

סקר שגרתני של רמות ויטמין D בכל הילדים בישראל - עדיין אינו מומלץ.
עמדת האיגוד הישראלי לרפואת ילדים.
פרופ' פרנסיס מימוני, דר' דני מירון, פרופ' רענן שמיר.

רקע:

באחרונה פורסמו נתונים המעידים על רמות ויטמין D נמוכות אצל ילדים בישראל. מידע זה עורר דיון נרחב בקרב אוכלוסיית רופאי הילדים בקשר לצורך לבצע שגרתית בדיקות של רמת הוויטמין בילדים בישראל. בחלק ממרפאות הילדים הוחל אף בבדיקת רמות הוויטמין בילדים גם ללא סימני חסר. האיגוד הישראלי לרפואת ילדים החליט לתת דעתו על נושא זה.

לצורך הדיון, נערך חיפוש ב-Medline תוך שימוש במילות-מפתח "vitamin D status, vitamin D measurements of vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D excess". החיפוש הוגבל ל-"guidelines" ו-"reviews" ותקופת הזמן שהוגדרה לחיפוש הייתה משנת 1990 ועד דצמבר 2009.

לא נמצאו בחיפוש שום הנחיות מטעם גופי בריאות רשמיים או מאיגודים או ארגונים מקצועיים (כמו למשל, האיגוד האמריקאי לרפואת ילדים, או הקולג' האמריקאי לתזונה) הממליצות על ביצוע סקר שגרתני בילדים על מנת לגלות חסר או עודף של ויטמין D. להעדר הנחיות לסריקת אוכלוסייה מספר גורמים:

1. סוג הבדיקה המומלצת? :

אין ויכוח על כך שהמדד הטוב ביותר וזה המשקף בצורה האמינה ביותר את משק הוויטמין היא רמת ה-25-OH-cholecalciferol (25 (OH) D) בסרום. ל-25 (OH) D יש זמן מחצית חיים ארוך יחסית של כשבועיים ורמתו מהווה ביטוי משוקלל לייצור הוויטמין הפעיל בעור ולכמות הוויטמין שנספגת במעיים ממזון ומתוספות [1,2]. יחד עם זאת, רמות ה-25 (OH) D בסרום אינן מעידות בהכרח על כמות הוויטמין הנאגרת ברקמות. רמות ההורמון 1,25(OH)2D מאידך אינן מייצגות בצורה אמינה את משק הוויטמין D בגוף בשל זמן מחצית החיים הקצר שלו (15 שעות) ומכיוון שרמותיו תלויות בגורמים מוסתים כמו רמות ההורמון בלוטת הפאראטירואיד ורמות הסידן והזרחן [2]. אופייני שרמות 1,25(OH)2D אינן יורדות בסרום עד שהחוסר בוויטמין D הוא משמעותי וממושך מאד [3,4].

הבעיה העיקרית כיום היא שבדיקה אמינה וסטנדרטית של 25 (OH) D עדין אינה בנמצא במעבדות הקליניות. Hollis, מהמומחים המובילים בתחום מדידת רמת וויטמין D בארה"ב, סיכם את המצב בשנת 2008 בצורה הבאה: "בדיקת-רמות 25 (OH) D בשל שימוש קליני עלתה בצורה אקספוננציאלית בחמש השנים האחרונות. לכן, הגיע הזמן לבדוק את הסיבות לעלייה זאת וגם את שיטות המדידה השונות. בעבר בדיקות רמות הוויטמין בדם בוצעו ע"י מעבדות קליניות בשיטות של direct automated chemiluminescent platform analysis או highthroughput LC/MS procedures. השיטות הללו שונות ומשתנות ולעיתים קרובות אין התאמה בתוצאותיהן. לכן, יש הכרח להגיע לסטנדרטיזציה של השיטות ולהגדרת התחום נורמאלי של רמות 25(OH)D בדם" [5].

