



מרכז המידע והידע הלאומי למערכת החינוך בקורונה
מסמך מספר 186

תיסוף ויטמין D עשוי לשמש ככלי נוסף בהתמודדות עם מגיפת הקורונה

עיקרי הדברים:

1. **ויטמין D** הינו ויטמין חשוב ביותר, המשפיע על מערכות רבות בגוף, ונדרש בין היתר לתפקוד תקין של מערכת החיסון - הגנה של הגוף מפני מחוללי מחלה שונים ובהפעלה מבוקרת של מערכת החיסון.
2. **חסר ברמות ויטמין D בדם שכיח מאוד בכלל המגזרים באוכלוסייה בארץ** (כשליש מהאוכלוסייה הכללית בישראל), ונקשר למחלות לב, סוכרת מסוג 2, יתר לחץ דם והשמנה, פגיעה במשק הסידן ובבריאות העצם, וכן רגישות לזיהומים בדרכי הנשימה.
3. **כיום מוכרות מחלות רקע שונות כמעלות את הסיכון לחלות במחלת הקורונה**, כאשר רוב הסובלים ממחלות אלו מאופיינים גם בחוסר בויטמין D. בנוסף, מחלת הקורונה מתאפיינת אצל חלק מן המטופלים **בהפעלה לא מבוקרת של מערכת החיסון ויצירת "סערת ציטוקינים"** המובילה לפגיעה קשה באיברים שונים בגוף.
4. **מספר רב של מחקרים אשר פורסמו לאחרונה, קושר בין חסר בויטמין D לעלייה בסיכון ללקות במחלת הקורונה, לסיכון להצגת תסמינים חמורים יותר, ואף לתמותה מוגברת מן המחלה.** עם זאת, לפי שעה רובם המוחלט של המחקרים הינו תצפיתי, ואלו מתארים קשר נסיבתי ולא סיבתי בין הדברים.
5. בימים אלו, מתנהלים מחקרים מבוקרים רבים במטרה לבחון את הטיפול באמצעות ויטמין D, הן למניעה והן לטיפול במחלת הקורונה. עם זאת, עד כה לא פורסמו תוצאות נוספות בנושא, למעט מחקר בודד אשר הראה תוצאות חיוביות לטיפול באמצעות הויטמין.

6. בהקשר זה, אנו רואים לנכון להביא **כלשונה** את המלצת משרד הבריאות לציבור הרחב בנושא, שפורסמה סביב פרוץ מגפת הקורונה, לפיה **יש לשמור על סטטוס ויטמין D תקין** באמצעות יציאה לשמש בזרועות חשופות למשך 20 דקות מצטברות ליום, בשעות השמש (בין השעות 11-16), או לקחת תוסף של 800-1000 יחידות ויטמין D ליום **בעיקר** לקשישים ולמי שאינו חשוף לשמש.

7. המלצה זו **מתחדדת** גם על רקע צמצום החשיפה לשמש בקרב מרבית האוכלוסייה, כפועל יוצא של אמצעי המניעה כנגד הקורונה (סגר, מיעוט יציאות מהבית, בידוד עצמי), **ובפרט** על רקע החורף המתקרב.

