

רופאי משפחה, אנדוקרינולוגים, אורתופדים, רופאי נשים, רופאים גריאטרים, תזונאים, עמיתים יקרים, הוועד המנהל של עמותת עילא, העמותה הישראלית לאוסטאופורוזיס ומחלות עצם, שמח לבשר לכם על יוזמה חדשה: דיוור ניוז לטר - דף מידע, שיציג בפני אנשי המקצוע המובילים חידושים והמלצות בתחום הטיפול והמניעה של מחלת האוסטאופורוזיס. בניוז לטר הראשון שלפניכם - דיווח מההרצאות המעניינות שהיו WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS שאורגן ע"י ESCEO IOF הכנס השנתי של הארגון הבינלאומי לאוסטאופורוזיס, שהתקיים לאחרונה במילאנו. נשמח לקבל מכם משוב על היוזמה החדשה.

פרופ' אורי ליברמן, יו"ר עמותת עילא העמותה הישראלית לאוסטאופורוזיס ומחלות עצם.

## יעילות ובטיחות של תוספי סידן וויטמין D, סיכום מהכנס השנתי ד"ר איריס ורד

נמצא כי שילוב של סידן עם ויטמין D הפחית סיכון לשברי ירך ב-22%, בעוד שויטמין D לבדו לא הועיל. במטה-אנליזה של 17 מחקרים מבוקרים (Tang B, 2007) נמצא כי תוספי סידן, או סידן עם ויטמין D הפחיתו ב-12% את הסיכון לכל סוגי השברים האוסטאופורוטיים. מחקר DIPART שפורסם ב-2010 בחן נתונים על 68,517 משתתפים מ-7 מחקרים מבוקרים מצא כי שילוב סידן עם ויטמין D הפחית שברי ירך ב-26%, ואת כל סוגי השברים ב-8%. בעוד שויטמין D לבדו לא הועיל במניעת שברים. במחקר ה-Women's Health Initiative נמצא כי השפעת תוספי סידן וויטמין D להגנה מפני שברים מתמשכת גם לאחר הפסקת התוספים. התוצאות הראשונות ממחקר זה שפורסמו ב-2006 הראו הפחתה של 29% בסיכון לשברי ירך בנשים שהקיפו על נטילת התוספים במשך 7 שנות המחקר. כ-5 שנים לאחר הפסקת המחקר הפעיל נמצא שכוחות נמוכה יותר ב-13% של שברים בחוליות בקרב הנשים שנטלו סידן וויטמין D בעת המחקר (Cauley JA, 2013). באנליזת Cochran ב-2014, נמצא על פי 53 מחקרים, עם 91,791 גברים ונשים כי ויטמין D לבדו אינו צפוי להפחית סיכון לשברים במידה משמעותית, בעוד שהשילוב עם סידן מפחית ב-16% סיכון לשברי ירך. טיפול בויטמין D נמצא מקטין סיכון לנפילות בחלק מהמחקרים, אך לפי מטה - אנליזה של מחקרים שכללו 45,782 משתתפים. (Hassan M, 2014) יש תועלת ברורה יותר במניעת נפילות לטיפול משולב עם סידן, עם הפחתת הסיכון ב-17%. לסיכום: מכל הנתונים הקיימים נראה כי אין הוכחות עקביות לתועלת ממתן סידן או ויטמין D לחוד, אך לטיפול משולב של שני התוספים יש תועלת מוכחת, צנועה אך משמעותית, במניעת שברים, שימור מסת עצם ומניעת נפילות. פרופ' Rene Rizzoli מג'נבה דן בסוגיות של בטיחות הטיפול בסידן וויטמין D בשנים האחרונות התחוללה סערה תקשורתית עקב מחקרים שדיווחו על קשר בין תוספי סידן לבין תחלואה קרדיו-ואסקולרית ומחלות צרברו-ואסקולריות. במחקר מבוקר, The Auckland Calcium study, על 1471 נשים

