם נטילת התרופה טמוקסיפן (21). לפי דו"ח קרן מחקר הסרטן העולמית (WCRF) מ-2014, צריכת סויה גבוהה יותר בקרב שורדות סרטן שד עשויה להפחית את הסיכון לתמותה כללית (22).

המכון האמריקאי לחקר סרטן (AICR) מתייחס לצריכה האופיינית לתזונה האסייתית בתור מודל לצריכת סויה מתונה: 1-2 מנות ביום של מזונות סויה מסורתיים.

מנה=כ-100 גרם טופו (כשליש חבילה); חצי כוס אדממה; כוס חלב סויה (מנה מכילה בממוצע – 7 גרם חלבון 25 מ"ג א') (3). ה-AICR וה-ACS (23) מציינים שגם צריכה של 3 מנות סויה ליום (מספקות עד כ-100 מ"ג א') הינה בטוחה ועשויה לספק יתרונות בריאותיים, לרבות עבור חולות ושורדות סרטן השד.

## סרטן רירית הרחם

היארעות סרטן רירית הרחם בארה"ב גדלה ב-2.4% בכל שנה בין השנים 2007 ל-2011, וההערכה לשנת 2015 הייתה שצפויים 54,870 מקרים חדשים. 82% מהנשים שתאובחנה עם סרטן רירית הרחם ישרדו 5 שנים ו-79% מהן ישרדו 10 שנים. סרטן רירית הרחם נפוץ יותר במדינות מפותחות, ומעורבים בו גורמי סיכון הורמונליים הדומים לאלה הקשורים בסרטן השד (24).

מטא אנליזה משנת 2009 שסקרה 7 מחקרי מקרה ביקורת ו-2 מחקרי עוקבה, מצאה קשר בין צריכת סויה לירידה בסיכון לסרטנים גניקולוגיים אנדוקריניים – סרטן רירית הרחם והשחלות (25). תוצאות דומות נמצאו גם בשני מחקרים מאוחרים יותר: מחקר הקוהורט המולטי אתני (MEC) שנערך בארה"ב עקב אחר 46,027 נשים פוסטמנופאוזליות, ומצא שצריכה גבוהה של איזופלאבונים (א') קשורה בסיכון מופחת לפתח סרטן רירית הרחם (26). ומחקר מקרה-ביקורת מ-2008 (1,199 חולות סרטן הרחם ו-1,212 בקורות) גם כן מצא קשר מגן לצריכת סויה. כמו-כן מצא שפולימורפיזם בגן Asp327 המקודד ל-SHBG (Sex hormone binding globulin) הינו בעל השפעה – הקשר המגן היה חזק יותר בקרב נשים פרהמנופאוזליות עם הגנוטיפ Asp/Asp לעומת נשים פרהמנופאוזליות בעלות הגנוטיפים Asp/Asn ו-Asn/Asn (27).

לעומת מחקרים אלה, מחקר עוקבה שנערך ביפן לא מצא קשר בין צריכת סויה וסיכון לפתח לסרטן רירית הרחם. במחקר השתמשו בנתונים מעשרה מרכזים רפואיים ועקבו אחר קרוב ל-50,000 נשים למשך 12 שנים בממוצע. על אף נקודות חוזק אלו, אחת ממגבלות המחקר הייתה מספר קטן של מקרי סרטן (דבר המשקף את היארעות המחלה בקרב נשים יפניות) (28). מחקר קליני מבוקר ואקראי משנת 2013 שנערך בקרב 224 נשים פוסטמנופאוזליות (גיל ממוצע: 60) השווה בין מתן 25 גרם חלבון סויה (שהכיל 154 מ"ג א'), לעומת פלסבו של 25 גרם חלבון חלב למשך 3 שנים. המחקר לא מצא השפעה על עובי רירית הרחם או על הסיכון לסרטן רירית הרחם (29).

עמדת אגודת הסרטן האמריקאית (ACS) היא שצריכת מזונות סויה מסורתיים כגון טופו, עשויה להוריד את הסיכון לחלות בסרטן רירית הרחם (17).

## סרטן הערמונית

בקרב גברים בארה"ב, סרטן הערמונית הינו הסרטן הנפוץ ביותר (למעט סרטן עור) וסיבת התמותה מסרטן השנייה בשכיחותה (30). שיעור המחלה גבוה משמעותית בקרב גברים במדינות המערב בהשוואה לאסייתיים, ומחקרים אפידמיולוגיים מצאו סיכון מוגבר משמעותית בקרב מהגרים סינים ויפנים בארה"ב אשר אימצו את התזונה המערבית, אך לא בקרב אלו ששמרו על התזונה המסורתית (31). אחד ההסברים שהועלו לממצאים אלו הוא צריכת הסויה הגבוהה המאפיינת את התזונה האסייתית.

מטא אנליזה שכללה 5 מחקרי עוקבה ו-8 מחקרי מקרה-ביקורת באוכלוסיות אסייתיות ומערביות מצאה קשר הפוך בין צריכת סויה לבין סיכון לפתח סרטן הערמונית. בניתוח לפי סוגי מוצרי סויה, נמצא שהקשר המגן ככל הנראה מיוחס לצריכת טופו (32). תוצאות דומות התקבלו במטא אנליזה

נוספת מאותה שנה אשר סקרה 5 מחקרי עוקבה ו-9 מחקרי מקרה ביקורת (הייתה חפיפה גבוהה בין שתי המטא אנליזות), ומצאה קשר הפוך בין צריכת סויה לסיכון לפתח סרטן הערמונית. בניתוח לפי מוצרי סויה לא מותססים לעומת מותססים (מיסו ונאטו), נמצא קשר הפוך עם צריכה של טופו וחלב סויה, אך לא עם צריכת מוצרי סויה מותססים (33). מטא אנליזה זו ניתחה גם צריכת איזופלאבונים (א') ב-2 מחקרי עוקבה ו-7 מחקרי מקרה ביקורת, ולא מצאה קשר בין צריכת א' לסיכון לסרטן הערמונית. יחד עם זאת בתת אנליזה לפי אוכלוסיות נמצא קשר הפוך באוכלוסיות אסייתיות, ולא באוכלוסיות מערביות. אחד ההסברים להבדל זה הוא כמות הא' הזניחה שנצרכה באוכלוסיות המערביות הללו (33).