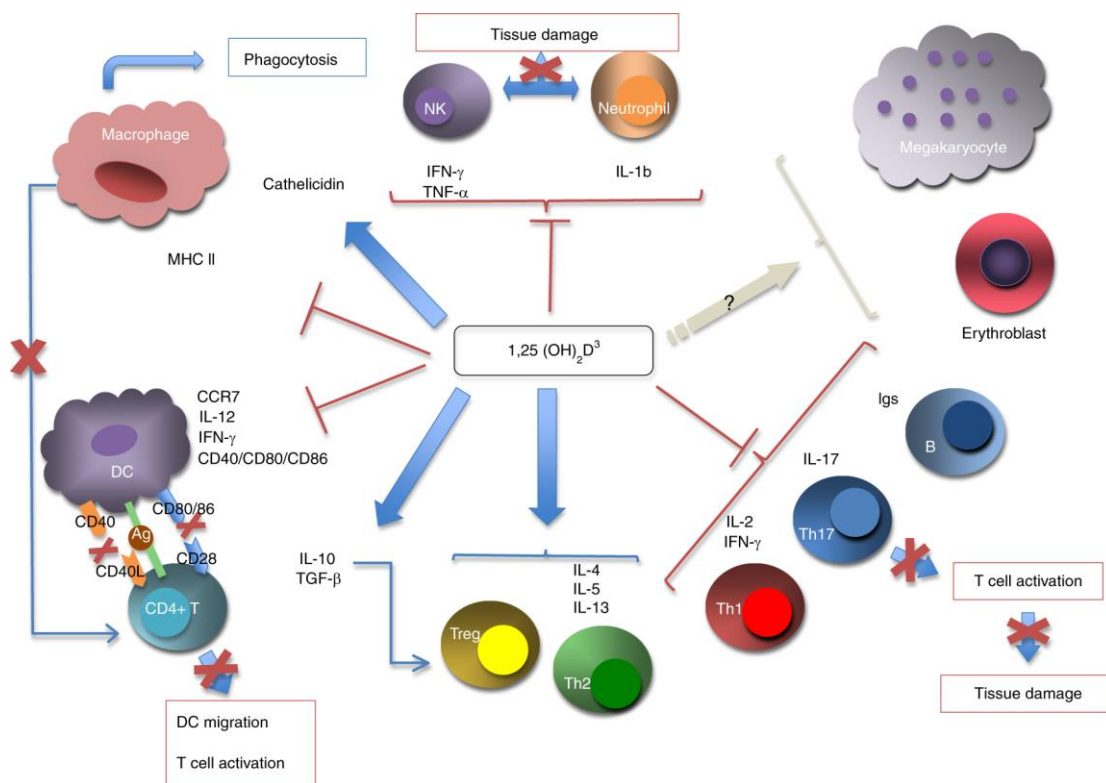
8. ברקע לכך, שורת איגודי בריאות וגופי מחקר בעולם **המליצו לאחרונה על תיסוף ויטמין D לכלל האוכלוסייה, בעת מגיפת הקורונה**. זאת, **תוך הדגשת הסיכון הכרוך בטיפול לא מבוקר בוויטמין**, והצורך במחקרים פרוספקטיביים לטיוב ההמלצות באופן ספציפי עבור מגיפת הקורונה.

9. בשורה התחתונה, לאור **החסר השכיח בוויטמין באוכלוסייה בארץ, והיתרון האפשרי הטמון בתיקונו** (הן למערכות הגוף השונות בכלל והן למערכת החיסון בתקופת הקורונה בפרט) **לצד הסיכון המועט בנטילתו, מומלץ לפעול לשמירת סטטוס ויטמין D תקין בקרב אוכלוסיית ישראל**. זאת, באמצעות תיסוף הויטמין בהתאם להמלצות משרד הבריאות בנדון, וכן באמצעות הסברה.

ויטמין D – רקע מדעי קצר¹:

10. ויטמין D הוא פרו-הורמון² כולסטרול דמוי סטרואיד³, מסיס בשומן המפעיל למעלה מ-200 גנים שונים בגוף האדם. מקורו העיקרי בגוף הוא ביצירתו בעור, תוך חשיפה לשמש ובחלקו הקטן, בצריכת מזונות העשירים או המועשרים בוויטמין.

11. בגוף, הויטמין עצמו חודר לגרעיני התאים השונים באמצעות קולטן לויטמין D, נקשר ל-DNA (ישירות או באמצעות הפעלת מולקולות איתות המבצעות תפקידים דומים), ומבקר הפעלה והשתקה של גנים שונים [4,13,16,41]. בין היתר, קשור הויטמין לפעילותה של מערכת החיסון, והוא מסייע לבקרה של תגובות מערכת החיסון על חלקיה השונים.



השפעתו האימונומולטורית של הויטמין הפעיל [78]

1 לרקע המדעי המלא, ראו נספח בהמשך.

² מולקולה אשר לאחר עיבוד אנזימטי בגוף הופכת להורמון פעיל.