עמדה דומה נקט ה - - National Institutes of Health Office of Dietary Supplements – בארצות הברית בנייר עמדה שפורסם בחודש נובמבר 2009. בנייר עמדה זה נטען כי קיימת שונות משמעותית בין השיטות השונות ובין המעבדות המבצעות את המדידות [7-9]. לעיתים קרובות אין התאמה בין הרמה האמיתית של 25(OH)D בדגימת-דם לרמה הנמצאת במעבדה הקלינית שעלולה להיות אף מדווחת כגבוהה או נמוכה מהנורמה כתלות בשיטה או במעבדה שבה מבוצעת הבדיקה הנבדקת [6-10]. בהקשר זה חשוב לציין כי בשנת 2009, ה- National Institute of Standards and Technology (NIST) יצר כלי סטנדרטי לחישוב רמות ה- 25(OH)D המאפשר מתאם בין מעבדה למעבדה [11]. ניתן לרכוש את הסטנדרט הזה (standard reference material SRM 972) מה- NIST באתר: https://www-s.nist.gov/srmors/view_detail.cfm?srm=972.

2. חוסר אחידות דעים ביחס לרמות התקינות של 25(OH) D בדם.

קיים ויכוח משמעותי ביחס לרמות ה- 25(OH)D המבטאות חסר בוויטמין D. באופן היסטורי רמות תקינות של 25(OH)D מוגדרות ע"י שימוש בהתפלגות "גאוסית" של הרמות בדם ובניית-תחום ערכים תקינים המוגדר כממוצע \pm שתי סטיות תקן ומכאן נגזרו הערכים המגדירים חסר. שיטה זאת זוכה לביקורת רבה מכיוון שלעיתים קרובות התחום ה"נורמאלי" הוגדר על בסיס דגימות שהתקבלו מבני-אדם עם חשיפה לא ידועה או אפילו גבולית או לא מספקת לשמש, ו/או ושצריכת-וויטמין D שלהם באמצעות המזון לא הייתה ידועה ו/או שהיו ללא כל סימן של חסר בוויטמין [5]. בנוסף לכך שיטה זו אינה מביאה בחשבון גם גורמים כמו גזע, גיל, סגנון חיים, שימוש או לא במשחות הגנה כנגד קרינת השמש, קו רוחב גיאוגרפי ועוד.

בשל המגבלות הללו החלו חוקרים להגדיר חוסר בוויטמין D בעזרת סמנים ביולוגיים שונים הכוללים את רמת הורמון הפאראטירואיד, סמנים של ספיגת-סידן ומדידות צפיפות עצם ועוד [12]. גם סמנים שאינם קשורים למשק הסידן נחקרו ובהם: עמידות לאינסולין ותפקוד תאי-בטא בלב לב [5, 12]. גם לסמנים אילו נמצאו מגבלות, לדוגמא, במצבים של כמות מספקת בכלכלה של וויטמין D סידן וזרחן הפרשת הורמון PTH אמורה להיות מזוכאת בצורה מירבית. למרות זאת, רמות נמוכות של הורמון הפאראטירואיד בדם נמצאו גם בבני-אדם עם רמות 25(OH)D- בתחום הנורמה [13].

בהקשר לכך, ה-NIH בנייר העמדה שלו [6] מצהיר כי רמת 25(OH)D מתחת ל- 15 ng/mL היא בד"כ נמוכה מידי, ורמות מעל 15 ng/mL הן המומלצות. רמות גבוהות יותר (אפילו מעל 30 ng/mL) מומלצות ע"י מומחים שונים כרצויות לבריאות כללית ולמניעת-מחלות [14] אך לא קיים מספיק מידע כדי לתמוך בכך [15]. לרמות 25(OH)D מעל 200 ng/mL יש פוטנציאל לרעילות.

נייר העמדה של ה-NIH מציג את ההגדרות הבאות לתחומי הערכים בדם של 25(OH)D:

רמות 25(OH)D בבריאות ובמצבים שונים*:

ng/mL**	nmol/L**	מצב
<10-11	<25-27.5	חוסר וויטמין D העלול לגרום לרככת בילדים ולאוסטאומלציה במבוגרים [1,15]
<10-15	<25-37.5	בד"כ לא מספיק לבריאות העצם ולבריאות כללית בבני-אדם [1,15]
≥15	≥37.5	בד"כ מספיק לבריאות העצם ולבריאות כללית [1]
Consistently >200	Consistently >500	רמות עם פוטנציאל לרעילות עלולות לגרום להיפרקאלצמיה ולהיפרפוספטמיה. במודל היה רמות מתחת ל- 400 ng/mL לא היו רעילות [2,16]