עמדת אגודת הסרטן האמריקאית (ACS) היא שצריכת מזונות סויה מסורתיים כגון טופו, עשויה להוריד את הסיכון לחלות בסרטן הערמונית (17).

מטא אנליזה של מחקרים קליניים (34) ניתחה שני מחקרים שנעשו בקרב גברים בסיכון קליני לפתח סרטן הערמונית: מחקר אחד בקרב 158 גברים יפנים אשר בדק נטילת תוסף 60 מ"ג א' לעומת פלסבו במשך שנה (35), והשני בקרב 58 גברים אמריקאים אשר בדק צריכה בת חצי שנה של חלבון סויה שמכיל 108 מ"ג א' / חלבון סויה דל א' / חלבון חלב (36). ניתוח המחקרים מצא שצריכת סויה או תוסף א' הורידה את הסיכון לסרטן הערמונית, אך לא נמצאו הבדלים משמעותיים ברמות PSA (Prostate specific antigen) או הורמוני מין. מטא אנליזה זו ניתחה גם 6 מחקרים קליניים שבדקו צריכת תוסף א' / סויה בקרב חולי סרטן הערמונית באוכלוסיות מערביות. לא נמצאה השפעה על רמות PSA, SHBG, טסטוסטרון, טסטוסטרון חופשי, אסטרוגן ודיהידרוטסטוסטרון, אך הניתוח לקה במגבלות בשל הטרוגניות רבה במינונים של התוספים, גודל מדגם קטן ומשך מעקב קצר ברוב המחקרים (34). לא נמצאה השפעה גם במחקרים קליניים מאוחרים יותר: במחקר בקרב 86 חולים לפני כריתת ערמונית, לא נמצאה השפעה לתוסף א' (80 מ"ג) למשך שישה שבועות על: PSA, טסטוסטרון כללי, טסטוסטרון חופשי, אסטרוגן כללי, אסטרדיול או כולסטרול כללי (37). ובמחקר בקרב 159 גברים בסיכון מוגבר לסרטן הערמונית לאחר כריתה רדיקלית של הערמונית, לא נמצאה השפעה על הישנות המחלה לצריכת תוסף איזולט חלבון סויה (41 מ"ג א') למשך שנתיים (38).

## לסיכום:

בסויה מספר פיטוכימיקלים הידועים כאנטי סרטניים, מתוכם האיזופלאבונים (א') זוכים לתשומת הלב המחקרית הרבה ביותר, היות שסויה הינה המזון היחיד המספק אותם בכמות משמעותית מבחינה תזונתית. לא' זיקה מאוד נמוכה לקולטני האסטרוגן העיקרים המצויים בשד וברחם – קולטנים מסוג  $\alpha$ , להם נודעת השפעה מעודדת פרוליפרציה. לעומת זאת הם בעלי זיקה לקולטני אסטרוגן מסוג  $\beta$  – הידועים כמדכאי פרוליפרציה.

צריכת סויה אינה מעלה סיכון להיארעות, הישנות או תמותה מסרטן השד. לעומת זאת רוב המחקרים מצביעים על כך שהיא עשויה לסייע במניעה ובהפחתת סיכון לתמותה ולהישנות הגידול. קיימת השערה שהאפקט המגן נובע בעיקר מחשיפה בגילאי ההתבגרות והילדות. עמדת ה-ACS היא שצריכת

מזונות סויה מסורתיים עשויה להפחית את הסיכון לסרטן השד, ושצריכת סויה בקרב שורדות סרטן השד אינה מעלה סיכון להישנות הגידול או לתמותה, ויתכן שאף בעלת אפקט סינרגיסטי מועיל עם נטילת טמוקסיפן. עמדת ה-WCRF היא שצריכת סויה בקרב שורדות סרטן שד עשויה להפחית את הסיכון לתמותה כללית.

המכון האמריקאי לחקר סרטן (AICR) מתייחס לצריכה האופיינית לתזונה האסייתית בתור מודל לצריכת סויה מתונה: 1-2 מנות ביום של מזונות סויה מסורתיים.

מנה=כ-100 גרם טופו (כשליש חבילה); חצי כוס אדממה; כוס חלב סויה (מנה מכילה בממוצע – 7 גרם חלבון ו-25 מ"ג א'). ה-AICR וה-ACS מציינים שגם צריכה של 3 מנות סויה ליום (המספקות עד 100 מ"ג א') הינה בטוחה ועשויה לספק יתרונות בריאותיים, לרבות עבור חולות ושורדות סרטן השד.

רוב המחקרים התצפיתיים מצאו קשר הפוך בין צריכת סויה לבין סיכון לסרטן רירית הרוחם, אך דרושים מחקרי עוקבה ומחקרים קליניים נוספים לאישוש הממצאים.

צריכת סויה נמצאה במחקרים תצפיתיים כקשורה לירידה בסיכון לסרטן הערמונית. ממצא זה נתמך גם ע"י שני מחקרים קליניים שבדקו צריכת חלבון סויה או תוסף א' בקרב גברים המצויים בסיכון קליני לסרטן הערמונית. צריכת תוספי א' או סויה בקרב חולי סרטן הערמונית לא נמצאה כבעלת השפעה על PSA או הורמוני מין, ומחקר בקרב שורדים לא מצא ירידה בהישנות המחלה. דרושים מחקרים קליניים נוספים בעלי גודל מדגם גדול יותר ומשך מעקב ארוך יותר לאישוש הממצאים.

עמדת ה-ACS היא שצריכת מזונות סויה מסורתיים כגון טופו, עשויה להוריד את הסיכון לחלות בסרטן השד, הערמונית ורירית הרוחם, ויתכן שגם לסרטנים נוספים אחרים. לא ברור אם הקשר המגן קיים גם עבור מזונות סויה מתועשים, ואין מספיק ראיות התומכות בשימוש בתוספי איזופלאבונים להורדת סיכון לסרטן.