³ סטרואידים הם תרכובות אורגניות הפעילות ביולוגית ולהם שני תפקידים עיקריים – מרכיבים את ממברנות התאים ומייצבות אותן ומשמשים כמולקולות איתות בגוף (מעבירות מסרים שונים לפעילות התא – ייצור, הרס, פירוק, בנייה וכדומה).

12. לאור תכונותיו, בעבר (1930-1940), נעשה שימוש במינונים גבוהים מאוד של הויטמין (60,000 עד 600,000 יחידות ליום) לטיפול ולאזון מחלות שונות (אסתמה, דלקת מפרקים שגרונית-RA, רככת ואף שחפת). טיפול זה הופסק לאור תופעות לוואי חמורות, בהיעדר עדות חותכת להקטנת הסיכון לתחלואה (לבבית ומחלות אחרות בהן נצפו רמות נמוכות של ויטמין D אצל המטופלים), וכן לאור אלטרנטיבה טיפולית טובה יותר [4].

13. חלק ניכר מאוכלוסיית העולם סובל מחסר בויטמין משתי סיבות מרכזיות - חשיפה לא מספקת לקרינת על-סגול B (קרני השמש), וצריכה לא מספקת של ויטמין D בתזונה [13]. החסר לעיתים הוא כה גדול, עד כדי כך שהוא חושף את האוכלוסייה למגוון פתולוגיות כמו רככת עצם⁴ בפעוטות ובילדים צעירים, אוסטאומלציה במבוגרים, **ואף סיכון מוגבר ללקות בזיהומים נשימתיים** [12,41].

14. **מרבית המחקרים** הקושרים בין רמות ויטמין D לזיהומים נשימתיים **מציגים עדויות אשר ברובן נסיבתיות ולא סיבתיות** [41,42]. עם זאת, שני מחקרים אקראיים ומבוקרים שעסקו במתן ויטמין D כחלק מההתמודדות עם נגיף השפעת בגילאי הינקות ובית הספר **הראו יעילות בטיפול**. ממחקר נוסף עלה, שמתן ויטמין D בחולים מונשמים בכמויות גדולות (50-100 אלף יחידות ליום במשך 5 ימים) הראה גם הוא יעילות בטיפול.

15. בנוסף, שתי מטה-אנליזות, ברמת הניסוי הקליני, הראו כי מתן ויטמין D **הפחית משמעותית את הסיכון לזיהום בדרכי הנשימה בעד 40%, גם בקרב ילדים**, כאשר עיקר התועלת הודגמה בקרב אנשים בעלי רמות התחלתיות הנמוכות מ-10 ננוגרם למיליטר בדם [4-6]. בנוסף, **במספר מחקרים בעבר דווח על ירידה בסיכון לזיהומים נשימתיים ולחומרתם**,

⁴אוסטאומלציה או רככת עצם (Rickets) כשמה כן היא – מצב של התרככות עצם והיחלשותה על רקע חסר מתמשך בויטמין D וירידה ברמות הסיידן והזרחן בעצמות

וכן לירידה בסיכון לתמותה בחולים מונשמים לאחר מתן תוספת ויטמין D [2,3].

16. באופן כללי, פרופיל הבטיחות של ויטמין D ידוע, מוכר ונחקר היטב. מספר מחקרים אשר נערכו בארה"ב ובניו זילנד הדגימו בטיחות גבוהה במתן מינונים גבוהים של הויטמין (5,000-10,000 יחידות בינלאומיות ליום) [4,7]. עם זאת, **מרבית גופי הבריאות השונים, ממליצים שלא לעלות מעל מינון יומי של 4,000 יחידות ליום עבור האוכלוסייה הבוגרת.**

תצורות ויטמין D

17. קיימת שונות גבוהה בין פורמולציות שונות של תוספי ויטמין D הנמכרים ללא מרשם. מחקר אשר פורסם בשנת 2013 ב-JAMA מצא **שונות גדולה בין הפורמולציות השונות**⁵ [33]. שונות זו, יכולה להסביר את ממצאי המחקר הישראלי שנערך בשירותי בריאות כללית (ראה להלן), אשר מצא כי שימוש ב**טיפות** ויטמין D נקשר ל**ירידה בסיכון ללקות בקורונה** (סיכוי יחסי של 0.905, ירידה בסיכון שהייתה מובהקת בכל רמות הבסיס של ויטמין D), לעומת מתן ויטמין D **בכדורים** שנקשר ל**עלייה בסיכון** (סיכוי יחסי של 1.248)⁶ [32].

