



29/4/20

נייר עמדה: שיפור סטטוס וויטמין D בעת מגפת הקורונה – COVID19

רקע: מה הוא וויטמין D, איך הוא מיוצר, ואיך הוא עובד?

ויטמין D חיוני לבריאות ויש לו תפקיד חשוב בחיזוק העצמות, מניעת שברים ורככת ובמערכות גוף נוספות כגון מערכת החיסון. על רקע זה בארה"ב החלו בהוספת וויטמין D לחלב כבר בשנות ה-30 של המאה הקודמת. הוספת וויטמין D מנעה רככת בהיקף נרחב בתחילת המאה ה-20. מחקרים רבים הראו שוויטמין D מונע שברים עם תחלואה ותמותה גבוהה בעקר בקשישים עם אוסטאופורוזיס (1). רמות וויטמין D מתאפיינות בתנודות עונתיות, מאחר ולחשיפה לקרני השמש השפעה על רמתו (2). לכן בסוף כל חורף ובאביב מצב הוויטמין D באוכלוסייה נמצא בשפל.

פיזיולוגיה ומקורות וויטמין D במזון:

ויטמין D מסיס בשומן, ופעילותו העיקרית בשמירה על רמות תקינות של סידן וזרחן בדם הדרושים למינרליזציה של העצם, כיווץ השריר והולכה עצבית. וויטמין D מגביר את ספיגת הסידן והזרחן מהמזון (1). מרבית הוויטמין D נוצר מסינתזה בעור בהשפעת קרני UV-B מהשמש באורכי גל של 290-315 nm ההופכות את 7-דהידרו כולסטרול, הנמצא בעור, לפרה-וויטמין D₃. בכבד הופך וויטמין D₃ ל-25-הידרוקסי-וויטמין D (OH-D-25). בכליות מתרחשת הידרוקסילציה נוספת לצורתו הפעילה: 1, 25-דהידרוקסי-וויטמין D (1,25-(OH) 2-D). רק כ-10% מצריכת וויטמין D מגיעה מהתזונה. מזונות עשירים באופן טבעי בוויטמין D, כוללים בעקר דגים שומניים, כגון סלמון, סרדינים, מקרל, בקלה ושמן כבד דגים ופטריות מיובשות. במוצרי חלב ובחלמון ביצה יש כמויות זעירות.

בימים אלה, כאשר מרבית הציבור נמצא בסגר בעקבות מגפת הקורונה, COVID19 יתכן שהחשיפה לשמש של אנשים רבים הינה נמוכה יחסית לתקופות קודמות. יתכן גם שקיימים מקרים קיצוניים של אנשים שלא יחשפו כלל לשמש בשל אי יציאה מהבית. האמצעים לשיפור סטטוס וויטמין D הם: חשיפה מבוקרת לשמש, העשרת המזון בוויטמין D ונטילת תוספים.

העשרת חלב בוויטמין D מתבצעת בארה"ב, קנדה, שבדיה, פינלנד ומדינות רבות נוספות ואף בישראל ניתן למצוא מוצרי מזון מועשרים באופן מלאכותי בוויטמין D כמו חלב, דגני בוקר, מיצי פירות, לחמים, מרגרינה ויוגורט. מקורות נוספים לוויטמין D הם מולטי-ויטמינים ותוספי ויטמין D, המגיעים כקפסולות או כנוזל, במינונים שונים. משנות ה-50 ועד היום בישראל מתבצעת העשרה של שני מוצרים בלבד, חלב המכיל 1% שומן ומרגרינה, ולאחרונה גם חלב המכיל 3% שומן המיוצר ע"י אחת המחלבות (ריכוז ויטמין D של 0.8 מיקרוגרם/100 מ"ל = 32 IU).