## מקורות:

1. Cancer Incidence in U.S. Immigrant Populations — Landmark Studies (accessed September 12, 2016). <http://seer.cancer.gov/archive/studies/surveillance/study5.html>
2. Messina M, Wu AH. Perspectives on the soy-breast cancer relation. *Am J Clin Nutr* 2009 ;89(5):1673S-9.
3. The American Institute for Cancer Research. Foods that Fight Cancer (accessed September 12, 2016). <http://www.aicr.org/foods-that-fight-cancer/soy.html>
4. Steiner C, Arnould S, Scalbert A, Manach C. Isoflavones and the prevention of breast and prostate cancer: new perspectives opened by nutrigenomics. *Br J Nutr*. 2008;99 E Suppl 1:ES78-108.
5. Pudenz M, Roth K, Gerhauser C. Impact of soy isoflavones on the epigenome in cancer prevention. *Nutrients*. 2014 15;6(10):4218-72.
6. Dong J-Y, Qin L-Q. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast cancer research and treatment* 2011;125(2):315-23.
7. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014 is a publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia.
8. Allred CD, Ju YH, Allred KF, Chang J, Helferich WG. Dietary genistin stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. *Carcinogenesis* 2001;22(10):1667-73.
9. Rajah TT, Du N, Drews N, Cohn R. Genistein in the presence of 17 $\beta$ -estradiol inhibits proliferation of ER $\beta$  breast cancer cells. *Pharmacology* 2009;84(2):68-73.

10. Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S, Kennedy D, Cooley K, Wong R, Sagar S et al. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013;28;8(11).
11. Gu L, House SE, Prior RL, Fang N, Ronis MJ, Clarkson TB, Wilson ME, Badger TM. Metabolic phenotype of isoflavones differ among female rats, pigs, monkeys, and women. *The Journal of nutrition* 2006;136(5):1215-21.
12. Setchell KD, Brown NM, Zhao X, Lindley SL, Heubi JE, King EC, Messina MJ. Soy isoflavone phase II metabolism differs between rodents and humans: implications for the effect on breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2011;94(5):1284-94.
13. Koehler KF, Helguero LA, Haldosén LA, Warner M, Gustafsson JA (2005) Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 26: 465-478.
14. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, Wu-Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Rosenthal JF, Hyer MB. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1819-1827.
15. Morimoto Y, Maskarinec G, Park S-Y, Ettienne R, Matsuno RK, Long C, Steffen AD, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L. Dietary isoflavone intake is not statistically significantly associated with breast cancer risk in the Multiethnic Cohort. *Br J Nutr* 2014;112(06):976-83.
16. Lee SA, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:1920-6..
17. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):30-67.
18. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, Flatt SW, Zheng Y, Zheng W, Pierce JP. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2012;96(1):123-32.
19. Conroy SM, Maskarinec G, Park S-Y, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. The effects of soy consumption before diagnosis on breast cancer survival: the Multiethnic Cohort Study. *Nutrition and cancer* 2013;65(4):527-37.
20. Shike M, Doane AS, Russo L, Cabal R, Reis-Filho JS, Gerald W, Cody H, Khanin R, Bromberg J, Norton L. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *Journal of the National Cancer Institute* 2014;106(9):dju189.
21. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, Bandera EV, Hamilton KK, Grant B, McCullough M. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: a cancer journal for clinicians* 2012;62(4):242-74.
22. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors. 2014
23. Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, McTiernan A, Rock CL, Thompson C, Gansler T. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA: a cancer journal for clinicians* 2006;56(6):323-53.
24. American cancer society, *Cancer Facts & Figures* 2015.
25. Myung SK, Ju W, Choi H, Kim S. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2009;116(13):1697-705.
26. Ollberding NJ, Lim U, Wilkens LR, Setiawan VW, Shvetsov YB, Henderson BE, Kolonel LN, Goodman MT. Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104(1):67-76.
27. Xu, Wang Hong, et al. "The Asp 327 Asn Polymorphism in the Sex Hormone-Binding Globulin Gene Modifies the Association of Soy Food and Tea Intake With Endometrial Cancer Risk." *Nutrition and cancer* 60.6 (2008): 736-743
28. Budhathoki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Soy food and isoflavone intake and endometrial cancer risk: the Japan Public Health Center-based prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2015;122(3):304-11.
29. Quaas AM, Kono N, Mack WJ, Hodis HN, Felix JC, Paulson RJ, Shoupe D. The effect of isoflavone soy protein supplementation on endometrial thickness, hyperplasia, and endometrial cancer risk in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20(8):840.



30. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(1):10-29.
31. Lin P-H, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC medicine* 2015;13(1):1.
32. Hwang YW, Kim SY, Jee S H, Kim YN, Nam CM. Soy food consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 2009;61(5), 598-606.
33. Yan L, Spitznagel EL. Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4), 1155-1163.
34. Van Die MD, Bone KM, Williams SG, Pirotta MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJU Int* 2014;113(5b), E119-E130..
35. Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S et al. Prostate Cancer Chemoprevention Study: an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen. *Cancer Sci* 2012; 103: 125–30
36. Hamilton-Reeves JM, Rebello SA, Thomas W, Kurzer MS, Slaton JW. Effects of soy protein isolate consumption on prostate cancer biomarkers in men with HGPIN, ASAP, and low-grade prostate cancer. *Nutr Cancer* 2008;60: 7–13
37. Hamilton-Reeves, J. M., Banerjee, S., Banerjee, S. K., Holzbeierlein, J. M., Thrasher, J. B., Kambhampati, S & Van Veldhuizen, P. Short-term soy isoflavone intervention in patients with localized prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PloS one* 2013: 8(7), e68331.
38. Bosland MC, Kato I, Zeleniuch-Jacquotte A, Schmoll J, Enk Rueter E, Melamed J, Kong MX, Macias V, Kadjacsy-Balla A, Lumey LH, Xie H et al. Effect of soy protein isolate supplementation on biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a randomized trial. *JAMA* 2013;310(2), 170-178.