⁵ בין 52% ל-135% מהרמה המוצהרת בכל קפסולה (אך אם ממצעים על פני 5 כדורים בכל בקבוק, הרמה נעה בין 90-120% מהמוצהר).

⁶ החוקרים נותנים מספר הסברים אפשריים – ספיגה באזור שנחשף לנגיף מה שמעלה מקומית את רמות הויטמין; ספיגה סיסטמית טובה יותר בריריות מאשר במעי. בנוסף, ייתכן שנכנס כאן ערפלן למשוואה – רכישה בטבליות (ולא בטיפות) עשויה להעיד על סטטוס ויטמין D נמוך יותר מלכתחילה. עוד מציינים חוקרים כי שימוש בויטמין D בטבליות מצריך מגע ידיים – אשר לא תמיד נקיות ויכולות להוות את המקור להידבקות בנגיף הקורונה.

הקשר שבין רמות ויטמין D למחלת הקורונה

18. חסר ויטמין D שכיח יותר בקרב אוכלוסיות מבוגרות, באוכלוסיות הסובלות מהשמנה ומיתר לחץ דם, וכן באוכלוסייה הסוכרתית - אוכלוסיות אלו נקשרות גם למהלך מחלה חמור יותר בקרב חולי קורונה.

19. בארה"ב, חסר ויטמין D שכיח בקרב כלל האוכלוסייה, ובפרט בקרב האוכלוסייה השחורה וההיספנית. שתי קבוצות אלו הינן קבוצות המיוצגות ביתר בקרב חולי קורונה סימפטומטיים במדינה זו [28].

20. **בישראל, חסר זה שכיח גם בקרב האוכלוסייה החרדית והאוכלוסיה הערבית המיוצגות ביתר בקרב חולי הקורונה בארץ (3.03% ו-1.4% חולי קורונה בקרב אוכלוסיות אלו, בהתאמה אל מול 0.88% חולי קורונה באוכלוסייה הכללית) [32].**

21. מספר מחקרים אשר נערכו לאחרונה, בחנו את הקשר שבין רמות ויטמין D למחלת הקורונה בהיבטים שונים. בין ההיבטים שנבחנו, הקשר שבין רמות הויטמין בדם לתגובות מערכת החיסון, והקשר שבין רמות הויטמין בדם להתפתחות מחלת הקורונה [2]. מרבית המחקרים אשר נסקרו היו מחקרים תצפיתיים ולא התערבותיים, אשר הדגימו **קשר נסיבתי בין רמות ויטמין D נמוכות לתמותה ולתחלואה במחלת הקורונה [27].**

22. נציין כי כיום מתנהלים 35 ניסויים קליניים, חלקם התערבותיים⁷, העוסקים בקשר בין רמות הויטמין לחומרת מחלת הקורונה, מהלכה, הטיפול בה ומניעתה [40].

23. מחקר אשר פורסם במאי 2020, בחן את הקשר בין רמות ויטמין D ממוצעות, לתחלואה ולתמותה ממגפת הקורונה **במדינות אירופאיות שונות**. המחקר סקר את נתוני הספרות באשר לרמות ויטמין D ממוצעות

⁷ במינוח מחקרים התערבותיים הכוונה היא למחקרים בהם נעשה שימוש בוויטמין D כחלק מן הטיפול ולא במדידת רמתו בדם כפרמטר לטיפול או לפרוגנוזה.

בארצות אירופיות שונות, ובחן את הקורלציה שבין נתונים אלו לנתוני התמותה והתחלואה מקורונה.

24. על מנת לנטרל ערפלנים⁸, נבחרו ארצות באותם קווי רוחב. מן המחקר עלה כי קיימת קורלציה שלילית (יחס הפוך) בין רמות ויטמין D, לתחלואה ולתמותה מקורונה ברמה מובהקת סטטיסטית. ארצות בהן הרמות הממוצעות של ויטמין D בקרב האוכלוסייה הינן נמוכות, כשוויץ, כספרד וכאיטליה (כ-10 ננוגרם למיליטר), **סבלו מרמות תחלואה ותמותה גבוהות** [10].