צריכה מספקת של סידן חיונית לבניית השלד בשנות הצמיחה ותחזוקתו במהלך החיים. השלד הוא רכיב מרכזי במערכת ההומיאוסטטית של הסידן בגוף, ביחד עם מערכת העיכול, הכליה, וויטמין D והורמונים שונים, שהעיקרי בהם הוא הורמון הפרתירואיד. מערכת זו מכוונת לשמור על רמה יציבה של סידן בנוזל החוץ-תאי, וכך: במצבים בהם יש חשש לירידה באספקת הסידן בגלל צריכה ירודה בתזונה או הפרעה בספיגתו ממערכת העיכול ייגרם פרוק עצם מוגבר בכדי לספק סידן לנוזל החוץ תאי. במצבים קיצוניים של אספקת סידן לקויה, יואט תהליך השקעת המינרלים בעצם עד כדי רככת. השלמת הקצובה היומית של סידן נחשבת על כן חלק בלתי נפרד מהטיפול במחלת האוסטאופורוזיס או מניעתה. מוצרי חלב נחשבים למקור משובח לסידן, הן עקב תכולת הסידן ביחס ל"מחיר הקלורי" שלהם, והן עקב היעילות הגבוהה של ספיגת הסידן בהשוואה לספיגתו ממקורות צמחיים. עם זאת הועלו בשנים האחרונות ספקות לגבי התועלת והבטיחות של צריכת מוצרי חלב בכלל וסידן בפרט.

כנס השנתי של ה-International Osteoporosis Foundation שנערך במרץ 2015 הוקדש דיון מעמיק לסוגיה זו. פרופ' Cyrus Cooper מאוקספורד סקר את התועלת מתוספי סידן וויטמין D למניעת שברים. אוסטאופורוזיס היא מחלה שכיחה מאד באוכלוסיה מעל גיל 50. כ-54% מההוצאות על טיפול בסיבוכי המחלה הן עקב שברים בצוואר הירך. סידן וויטמין D, או ליתר דיוק המחסור בהם, הם גורמי סיכון לשברים, הניתנים לשליטה. צריכה מספקת של סידן וויטמין D נמצאה רק בכ-30% מהנשים הפוסטמנופאוזליות. תוספי סידן וויטמין D מתקנים מדדים ביוכימיים שקשורים לאוסטאופורוזיס, כגון רמת מוגברת של הורמון הפרתירואיד.

מחקר חשוב שנערך בצרפת (Chapuy MC, 1992) הוכיח את התועלת מתוספי סידן בסך 1200 מ"ג עם 800 יח' ויטמין D למניעת שברי ירך בקשישים חוסים. במטה-אנליזה של 6 מחקרים מבוקרים (Boonen S, 2007)

מסקנות: המחקרים שהחשידו לסוגיות בטיחות מתוספי סידן וויטמין D תוכנו בראש ובראשונה להעריך את השפעות התוספים על אוסטיאופורוזיס. ההשלכות על תחלואה בתחומים אחרים היו תוצאות משניות בלבד, והנתונים הללו לא נאספו ולא נבחנו באותה מידה של קפדנות שנדרשה לגבי המטרות הראשיות של המחקר. כפועל יוצא מכך: המובהקות הסטטיסטית של הממצאים גבולית, עם חוסר עקביות במחקרים השונים. נתונים ממחקרי תצפית גדולים, כמו גם ממה-אנליזה של מחקרים מבוקרים אינם מחשידים להשפעה שלילית של תוספי סידן על שבץ מח או על תמותה. יתר על כן: הסתמנה הפחתה בתמותה במחקרים בהם ניתן שילוב של סידן עם ויטמין D, ולא נמצאה עליה בסיכון לתמותה קרדיו-ואסקולרית, לשבץ מח או להאצת תהליך הסתיידות העורקים הכליליים. לפיכך אין כיום סיבה משכנעת להטיל ספק בבטיחות של תוספי סידן וויטמין D.