למחלות לב וכלי דם משמעות אפידמית רחבה כלל עולמית, בהיותן גורם התמותה המוביל בעולם. סויה ומוצריה זכו לתשומת לב מחקרית מרובה עקב התפקיד שהם עשויים למלא בשיפור גורמי סיכון למחלות לב וכלי-דם. בשנת 1999 אישר ה-FDA טיעון בריאותי לפיו 25 גר' חלבון סויה שנצרך כחלק מתזונה דלת שומן רווי וכולסטרול, עשוי להפחית את הסיכון למחלות לב וכלי-דם ע"י הורדת רמות הכולסטרול בדם, טיעון שעודנו בתוקף (1). במהלך השנים גופים נוספים כגון ה-American Heart Association וה-UK Joint Health Claims יצאו בהצהרות דומות (2). עם זאת נושא זה עודו שנוי במחלוקת. כך למשל רשות המזון האירופית, ה-EFSA בנייר העמדה שהוציאה ב-2010, קבעה שאין מספיק ראיות לכך שחלבון סויה יכול לסייע בהורדת כולסטרול (3). במקביל קיימת מחלוקת בדבר השאלה האם גם לאיזופלבונים (א') השפעה מיטיבה בפני עצמם.

### מחקרים קליניים

מעל ל-100 מחקרים קליניים ו-10 מטא אנליזות נעשו בעשרות השנים האחרונות בנושא צריכה גבוהה של סויה או חלבון סויה או תוספי א' והשפעותיהם על פרופיל שומנים, לחץ דם או על תפקודי אנדותל. לאור כמות המחקרים הגדולה התמקדנו רק במטא אנליזות שנעשו בעשר השנים האחרונות.

### כרופיל שומנים בדם

מטא אנליזה מ-2006 שכללה 41 מחקרים מבוקרים ואקראיים מצאה קשר בין צריכת תוסף חלבון סויה (טווח המינון: 20-61 גר' /יום) לבין שיפור קל בפרופיל השומנים: ירידה של 5.26 מיליגרם לדציליטר (מ"ג/ד"ל) ב-Total Cholesterol (TC) ירידה של 4.25 מ"ג/ד"ל ב-Lipoprotein low density cholesterol (LDL-C) עליה של 0.77 מ"ג/ד"ל ב-Lipoprotein high density cholesterol (HDL-C) ירידה של 6.26 מ"ג/ד"ל ב-Triglycerides (TG)

ההשפעה על ה-TC וה-LDL הייתה מעט חזקה יותר בקרב בעלי רמות TC מתחת ל-240 מ"ג/ד"ל ו-LDL מתחת ל-160 מ"ג/ד"ל, וכן בקרב נשים לפני המנופאוזה בהשוואה לאלו שאחריה, ואילו ההשפעה על ה-HDL הייתה חזקה יותר בקרב בעלי רמות TC מעל 240 מ"ג/ד"ל (5).

בסקירה של 5 מחקרים שנערכו בקרב חולים עם היפרכולסטרולמיה ונמשכו 3-6 חודשים, צריכת א' בכמות של 15 מ"ג/יום או יותר בהשוואה לפלסבו, גרמה לירידה קלה ברמות TG – 8.28 מ"ג/ד"ל, אך לא השפיעה על רמות LDL, TC ו-HDL. החוקרים מציינים כי יש לפרש את הממצאים בזהירות, מפני שהמחקרים היו נתונים להטיות רבות, וכמו-כן כללו מספר נמוך של משתתפים (4).

מטא אנליזה מ-2015 בדקה את השפעת צריכת מוצרי סויה (חלבון סויה מתוספים וממזון, או תוספי א') על פרופיל השומנים. נכללו 35 מחקרים שארכו בין חודש עד שנה וכללו סה"כ 2,670 נבדקים, רובם נשים. צריכת מוצרי סויה נמצאה קשורה בירידה של: 4.83 מ"ג/ד"ל ב-LDL, 4.92 מ"ג/ד"ל



ב-TG ו-5.33 מ"ג/ד"ל ב-TC וכן בעליה של 1.4 מ"ג/ד"ל ב-HDL-C. בניתוח לפי תתי-קבוצות: הירידה ב-LDL הייתה גדולה יותר בקרב הסובלים מהיפרכולסטרולמיה בהשוואה לבריאים – 7.47 מ"ג/ד"ל לעומת 2.96 מ"ג/ד"ל.

כמו כן בתת-אנליזה שבדקה את השפעתם של מזונות סויה: פולי סויה שלמים, סויה קלויה וחלב סויה לעומת תוספי חלבון סויה, הראו ירידה גדולה יותר ב-LDL – 11.06 מ"ג/ד"ל לעומת 3.15 מ"ג/ד"ל. לא נמצאה השפעה לתוספי אי (2).

#### **מנגנונים משוערים להשפעת צריכת סויה על פרופיל השומנים (מרביתם נבדקו בבע"ח):**

- השפעה אנדוקרינית של חלבון הסויה על רמות הגלוקגון והאינסולין עקב הרכב חומצות האמינו שלו (למשל יחס גבוה בין ארגינין לליזין) (6,7).
- חלבון הסויה עשוי להוריד ביטוי גנטי של אנזימים הקשורים בסינתזה של חומצות שומן בכבד וכן להגביר פירוק של שומן בכבד (6,7).
- חלבון סויה נמצא כמגביר הפרשה של מיצי מרה במעי, ומפחית ספיגתם החוזרת (6,7).
- חלבון סויה עשוי להגביר ביטוי ופעילות של קולטנים ל-LDL. (6,7)
- חלבון סויה נמצא כמסייע בירידה במשקל ומסייע בתחושת שובע במחקרים בבעלי חיים ובבני אדם. ירידה במשקל ושמירה על משקל תקין עשויים לסייע לשמירה על פרופיל שומנים תקין (9,10).
- במחקרי מעבדה נמצא כי אי' עשויים להוות אגוניסטים לקולטני PPARs, המעורבים במטבוליזם של שומנים בכבד (11).
- מרבית מוצרי הסויה שנחקרו היו דלי סיבים, כך שאפקט הסיבים במחקרים הנדונים היה זניח (12).
- החלפת חלבון מהחי בחלבון מהצומח כגון סויה, עשויה לתרום להורדת רמות הכולסטרול בדם באופן עקיף עקב ירידה בצריכת שומן רווי וכולסטרול (13).