אפידמיולוגיה:

בעולם המערבי קיים מחסור בוויטמין D במרבית האוכלוסייה שהולך וגובר בשנים האחרונות. על פי הסקירה של Holick ב- NEJM, מחקרים שונים הראו כי 40-100% מהקשישים באוכלוסייה הכללית בארה"ב ובאירופה סובלים מחוסר ויטמין D (רמת ויטמין D בדם של > 20 ננוגרם/מ"ל = 50 ננומול/ליטר) (1). זאת על רקע הקטנת החשיפה לשמש משהייה ממושכת בבתים ובמשרדים והקטנת הפעילות מחוץ לבית ובעקב על רקע החשש מסרטן עור. בסקר לאומי בנושא מצב הבריאות והתזונה שנערך ב- 2,957 נדגמים בני 18-64 בישראל ב- 2014-2016 (מב"ת מבוגרים) נמצא חסר תזונתי במספר ויטמינים והחסר הקשה ביותר נמצא בוויטמין D: 92.3% ממשתתפי הסקר היו עם צריכת ויטמין D מהמזון מתחת לערכי ייחוס (EAR- (Estimated Average Requirement) (3).

במחקר שנערך בקרב 247 ילדים גילאי 6-1.5 במגזר היהודי בירושלים נמצא חוסר ויטמין D (< 20 ננוגרם/מ"ל) ב- 28% כשהחסר בלט בעיקר בחורף (4).

תפקידו של ויטמין D במניעת תחלואה:

מספר מחקרים הראו יעילות ויטמין D במניעת שברים במבוגרים. אך היעילות גבוהה רק במתן מנות יומיות גבוהות. במחקר מצרפת ב- 3,270 קשישות שקיבלו 1,200 מ"ג סידן ו- 800 יחידות ויטמין D (20 מיקרוגרם) ליום במשך 3 שנים, נמצאה ירידה בסיכון של 43% לשבר בירך ו- 32% בסיכון לשברים אחרים (5).

ממצאים דומים נמצאו במחקרים אחרים (1). בנוסף יש המייחסים לוויטמין D תפקיד בשורה ארוכה של מצבים נוספים, חיזוק מערכת החיסון, מניעת זיהומים בדרכי הנשימה, חיזוק כח השרירים, שיפור תנגודת הגוף לאינסולין ועוד אם כי הראיות ליעילותו במצבים אחרים נמצאה בעקב במחקרים תצפיתיים, ולא בכולם יש ראיות ממחקרים התערבותיים.

בסקירת ספרות של מחקרים מבוקרים ב- 948 איש מ- 2018 נמצא שוויטמין D הקטין סיכון לדיכאון ב- 42% עם משמעות סטטיסטית (6). במחקר שפורסם באפריל 2020 ב- 89 מתבגרים עם דיכאון ו- 43 בקבוצת ביקורת, נמצאו רמות ויטמין B12 ורמות ויטמין D נמוכות משמעותית במתבגרים עם דיכאון, ונמצא יחס הפוך, משמעותי, בין רמות ויטמינים אלה עם דרגת החומרה של הדיכאון, שהייתה גבוהה יותר באלה עם רמות נמוכות של ויטמין B12 וויטמין D (7).

ויטמין D כאימונומודולטור והאפקט האנטי זיהומי (8):

מייחסים לוויטמין D תפקיד בחיזוק מערכת החיסון, ובמניעת זיהומים כגון זהום בדרכי הנשימה. תפקידו של ויטמין D בזיהומים נגיפיים תואר היטב במספר מחקרים אפידמיולוגיים. רמות ויטמין D נמצאו קשורות לפרוגנוזה טובה יותר באלו שחלו. יחסי הגומלין בין דלקות נגיפיות לבין מצב ויטמין D, והאינטראקציות הפוטנציאליות בין זיהומים נגיפיים וויטמין D היא מורכבת. אינדוקציה של פפטידים אנטי-מיקרוביאליים, תפקוד חיסוני, אינטראקציה עם גורמים תאיים ויראליים, אינדוקציה של אוטופאגיה ואפופטוזיס, אלמנטים אפיגנטיים ופולימורפיזמים גנטיים הם המנגנונים העיקריים שבאמצעותם חסר של ויטמין D יכול לתרום להתפתחות מחלות נגיפיות כגון קורונה COVID19.

האם יש לוויטמין D תפקיד בטיפול במחלת הקורונה?