25. במחקר תצפיתי, רטרוספקטיבי, אשר פורסם במאי 2020, בכתב העת האירי לרפואה, אשר כלל 33 חולי קורונה, נמצא כי בקרב החולים אשר התדרדרו ל-ARDS⁹ (12 חולים), נמצאו רמות ויטמין D נמוכות יותר (10.8 ננוגרם למיליטר) מאלו שנמצאו בקרב החולים אשר חוו מהלך מחלה קל יותר (16.4 ננוגרם למיליטר). בנוסף, החוקרים מציינים כי בקבוצת החולים אשר נבחנה, רמות ויטמין D בדם הנמוכות מ-12 ננוגרם למיליטר היוו סיכון גדול פי 3.19 לצנרור קנה¹⁰ [69].

26. סקירה אשר נכתבה על ידי המכון הלאומי למצוינות בבריאות ובטיפול רפואי הבריטי (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) ביוני 2020, סקרה את השימוש בוויטמין D לטיפול או למניעת מחלת הקורונה, ואת הקשר בין רמות ויטמין D בדם לבין הרגישות למחלת הקורונה. מן הסקירה עולה כי אין הוכחה לכך שנטילת ויטמין D מונעת או מטפלת ספציפית במחלת הקורונה.

27. עם זאת, ממשיך המכון לתמוך בנטילת ויטמין D (400 יחידות בינלאומיות ליום), בהתאם להנחיות NHS (United Kingdom National

⁸ ערפלן – משתנה מתערב או Confounding factor – משתנה חיצוני המשפיע הן על המשתנה התלוי והן על המשתנה הבלתי תלוי ובכך עשוי להוביל למסקנה מוטעית על הקשר הסיבתי בין המשתנים.
⁹ ARDS או Acute Respiratory Distress Syndrome הוא למעשה תסמונת של כשל נשימתי מסכן חיים המאופיינת בהתפשטות מהירה של תהליך דלקתי בריאות [70].
¹⁰ אינטובציה – הנשמה פולשנית

Health Service) לשמירה על בריאות שריר ועצם במהלך מגיפת הקורונה, עם אפשרות לעלייה בכמות היומית הנלקחת, בהתאם לרמת הויטמין אשר נמדדה בדם¹¹ [15]. סקירה דומה נכתבה על ידי החברה המלכותית הבריטית עם המלצות דומות [76].

28. במכתב פתוח כותב מארק אליפיו, רדיולוג מהאוניברסיטה של דרום מזרח הפיליפינים, כי על בסיס נתונים משלושה בתי חולים במדינות דרום מזרח אסייתיות, וניתוח רטרוספקטיבי של 212 חולי קורונה מאומתים, **עולה, כי בקרב החולים הקשים והקריטיים, נמצאו רמות ויטמין D ממוצעות הנמוכות מ-21.2 ננוגרם למ"ל**. כל עלייה בסטיית תקן ברמות הויטמין, הקטינה את הסיכון למהלך קליני קשה מול קל פי 7.94 והגדילה את הסיכוי למהלך קליני קל מול קריטי פי 19.61. הכותב מציין, כי אפשר ומתן תוספת ויטמין D יביא לשיפור במצב החולים הקשים, אך לאור אופי המחקר, נדרשים מחקרים נוספים בנושא [18].

29. מחקר רטרוספקטיבי, תצפיתי, אשר פורסם במאי 2020, בכתב העת Nutrients, וכלל 107 מטופלים משוויץ, מתוכם 27 חולי קורונה, מצא כי רמות ויטמין D בקרב חולי הקורונה נמוכות יותר (11.1 ננוגרם למיליטר) ביחס לאוכלוסיית החולים הכללית (24.6 ננוגרם למיליטר). החוקרים **ממליצים על מתן תוספת ויטמין D** על מנת להגיע לרמות של 40-60 ננוגרם למיליטר בדם, ולכל הפחות 30 ננוגרם למיליטר. החוקרים מדגישים כי נדרשים מחקרים אקראיים מבוקרים נוספים על מנת לאשש את המלצותיהם [67].