פרופ' Bess Dawson- Hughes מבוסטון בחנה את הערך המוסף של סידן וויטמין D לטיפול התרופתי לאוסטיאופורוזיס. מחקרים רבים הראו שרמות גבוהות יותר של סידן וויטמין D בדם קשורות ליעילות טובה יותר של טיפולים לאוסטיאופורוזיס, כגון ביספוס פונאטים וטיפול הורמונלי. הדבר בא לביטוי בשעורי שברים, סמני שיחלוף העצם וצפיפות העצם, עם זאת: יש עדות מוגבלת בלבד לגבי התועלת ממתן התוספים כתמיכה לטיפול תרופתי מכיוון שהתרופות לאוסטיאופורוזיס נבדקו לרוב בנוכחות תוספי סידן וויטמין D. במחקר מבוקר על 5596 נשים נבדקה יעילות קלודרונאט 800 מ"ג, לעומת פלצבו, במשך 3 שנים, ללא מתן תוספי סידן וויטמין D נמצאה הפחתה של 20% בסיכון לשברים קליניים, אך ללא השפעה על שבירי ירך (McCloskey EV, 2007). נבדקה התועלת ממתן אלנדרונאט, או תוסף סידן בסך 1000 מ"ג או שניהם למשך שנתיים ב-701 נשים (Bonnick S, 2007). סמני שיחלוף עצם פחתו ב-20% בקבוצת הסידן לעומת 50-60% בקבוצת האלנדרונאט, כאשר בכל נקודת זמן ההפחתה הייתה רבה יותר בקבוצה שטופלה באלנדרונאט עם סידן לעומת אלנדרונאט בלבד. צפיפות העצם לא השתנתה עם סידן בלבד, ועלתה במידה דומה בשתי קבוצות האלנדרונאט. יש לציין כי הנשים שלא קיבלו תוספי סידן צרכו לפחות 800 מ"ג בתזונה וכל המשתתפות קיבלו 400 יח' ויטמין D. בניתוח מישני של מחקר קליני מבוקר על הטריפטרייד נמצא כי הרמה הבסיסית של ויטמין D אצל 1620 נשים פוסטמנופאזליות לא השפיעה על מידת העליה בסמן בניית העצם P1NP או את צפיפות העצם בתגובה לטריפטרייד (Dawson-Hughes B, 2007). כל הנשים במחקר טופלו גם בסידן וויטמין D. מחקר ICARO שנערך באיטליה עקב אחר 820 נשים שקיבלו טיפול תרופתי נוגד פרוק עצם. נמצא סיכון גבוה כמעט פי 2 לשברים בנשים עם הענות נמוכה לתוספי סידן וויטמין D. במחקר על 1515 נשים שנטלו טיפול נוגד פרוק עצם נמצא סיכון מוגבר לשברים (סיכון יחסי 1.77) בנוכחות חסר בוויטמין D. יש לסייג כי רמה גבוהה יותר של ויטמין D בעוקבה זו היתה קשורה בצריכה גבוהה יותר של סידן. נצפתה תגובה קלינית טובה יותר לביספוספונאטים (על פי שינויים בצפיפות העצם והופעת שברים) בנוכחות רמה גבוהה יותר של ויטמין D. לפחות

פוסטמנופאזליות (Bolland M, 2008) נמצא סיכון מוגבר ב-21% לאוטם שריר הלב, ארוע מוחי או תמותה פתאומית בעקבות תוספי סידן D. בניתוח מישני של 5 מחקרים עם patient-level data, עם כ-8000 משתתפים (Bolland M, 2010), נמצא סיכון מוגבר לאוטם שריר הלב, אך לא לארועים מוחיים או תמותה, לא נמצא סיכון מוגבר מנטילת תוספי סידן כאשר צריכת הסידן הבסיסית הייתה פחות מ-800 מ"ג ליום, ולא נמצא סיכון מוגבר בצריכת סידן מתזונה בלבד. במחקר תצפיתי על אוכלוסיית היידלברג (Li K, 2012), שכלל 23,980 משתתפים בגיל 35-64, עם מעקב פרוספקטיבי של 11 שנים, לא נמצא סיכון מוגבר לארועים מוחיים או תמותה קרדיו-ואסקולרית מנטילת סידן בתזונה או מתוספים. אך נמצא סיכון מוגבר לאוטם שריר הלב בנטילת תוספי סידן. לעומת זאת נמצא סיכון מופחת לאוטם שריר הלב בנשים שצרכו כ-800 מ"ג לסידן ליום בתזונה. במחקר מבוקר במסגרת ה- Women's Health Initiative עם 36,282 משתתפות שטופלו במשך 7 שנים ב-1000 מ"ג סידן עם 400 יח' ויטמין D, או פלצבו (Prentice RL, 2013) לא נמצאו השפעות שליליות של תוספי סידן על תחלואה קרדיו-ואסקולרית, אוטם שריר הלב, ארועים מוחיים או תמותה. גם Nurses' Health Study עם מעקב של 24 שנים אחר 74,245 נשים (Paik JM, 2014) לא היה קשר בין צריכת סידן מתוספים לבין מחלת לב כלילית וארועים מוחיים. יתר על כן: בקרב נשים שנטלו תוספי סידן במינון גבוה מ-1000 מ"ג אך נצפה סיכון מופחת ב-18% לתחלואה קרדיו-ואסקולרית. הקשר לא השתנה גם לאחר תיקון לגורמי סיכון קרדיו-ואסקולריים ידועים. בסקר US NHANES III לא נמצא קשר בין צריכת תוספי סידן בטווח של 2000-500 מ"ג לבין תמותה קרדיו-ואסקולרית בנשים או בגברים (Van Hemelrijck M, 2013).