## **לחץ דם**

מטא אנליזה מ-2011 כללה 11 מחקרים שבדקו השפעת תוסף חלבון סויה המכיל אי' (20-50 ג' חלבון סויה ליום ו-65-153 מ"ג אי') על לחץ דם (ל"ד). משך המחקרים נע בין חודש לשנה. נצפתה ירידה של 2.5 מילמטר כספית (ממ"כ) מל"ד הסיסטולי ו-1.5 ממ"כ מל"ד הדיאסטולי בהשוואה לפלסבו. בניתוח לפי תתי-קבוצות, נמצא כי ההשפעה הייתה מובהקת רק בחמשת המחקרים שעסקו בסובלים מל"ד גבוה ולא בקרב בעלי ל"ד תקין, וכמו כן הירידה באוכלוסייה זו הייתה גדולה יותר: ירידה של 5.94 ממ"כ בל"ד סיסטולי, ו-3.35 ממ"כ בל"ד דיאסטולי.

החוקרים מציינים כי אפקט כזה באוכלוסייה בעלת ל"ד גבוה הוא בר השוואה לירידה המושגת בעזרת תרופות מסוג  $\beta$ -blockers העומדת על כ-5 ממ"כ לל"ד סיסטולי. המנגנון דרכו סויה וא' עשויים להוריד את לחץ הדם אינו ברור דיו. משוער שהוא קשור בשיפור תפקודי האנדותרל ויתכן שקשור ברגלוציה של Nitric Oxide (NO), גורם המופרש מהאנדותרל ומביא להרחבת כלי-דם (ראו פירוט בסעיף הבא) (14).

מאז מטא אנליזה זו, התפרסמה למיטב ידיעתנו מטא אנליזה אחת בלבד שבדקה סוגים שונים של אגוזים, וכללה שלושה מחקרים באנשים בריאים שעסקו בתיסוף של סויה קלויה – לא נמצא אפקט מובהק לצריכת מזון זה על ל"ד (15).

## תפקוד האנדותרל

הדרך המקובלת בעשרים השנים האחרונות להערכת תפקוד אנדותרל היא בבדיקת Flow-Mediated Dilatation (FMD). מדד זה מאפשר להעריך את הסיכון לתחלואה לבבית בצורה מהימנה, נמצא כי עליה של 1% ב-FMD קשורה בסיכון מופחת ב-8% עד 13% בהשוואה לקבוצה בעלת FMD נמוך יותר, עם זאת עדיין לא ברור הקשר בין לחץ דם לבין תפקוד האנדותרל (17,18). מטא אנליזה מ-2009 שכללה 9 מחקרים בדקה את ההשפעה של תוספי א' על תפקוד האנדותרל בקרב נשים פוסטמנופאזליות. נמצא בקרב נשים שה-FMD שלהן בתחילת הניסוי היה נמוך יחסית (<5.2%) חלה עליה של 2.22% במדד זה. לעומת זאת לא נמצאה השפעה בקרב נשים בעלות FMD גבוהה בתחילת הניסוי (19). מטא אנליזה מ-2012 שכללה 17 מחקרים שבדקו חשיפה לא' דרך תוספים או חלבון סויה, מצאה כי צריכת תוספי א' (טווח המינונים: 90-54 מ"ג) העלתה את ה-FMD ב-1.98% בעוד שצריכת חלבון סויה לא השפיעה על מדד זה באופן מובהק (20).

## המנגונים המשוערים להשפעת א' על מדד ה-FMD:

1. הא' יכולים להקשר ולשפועל קולטנים לאסטרוגן על גבי תאי האנדותרל. השפועל וכמו גם תהליכים נוספים שיתכן שמתווכים ע"י א' גורמים לשחרור NO (ככל הנראה דרך אקטיבציה של האנזים Nitric Oxide Synthase (20,21)).
  2. שיפור מדדי דלקת באמצעות (22):
    - א. עיכוב ביטוי Cell-adhesion molecules (CAMs) הקשורים למנגנון ההצמדות של מונוציטים לתאי האנדותרל – אחד השלבים הראשונים בהיווצרות הפלאק הטרשת.
    - ב. עיכוב האקטיבציה של מונוציטים.
    - ג. עיכוב ביטוי של ציטוקינים וכימוקינים באיזור בו החל התהליך הדלקתי באנדותרל, ובכך עיכוב נדידת תאי חיסון לאיזור.
- מרבית המחקרים שעסקו באפקטים אלו היו מחקרי In Vitro ומחקרים בבעלי חיים, כך שיש להתייחס להסברים אלו בזהירות (22).

## מחקרי תצפית – תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי-דם

קיימים מעט מחקרי תצפית ברמה גבוהה שעסקו בקשר בין צריכת סויה למחלות לב וכלי-דם, וממצאיהם אינם עקביים.

במטא אנליזה מ-2016 שכללה 6 מחקרי מקרה-ביקורת ו-5 מחקרי עוקבה, נמצא קשר בין צריכת סויה לירידה בסיכון למחלות לב ולשבץ במחקרי מקרה הביקורת, אך לא במחקרי העוקבה (23). למיטב ידיעתנו זו המטא אנליזה היחידה שנעשתה בעשורים האחרונים בתחום זה. עקב המחסור במטא אנליזות החלטנו לסקור כמה מהמחקרים הבולטים שנעשו בנושא.

## מחקרי עוקבה באוכלוסיות אסיטיות

מחקר שנערך בקרב 40,462 נשים וגברים יפנים בגילאי 40-59, במשך ממוצע של 12.5 שנים, מצא קשר הפוך בין צריכת סויה וסה"כ א' לבין סיכון לאוטם שריר הלב ולשבץ מוחי בקרב נשים (בייחוד בנשים פוסטמנופאוזליות). בנשים נמצא גם קשר בין צריכת א' לבין ירידה בסיכון לתמותה ממחלות לב איסכמיות. התוצאות בקרב גברים לא היו מובהקות (24).

מחקר שנערך בקרב 63,257 גברים ונשים סינים בגילאי 45-74, במשך מעקב ממוצע של 14.7 שנים, לא מצא קשר בין צריכת סויה לבין תמותה ממחלות לב. בניתוח לפי תתי-קבוצות, נמצא בקרב גברים קשר לסיכון מוגבר לתמותה ממחלות לב, אך רק כאשר נעשה מודל תקנון מורחב שכלל גם צריכת סיבים והרכב שומן. תקנון זה מבטל כמה מהיתרונות של הסויה ביחס למחלות לב, ויתכן שמדובר בממצא מקרי (25).