בסקירה שפורסמה באפריל 2020 (9) מציעים המחברים ראיות לכך שוויטמין D במנות גבוהות עשוי להועיל בטיפול בחולי קורונה, אך הראיות שהם מביאים הן אקולוגיות ואפידמיולוגיות בעקרון. הם מצביעים על מנגנון הפעולה של ויטמין D במחלות זיהומיות הכולל הקטנת קצב שכפול של וירוסים דומים (שפעת, SARS), הקטנת התגובה המגבירה דלקת של ציטוקינים אשר הינה חלק ממחלת הריאות במצבים אלה. הם מצטטים 2 מחקרים מבוקרים שהראו יעילות ויטמין D בשפעת, לעומת מספר מחקרים שלא הראו תוצאה משמעותית. כמו כן הם מציגים את העובדה שמגפת הקורונה פרצה בחורף, כשרמת ויטמין D באוכלוסייה נמצאת בשפל, ובמדינות בחצי הכדור הדרומי שבהן שרר קיץ (ורמת ויטמין D גבוהה באוכלוסייה), התחלואה בקורונה נמוכה. כמו כן חלק מההסבר לתמותה הגבוהה בקשישים עשוי להיות מוסבר בכך שרמת ויטמין D ירודה בקשישים בדרך כלל. כל אלה – ראיות נסיבתיות ולא די מבוססות. על אף זאת הם מציעים לשקול לקחת מנות גבוהות מאד של ויטמין D (10,000 יחידות ליום!), וחשיפה לשמש למספר שבועות כדי להקטין סיכון תחלואה בקורונה (9). מאחר ומחקרים מבוקרים ספציפיים למניעה וטיפול בוויטמין D בחולי COVID19 נערכים בזמן כתיבת מסמך זה אין כעת עדות ברורה להמליץ על הטיפול. עם זאת העדויות העקיפות התומכות במתן ויטמין D במצבי זיהום בכלל וזיהום ויראלי בפרט הן כה רבות שיש לשקול מתן ויטמין D לאוכלוסייה בכלל וגם בזמן מגפת הקורונה. פרסומים דומים נוספים הופיעו בימים אלה (10,11), כולל המלצה שהופצה בארץ לאוכלוסייה המבוגרת (12).

הדרכים להעלאת פעילות ויטמין D בגוף:

1. חשיפה לשמש:

הדרך היעילה ביותר להעלאת רמת ויטמין D בגוף היא חשיפה לשמש, אך בגלל החשש מהסיכון לסרטן עור זו אינה מומלצת בשגרה, אם כי בימים אלה כשיוצאים מחורף קשה וארוך ובתקופת הסגר בבתים – מומלץ לחשוף חלקי גוף כמו גפיים, לשמש למשך כ- 20 דקות ליום להשגת סינתזה מהירה של ויטמין D. זוהי גם המלצת המחלקה לתזונה במשרד הבריאות שהופצה לציבור ב 12.4.2020.

2. תוסף ויטמין D:

המכון הלאומי לרפואה (IOM) בארה"ב ממליץ על צריכה יומית כוללת של ויטמין D של 400 יח' בתינוקות, ושל 600 יח' ויטמין D בכלל האוכלוסייה מעל גיל שנה. הגבול העליון של הצריכה היומית המומלצת הוא 2,500 יח' בגיל 1-3 שנים, 3,000 יח' בגיל 4-8 שנים ו- 4,000 יח' לכלל האוכלוסייה מעל גיל 8 שנים. להלן ההמלצות (באופן שגרתי, ללא קשר לסוגיית הקורונה):

בימים אלה של מגפת הקורונה שהופיעה בסופו של חורף ארוך וקשה בישראל, עם שפל בוויטמין D שמקורו העיקרי בחשיפה לשמש, הנמשך מעבר לתנודה העונתית הרגילה בגלל הסגר, וכאשר יש מעט מאד מזונות מועשרים בוויטמין D יש הגיון במתן ויטמין די בכמות מוגברת למשך מספר שבועות.

בהודעה שהוציא משרד הבריאות ב- 12.4.2020 (פרופ' רונית אנדוולט, מנהלת המחלקה לתזונה) יש המלצה למנה יומית של 800-1,000 יח' למשך מספר שבועות. קבוצת מומחים לתזונה ומטבוליזם (פרופ' סופיה איש שלום, פרופ' אהרון טרואן ופרופ' Bess Dawson) הציעו ב- 5.4.2020 למשרד הבריאות להמליץ בדחיפות על תיסוף של האוכלוסייה הרחבה במינונים של 1,000-2000 יחידות ליום (12).