ב-1103 נשים שהשתתפו במחקר מבוקר, CAIFOS, על תוסף סידן, לא נמצאו השפעות של נטילת תוסף בסך 1200 מ"ג במשך 3 שנים על עובי שכבת ה-media-intima או על טרשת בקרוטיס (Lewis JR, 2014).

בסקר שוודי על 61,433 נשים שעברו ממוגרפיה, עם מעקב חציוני של 19 שנים (Michaëlsson K, 2013) נמצא כי צריכה יומית של סידן מעל 1400 מ"ג כרוכה בסיכון מוגבר לתחלואה קרדיו-ואסקולרית, למחלת לב איסכמית ולתמותה בכלל, אך לאלארעים מוחיים. בחישוב שמבוסס על מה-אנליזה של 8 מחקרים מבוקרים עם 70,528 משתתפים בגיל ממוצע 70 (Rejnmark L, 2012) נמצא כי טיפול בסידן וויטמין D למשך 3 שנים הפחית תמותה ב-9%, ומתן סידן וויטמין D ל-151 אנשים במשך 3 שנים יחסוך מקרה מוות אחד. לא נמצאה השפעה של ויטמין D בלבד על התמותה.

ב-CopD study נבדק היחס בין רמות ויטמין D בדם ב-247,574 נשים וגברים לעומת התמותה במעקב של עד 7 שנים (Durup D, 2015). נמצאה עקומת U, עם סיכון נמוך ביותר לתמותה קרדיו-ואסקולרית ברמות של 70 נמול/ל, וסיכון מוגבר פי 2 ברמות נמוכות מתחת ל-12.5 נמול/ל, וסיכון פי 1.3 ברמות מעל 125 נמול/ל. לא נמצא סיכון מוגבר ברמת דם עד 100 נמול/ל.

33 נג/מל), אצל 210 נשים בארה"ב (Carmel AS, 2012). מחקר יפני בדק את השפעת רמת ויטמין D על שינויים בצפיפות העצם בתגובה לטיפול עם אלנדרונאט ב-52 נשים, ומצא כי נדרשה רמה מינימאלית של 25 נג/מל לצורך תגובה לטיפול (Ishijima M, 2009). במחקר מבוקר על טיפול הורמונלי במסגרת ה- Women's Health Initiative השתתפו 47,540 נשים, שעור השברים ללא טיפול היה 0.22% לשנה, על טיפול הורמונלי: 0.18% ועל טיפול משולב הורמונלי + סידן + ויטמין D: רק 0.11%. (לבדוק מספרים) מטה-אנליזה של 31 מחקרים על טיפול הורמונלי הראתה כי לאסטרוגן עם סידן הייתה השפעה ניכרת יותר על צפיפות העצם מאשר אסטרוגן לבדו. ותוצאה דומה נמצאה גם במטה-אנליזה של 7 מחקרי קלציטונין (Nieves JW, 1998). לסיכום: לתוספי סידן וויטמין D כטיפול יחיד יש השפעה צנועה אך מובהקת על בריאות העצם, תוספי סידן וויטמין D משפרים את התועלת מטיפול תרופתי, ומי שמקבל תרופות לאוסטאופורוזיס או למניעתה עליו לצרוך כמות מספקת של סידן וויטמין D.

**חברי הוועד המנהל:** פרופ' אורי ליברמן – יו"ר, פרופ' צופיה איש – שלום – סגנית יו"ר, ד"ר לאה אהרוני, ד"ר רקפת בכרך, ד"ר איריס ורד, ד"ר שרי טל, פרופ' יוסף פולדש, פרופ' ברי קפלן, דר' סיגל אילת-אדר, פרופ' נעמה קונסטנטיני.