מחקר אחר עקב אחר 66,832 נשים בגילאי 40-70 בשנחאי במשך 10 שנים בממוצע, ומצא כי צריכה גבוהה של א' במזון הייתה קשורה בעליה בסיכון לשבץ איסכמי. יש להתייחס לתוצאות אלו בזהירות היות שהנשים בחמישון העליון של צריכת א' נבדלו במגוון פרמטרים ערפלנים מהחמישונים הנמוכים: הן נטו יותר לסבול מל"ד גבוה וסוכרת, אחוז נוטלות טיפול הורמונלי חלופי גבוה יותר, היו מבוגרות יותר, בעלות BMI גבוה יותר, בעלות השכלה והכנסה נמוכות יותר וצרכו יותר שומן רווי. התוצאות אמנם נותרו מובהקות גם לאחר תקנון, אך לא ניתן לנטרל באופן מוחלט את השפעות הערפלנים הרבים (Residual confounding) (26).

## מחקרי עוקבה באוכלוסיות מערביות

נעשו מעט מחקרים באוכלוסיות מערביות, ובהם לא נמצא קשר בין צריכת סויה או א', לבין ירידה בתחלואה או בתמותה ממחלות לב וכלי-דם (27-29). אחד ההסברים לכך הוא שצריכת א' באוכלוסייה מערבית הינה זניחה, ונמוכה משמעותית מזו שבמזרח אסיה: בסין ויפן – 10-40 מ"ג א' ליום, לעומת בארה"ב ואירופה – פחות מ-3 מ"ג א' ליום (26,30,31). כמו-כן, ייתכן שפרופיל גורמי הסיכון באוכלוסייה המערבית גדול יותר, כך שממסך על השפעותיה המגנות האפשריות של הסויה.

## לסיכום:

לחלבון סויה השפעה מטיבה על פרופיל שומני הדם, וכנראה שתתכן השפעה גדולה יותר בצריכת סויה כמזון שלם. מחקרים קליניים מצביעים על יעילות תוסף חלבון סויה המכיל א' בהורדת ל"ד בקרב בעלי ל"ד גבוה, ותוספי א' עשויים להשפיע לטובה על תפקוד האנדותרל.

לעומת זאת, מחקרים תצפיתיים לא העלו ממצאים עקביים באשר לקשר שבין צריכת סויה לבין הפחתת תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי-דם.

1. U.S. Food and Drug Administration. Health claims: Soy protein and risk of coronary heart disease. 1999;64:57699–733. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=101.82>
2. Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djoussé L. Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2015;114:831–43.
3. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to soy protein and reduction of blood cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of the Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2010;8:1–14.
4. Qin Y, Niu K, Zeng Y, Liu P, Yi L, Zhang T, Zhang QY, Zhu JD, Mi MT. Isoflavones for hypercholesterolaemia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD009518.
5. Reynolds K, Chin A, Lees KA, Nguyen A, Bujnowski D, He J. A Meta-Analysis of the Effect of Soy Protein Supplementation on Serum Lipids. *Am J Cardiol.* 2006 1;98(5):633-402006.
6. Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *J Nutr Biochem.* 2006;17:365–73.
7. Erdmann K, Cheung BWY, Schroder H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. *J Nutr Biochem.* 2008;19:643–54.
8. Velasquez MT, Bhathena SJ. Role of dietary soy protein in obesity. *Int J Med Sci.* 2007;4:72–82.
9. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2292–333.
10. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, O'Donnell CJ, Coady S, Robinson J, D'Agostino RB, Schwartz JS, Gibbons R, Shero ST, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;
11. Ricketts ML, Moore DD, Banz WJ, Mezei O, Shay NF. Molecular mechanisms of action of the soy isoflavones includes activation of promiscuous nuclear receptors. A review. *J Nutr Biochem.* 2005;16:321–30.
12. Erdman JW. Soy protein and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2000;24:19–26.
13. Lichtenstein AH. Recent Advances in Nutritional Science Soy Protein , Isoflavones and Cardiovascular Disease Risk. *Recent Adv Nutr Sci Soy.* 1998;2–5.
14. Liu XX, Li SH, Chen JZ, Sun K, Wang XJ, Wang XG, Hui RT. Effect of soy isoflavones on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:463–70.
15. Mohammadifard N, Salehi-Abargouei A, Salas-Salvad J, Guasch-Ferr M, Humphries K, Sarrafzadegan N. The effect of tree nut, peanut, and soy nut consumption on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:966–82.
16. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, De Carlo M, Gallino A, Landmesser U, Laurent S, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis.* 2015;241:507–32.
17. Quyyumi AA, Patel RS. Endothelial dysfunction and hypertension: Cause or effect? *Hypertension.* 2010;55:1092–4.
18. Shimbo D, Muntner P, Mann D, Viera AJ, Homma S, Polak JF, Barr RG, Herrington D, Shea S. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2010;55:1210–6.
19. Li SH, Liu XX, Bai YY, Wang XJ, Sun K, Chen JZ et al. Effect of oral isoflavone Supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:480e6.
20. Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J, Messina MJ. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function : A Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Elsevier Ltd; 2012;22:182–91.
21. Hall WL, Rimbach G, Williams CM. Isoflavones and endothelial function. *Nutr Res Rev.* 2005;18:130–44.
22. Nagarajan S. Mechanisms of anti-atherosclerotic functions of soy-based diets. *J Nutr Biochem.* 2010;21:255–60.

23. Lou D, Li Y, Yan G, Bu J, Wang H. Soy Consumption with Risk of Coronary Heart Disease and Stroke : A Meta-Analysis of Observational Studies. 2016;242–52.
24. 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.
25. 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. *J Nutr* . 2014;144:921–8.
26. Yu D, Shu XO, Li H, Yang G, Cai Q, Xiang YB, Ji BT, Franke AA, Gao YT, Zheng W, et al. Dietary isoflavones, urinary isoflavonoids, and risk of ischemic stroke in Women. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:680–6.
27. Van Der Schouw YT, Kreijkamp-Kaspers S, Peeters PHM, Keinan-Boker L, Rimm EB, Grobbee DE. Prospective study on usual dietary phytoestrogen intake and cardiovascular disease risk in Western women. *Circulation*. 2005;111:465–71.
28. McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, Jacques PF, Shah R, Dwyer JT. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr*. 2012;454–64.
29. Zamora-Ros R, Jimenez C, Cleries R, Agudo A, Sanchez M-J, Sanchez-Cantalejo E, Molina-Montes E, Navarro C, Chirlaque M-D, Maria Huerta J, et al. Dietary flavonoid and lignan intake and mortality in a Spanish cohort. *Epidemiology*. 2013;24:726–33.
30. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55:1–12.
31. De Kleijn MJ, Van der Schouw YT, Wilson PW, Adlercreutz H, Mazur W, Grobbee DE, Jacques PF. Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study. *J Nutr*. 2001;131:1826–32.