להערכתנו – למרות העדר ביסוס מחקרי, מומלץ לתת בילדים תוספת של ויטמין די במינון של 1000 יחידות ליום למשך 6 שבועות החל מגיל שנה.

מסקנות:

1. צריכת וויטמין D באוכלוסייה בישראל כמו גם בשאר המדינות המערביות – נמוכה מאד.
2. מאחר ו-90% מכמות הוויטמין D מקורה בחשיפה לשמש ובשנים האחרונות החשיפה לשמש מועטה- יש מחסור רב בוויטמין D גם בארץ שטופת שמש כמו ישראל, בעקב בחורף ובאביב. מספר מחקרים הראו רמות וויטמין D נמוכות באוכלוסייה בישראל.
3. וויטמין D חיוני ביותר לחיזוק העצמות ולמניעת שברים, ויש לו יתרונות פוטנציאליים, אם כי לא מוכחים, בחיזוק המערכת החיסונית, מניעת זיהומים, חיזוק השרירים, מניעת דיכאון וסוכרת ועוד.
4. יש המלצות בינלאומיות לתוסף וויטמין D במספר מזונות ובעקב בחלב, בנוסף לנטילת תוסף יומי, כך שהצריכה היומית בכלל האוכלוסייה מעל גיל שנתיים תהיה 600 יחידות בינלאומיות. תיסוף זה קיים בישראל באופן חלקי ביותר.

המלצות:

1. בימים אלה, כשאנו יוצאים מחורף ארוך וקשה ללא חשיפה לשמש, ורוב הציבור בסגר בגלל מגפת נגיף הקורונה COVID19 – מומלץ לנקוט בפעולות לא שגרתיות כולל חשיפה קצרה לשמש, ונטילת תוסף יומי של וויטמין D במינון של 1000 יחידות ביום לכלל הילדים החל מגיל שנה למשך 6 שבועות.
2. אנו קוראים למשרד הבריאות לאמץ מדיניות העשרת חלב בוויטמין D ללא דיחוי לטובת בריאות הציבור בישראל.

ביבליוגרפיה:

1. Holick MF Vitamin D deficiency.. New England J Med 2007; 357: 266-81
2. Holick MF. Sunlight and vitamin for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004 Dec; 80(6 Suppl): 1678S-88S
3. סקר רב מבי"ת מבוגרים: סקר לאומי שני בנושא מצב הבריאות והתזונה בבני 18-64, 2014-16 פרסום מספר 383, פברואר 2019, משרד הבריאות.
4. Korchia G, Amitai Y, Moshe G, Korchia L, Tenenbaum A, Rosenblum J, Schechter A. Vitamin D deficiency in children in Jerusalem: the need for updating the recommendation for supplementation. Isr Med Assoc J. 2013 Jul; 15 (7): 333-8
5. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. New England J Med. 1992 Dec 3; 327(23): 1637-42

Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Postgrad Med. 2012019 Apr-Jun; 65(2): 74-80

Esnafoglu E, Ozturan DD. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. Child Adolesc Ment Health. 2020 Apr 18, Epub ahead of print

Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. Rev Med Virol. 2019 Mar; 29(2): e2032

Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020 Apr 2; 12(4

Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Anne Kenny R4. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North - supports vitamin D as a factor determining severity. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Apr 20, Epub ahead of print

Jakovac H. COVID-19 and vitamin D – Is there a link and an opportunity for intervention? Am J Physiol Endocrinol Metab 2020: 318: E589

12. פרופ' צופיה איש שלום – מרכז מחקר אנדוקריני, מרכז רפואי לין בחיפה
פרופ' אהרון טרואן – ביה"ס למדעי התזונה, האוניברסיטה העברית בירושלים

פרופ' בס דוסון היוז Bess Dawson Hughes

USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Boston USA

תיסוף ויטמין D להפחתת הסיכון לדלקות אקוטיות בדרכי הנשימה במהלך מגיפת ה-19
COVID