* ריכוזים של 25(OH)D מדווחים גם ב- ng/mL וגם ב- nmol/L
** 1 ng/mL=2.5 nmol/L

נייר העמדה הנוכחי של ה-NIH עוסק בסריקת אוכלוסייה לאיתור חסר וויטמין D ואינו עוסק בתוספת וויטמין D לאוכלוסיה, נושא שנידון בהרחבה בספרות (17). למרות עדויות שלתוספת וויטמין D לכלל האוכלוסייה, יכולות להיות השפעות מיטיבות רבות על משק העצם, חילוף החומרים ועל המערכת החיסונית, הוכחות אלו אינן חותכות ולא הביאו בשלב זה לשינוי ההנחיות בעולם. לכך יש חשיבות גם בקביעת רמות תקינות, משום שאין מידע בספרות הקושר תוספת וויטמין D ברמות "גבוליות" ושיפור מדדי בריאות בילדים.

בשל השאלות הפתוחות הרבות, יש להתייחס בשלב זה להגדרות של ה-NIH בערבון מוגבל הן משום שאין אחידות דעים לגבי מהי רמה נמוכה (יש חוקרים הטוענים שרמות הנורמה הן נמוכות מידי ואינן משקפות את "פוטנציאל שיפור הבריאות" של רמות גבוהות יותר) והן בשל חוסר הסטנדרטיזציה בין המעבדות השונות בעולם.

מסקנות והמלצות:

1. אנו ממליצים בחום לשרותי הבריאות שלא עשו זאת לאמץ את שימוש בסטנדרט שפותח ע"י ה-NSIT בהקדם. שימוש בסטנדרט זה יועיל בהקטנת פערים בין המעבדות השונות [11].
2. אין הצדקה לביצוע דגימות דם שגרתיות למדידת רמת 25(OH)D בילדים.
3. מדידת-25(OH)D בדם ההיקפי היא המדידה המועדפת בבירור משק וויטמין D.
4. ניתן לשקול את מדידת-25(OH)D בילדים הבאים:
 - א) ילדים סימפטומטיים (סימני-רככת, עיוותי-עצמות, שברים פתולוגיים וכו').
 - ב) ילדים אסימפטומטיים השייכים לקבוצת-סיכון ידועה לחוסר וויטמין D, כגון: ילדים עם הפרעה כבדית או כלייתית כרונית, תת-ספיגה (בעיקר של שומנים), תת-תזונה משמעותית או תזונה יוצאת דופן, סגנון חיים הממעיט בחשיפה לשמש.
5. עם קבלת תשובות של 25(OH) D, ניתן להשתמש בטבלה למעלה ע"פ הנחיות של נייר העבודה של ה-NIH. ניתן להשתמש במספרים הללו כהערכה גסה, ותמיד כדאי להשוות את המספרים עם המצב הקליני וגורמי-הסיכון הספציפיים של המטופל.

1. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
2. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582S-6S.
3. Cranney C, Horsely T, O'Donnell S, Weiler H, Ooi D, Atkinson S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D. Evidence Report/Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication No. 07-E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
1. Hollis BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):515-6.
2. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements: Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. Nov 2009, <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind.asp>
7. Carter GD. 25-hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. *Clin Chem* 2009;55:1300-02 .
8. Hollis BW. Editorial: the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3149-3151 .
9. Lemmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006;52:1120-26.
10. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3152-57.
11. National Institute of Standards and Technology. NIST releases vitamin D standard reference material, 2009. http://www.nist.gov/public_affairs/techbeat/tb2009_0714.htm#vitamin
12. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1997S-2008S. Epub 2009 Apr 29.
13. Kratz A, Sluss P, Lewandrowski KB. Normal serum vitamin D levels (reply). *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):515-6
14. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.
15. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Update on Vitamin D. Position Statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition. London: The Stationery Office, Limited, 2007.
16. Shepard RM, DeLuca HF. Plasma concentrations of vitamin D₃ and its metabolites in the rat as influenced by vitamin D₃ or 245-hydroxyvitamin D₃ intakes. *Arch Biochem Biophys* 1980;202:43-53.
17. Mimouni F, Shamir R. Vitamin D requirements in the first year of life. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:287-92.