## מוצרי סויה – מאפיינים ושימושים:

### מוצרי הסויה המסורתיים:

קיימות שתי קבוצות עיקריות של מוצרי סויה מסורתיים:

1. מוצרים שאינם מותססים (Non-fermented):  
טופו; משקה סויה; פולי סויה יבשים; פולי סויה שאינם בשלים- אדממה; Soy nuts – פולי סויה קלויים; אוקרה (Soy-pulp); קמח סויה קלוי; Yuba (קרום של משקה סויה).
2. מוצרים שעברו תהליכי תסיסה (Fermented):  
טמפה; מיסו; רוטב סויה; נאטו.

### \* טופו TOFU

טופו מייצג מוצרים ממשפחת bean curd ומהווה מוצר פופולרי מבין מוצרי הסויה המסורתיים. משמש כמוצר בפני עצמו ואף כחומר מוצא למוצרים נוספים, כולל מוצרים מתובלנים ומעושנים. הטופו בעל צבע לבן ומרקמים שונים, החל מטופו רך וכלה בטופו קשה, בדומה לגבינות רגילות. ייצור מתחיל בהכנת חלב סויה. מרתיחים פולי סויה, אח"כ מקררים ל-70°C, מרחיקים את הקרום שנוצר מעל החלב ומוסיפים קואגולנט. קיימים סוגים שונים של קואגולנט, אשר קובעים את תכולת הסידן ו/או המגנזיום במוצר.

לאחר תהליך הגיבון המים מורחקים והגבן עובר דחיסה עד לקבלת גוש דמוי גבינה. הגוש נשטף במים קרים זורמים למשך כמה שעות במטרה לקרר ולשטוף את שאריות הקואגולנט. הגוש נחתך למידה הרצויה (לרוב במשקל 300 גרם), נארז ומשווק.

### \* משקה סויה

מוכר גם כחלב סויה. המיצוי המימי של פולי הסויה, אמולסיה בצבע אוף-ווייט המכילה את החלבונים והפחמימות המסיסים ואת השמן של הסויה.

בישראל מבחינים בין 2 סוגים עיקריים של משקאות סויה:

- משקאות סויה ללא תוספת חומרי עיבוד שונים, סוכר ומלח.
- משקאות סויה המתוספים בסוכר, בחומרי עיבוד, ולרוב יתוספו גם בסידן וויטמינים כך שיהיו דומים לחלב פרה. התיסוף הנפוץ ביותר הוא בסידן כך שכמותו תגיע לרוב ל-120 מ"ג ל-100 מ"ל בדומה לחלב פרה.

ב-2 סוגי משקאות אלו תכולת החלבון תהיה דומה ותעמוד על כ-3.3 גר' חלבון ל-100 מ"ל.

## \* טמפה – TEMPEH

מוצר סויה שעבר תסיסה, ומקורו באינדונזיה. מכיל פולי סויה שלמים מקולפים ומבושלים שעברו תסיסה ע"י עובש בשם ריזופוס *Rhizopus*. המוצר הוא גוש מוצק ולח בעל טעם עדין. בייצור התעשייתי משמרים אותו ע"י ייבוש והקפאה. בתהליך מסורתי, משרים פולי סויה במים, מקלפים ומבשלים במים רותחים למשך שעה. לאחר סינון מייבשים את הפולים באוויר. טמפה מהיום הקודם משמש כסטרטר (מחמצת) לייצור טמפה חדש. מערבבים את פולי הסויה עם הסטרטר, עוטפים בעלי בננה ומניחים לתסוס למשך יום-יומיים. העובש גדל במהירות עד לכיסוי מלא של המסה.

## \* מיסו – MISO

מחית סויה שעברה תהליך של תסיסה. משמש כתיבול למטרות רבות, וכתרכיז מרק להכנה מהירה. חומרי המוצא לייצור: פולי סויה, אורז (או שעורה), מלח ומים. העובש גדל על האורז ובתהליך מוסף מלח בכדי לעודד גדילה נוספת של העובשים. ה-KOJI המלוח מעורבב יחד עם מחית העשויה מפולי סויה מבושלים ומים על מנת להוריד את תכולת המוצקים ל 50%-52%.

המסה מודבקת עם חיידקי חומצה לקטית עמידים למלח ושמרים, ומועברת לתהליך של תסיסה במיכל סגור תחת לחץ ב-30°C למשך שבועיים עד 6 חודשים. במהלך זמן זה, המחית המוצקה למחצה מועברת ממיכל התסיסה למיכל אחר ומעורבבת על-מנת להאיץ את התסיסה. כאשר המחית בשלה (תלוי בסוג המיסו) מערבבים, מפסטרים ואורזים. בנוזאט ו/או סורבט מוספים לעיתים כחומרים משמרים.

מיוצרים מספר סוגים של מיסו שההבדל ביניהם תלוי בריכוז המלח ורמת הבשלות: mild-miso הוא בעל צבע בהיר, בעוד שהסוגים הבשלים יותר הם בצבע חום-אדום. השומן הוא רכיב חשוב במיסו, ולכן משתמשים בפולי סויה שלמים ולא בקמח סויה נטול שומן. סוגים של מיסו חריף יתובלו בפלפל חריף – מוצר המיוצר בדרך כלל בקוריאה.

מיסו מיובש ומוקפא מיוצר ביפן ובארה"ב ומשמש כרכיב במרקם להכנה מהירה או כתבלין.

בדרך כלל מיסו מכיל 50%-60 מוצקים, 10%-14 חלבון, 6%-3 שומן, 8%-14 מלח, 3% סיבים. סוג מיוחד של מיסו המיוצר מפולי סויה ומלח בלבד בעל צבע שחור ותכולת חלבון גבוהה שמגיעה למעלה מ-19%.

## מוצרי סויה מעובדים:

### \* מעדני סויה

מעדן סויה הוא מאכל במרקם קרמי, דמוי יוגורט או מעדן חלב, העשוי ממשקה הסויה בתוספת סוכר וחומרי טעם וריח. מרקמו מתקבל ע"י חומרים מקרישים כמו עמילנים שונים ומייצבים כמו פקטין, קרגינין, גואר-גם וכד'. יתכן ויותסס ע"י חיידקים פרוביוטים או יתוסף בהם. יכיל כמויות משתנות של חלבון (4-3 גר' חלבון ל-100 גר') וכמויות משתנות של סוכר מוסף. בחו"ל ניתן למצוא מעדנים אלו בטעם טבעי ללא תוספת סוכר.

#### **Extrusion textured soybean protein – TVP \***

משווק כתחליף בשר (Meat analogs). מיוצר מקמח נטול שומן עם אחוזי לחות משתנים. מעובד ע"י אקסטרוזיה (שיחול) תחת תנאי לחץ וטמפרטורה גבוהים, בסופה מתקבלים נתחים בעלי צורות וגדלים שונים. לאחר שיחזור עם מים המוצר מקבל מרקם אלסטי וסיבי הדומה למרקם של בשר. TVP בעל אחוזי חלבון גבוהים יותר מיוצר ע"י אקסטרוזיה של תרכיזי חלבון.

#### **Soybean protein concentrate – SPC \***

תרכיז חלבון סויה. מכיל כ-70% חלבון. היישום העיקרי של תרכיזי החלבון הוא בתעשיית הבשר. הם משמשים גם בתעשיית העופות והדגים ומוצריהם כגון: פטה, נקניקיות, אצבעות דגים וכו', לצורך הגברת קשירת המים והשומנים.

#### **Soybean protein isolate – SPI \***

איזולט של חלבון סויה. מכיל למעלה מ-90% חלבון – מוצר סויה זה הוא בעל תכולת החלבון הגבוהה ביותר. משתמשים בו כבסיס לתמ"ל צמחי.



מוצרי סויה – ערכים תזונתיים ל-100 גרם (הנתונים עדכניים לינואר 2017)

המוצר	אנרגיה (קק"ל)	חלבון (גר')	שומן (גר')	פחמימות (גר')	סידן (מ"ג)	ברזל (מ"ג)	ויטמין B12 (מק"ג)	ויטמין D (מק"ג)
סויה, פולים מבושלים	172	16.5	9	4	102	5.1		
אדממה	132	12	4.3	8.5	63	2.3		
טופו	140	15	8	2	400-86	1.6		
טמפה	199	19.5	9	10	142	10.0		
שבבי / פתיתי סויה	86	17	0.3	4	100	3.0		
משקה סויה, תנובה	46	3.3	1.6	4	120	0.3	0.4	0.75
משקה סויה במתיקות מופחתת, תנובה	38	3.3	1.4	2.5	120	0.3	0.4	0.75
משקה סויה, אלפרו	39	3	1.8	2.5	120	0.3	0.38	0.75
משקה סויה, ללא סוכר, אלפרו	35	3.7	2.2	0.1	13	0.3		
מעדן סויה במתיקות מעודנת, תנובה	55	4	1.8	5	145	0.3		1.3
מעדן סויה, תות/ אפרסק, תנובה	78	3.3	1.6	12	120	0.3		1.25
מעדן סויה, וניל/ שוקולד, אלפרו	85	3.2	1.9	13.6	120	0.3	0.38	0.75
שמנת לבישול על בסיס סויה, אלפרו	62	2	4.7	2.5	11			
צהובה מהטבע, טבע דלי *	239	3	15.5	21.8	540			
ממרח טופו בטעם גבינה, טופו יפני *	166	3.3	15	6.9				
קרם סויה קלאסי, קטיפה לבנה, זן *	175	1.1	10	20				
ממרח על בסיס סויה, בסגנון שמנת, טופוטי *	167	2.1	14	8				
ממרח על בסיס סויה, בסגנון גבינה, טופוטי *	281	2.5	25	11.3				
ממרח טבעוני, וגה *	286	6	28	1.3				

הערות:

– **משקאות סויה מועשרים** מקבילים לחלב מן החי מבחינת תכולת החלבון והסידן שבהם (וברוב המקרים גם תכולת הויטמין B12). זאת בניגוד ליתר המשקאות הצמחיים (כמו: שקדים, אורז ושבולת שועל) שאינם מהווים מקור לחלבון.

\* **תחליפי גבינה על בסיס סויה** בהשוואה לגבינות מהחי הינם דלים בחלבון ולרוב עתירי שומן, וכמו כן עברו עיבוד אינטנסיבי (מזון אולטרה מעובד). הם מכילים יותר חלבון בהשוואה לתחליפי גבינה שלא על בסיס סויה (המכילים לרוב כמות חלבון אפסית).

## תכולת איזופלאבונים במוצרי סויה:

מזון	כמות	איזופלאבונים (מ"ג)
סויה, פולים מבושלים	חצי כוס	47
אדממה	חצי כוס	28
טופו	חצי כוס (כשליש חבילה)	30
משקה סויה	כוס (240 מ"ל)	23*
גבינת סויה	30 גרם	8.8*

\* משתנה בהתאם למותג

הנתונים לקוחים מתוך :

Health Effects of Soy .The Vegetarian Nutrition Dietetics Practice Group of the Academy of Nutrition and Dietetics:  
Available at: <https://vegetariannutrition.net/docs/Health-Effects-of-Soy-Vegetarian-Nutrition.pdf>

## תוספי איזופלאבונים המשווקים בארץ (הנתונים עדכניים לינואר 2017)

שם המוצר	חברה	תכולת איזופלאבונים
סופר איזופלאבון סויה	סולגאר	38 מ"ג
איזופלאבון סויה	Nutri Care	40 מ"ג
מגנוליה	אלטמן	50 מ"ג (בתוספת מגנזיום)