30. מחקר רטרוספקטיבי נוסף אשר פורסם במאי 2020 וכלל 186 חולי קורונה בבלגיה, מצא כי בקרב החולים נמצאו רמות נמוכות יותר של ויטמין D (חציון של 18.6 ננוגרם למיליטר) ביחס לקבוצת ביקורת מותאמת (21.5 ננוגרם למיליטר). החסר בקרב אוכלוסיית הגברים חולי הקורונה נמצא

¹¹ אם נמדדו רמות הויטמין בדם, בהתאם לרמות (במקרים של חסר), בפיקוח רפואי, תיתכן המלצה לעלייה בכמות הנלקחת. אך אין המלצה גורפת למדוד את הרמות בדם.

בקורלציה לחומרת המחלה, כלומר ככל שהחסר היה משמעותי יותר, נצפתה מחלה חמורה יותר. לא נמצאה קורלציה דומה בקרב אוכלוסיית הנשים [71].

31. מחקר אינדונזי אשר פורסם בתחילת יוני 2020, בחן רטרוספקטיבית את הקורלציה בין תמותה לרמות ויטמין D בקרב 780 חולי קורונה באינדונזיה. החוקרים הגדירו חסר ויטמין D כרמות נמוכות מ-20 ננוגרם למיליליטר בדם, ומצב תקין של רמות ויטמין D כרמות גבוהות מ-30 ננוגרם למיליליטר (רמת הביניים הוגדרה כלא מספקת)¹². בניטרול ערפלנים, **הסיכון לתמותה בקרב בעלי חסר ויטמין D היה גדול פי 10.12** בהשוואה לבעלי רמות ויטמין D תקינות, ופי 7.63 יותר גדול בקרב בעלי רמה לא מספקת של ויטמין D אל מול הרמות התקינות [19].

32. מחקר מטא-אנליזה אשר פורסם בכתב העת Medical Virology ביולי 2020, כלל 7 מחקרים רטרוספקטיביים וסדרת חולים אחת, בהם השתתפו סך הכל 1368 חולי קורונה. המחקר בחן את הקשר שבין רמות ויטמין D בחולי קורונה לפרוגנוזה הצפויה להם. מן המחקר עולה כי **רמות הויטמין היו נמוכות משמעותית בקרב חולים עם פרוגנוזה רעה**, לעומת הרמות בקרב חולים עם פרוגנוזה טובה [68].

33. מחקר נוסף אשר בוצע באוניברסיטת הוהנהיים הגרמנית ואשר פורסם באוגוסט 2020, הצביע על קשר בין חסר ויטמין D ומחלות רקע מסוימות¹³, למחלת קורונה קשה. **מחברי המחקר ממליצים על בדיקת רמת הויטמין בכל מאושפז על רקע מחלת קורונה והשלמת החסר (במידת הצורך) עד לרמה של מעל 30 ננוגרם למיליליטר** [13].

34. החוקרים מציינים כי נדרשים מחקרים התערבותיים על מנת לתקף את מסקנותיהם וכי כ-8 כאלו נערכים כיום [13]. מבקרי המאמר טוענים כי

¹² נציין כי האקדמיה האמריקנית הלאומית למדעים הגדירה רמה של 20 ננוגרם למיליליטר כרמה מספקת אצל 97.5% מהאוכלוסייה, ורמה הנמוכה מ-12 ננוגרם למיליליטר כרמה הקשורה לחסר קליני של הויטמין [30].

¹³ מחלות הרקע שנמצאו, הן מחלות כרוניות אשר נקשרו לחסר בויטמין D (יתר לחץ דם, סוכרת, מחלות קרדיו-וסקולריות, סינדרום מטאבולי ואף מחלת קוואסקי בילדים).

מדובר במחקר תצפיתי ולא התערבותי, וכי זהו קשר נסיבתי בלבד ולא קשר סיבתי. עוד מציינים מבקרי המחקר כי לא נמצא מחקר התערבותי אשר הצליח להוכיח את הקשר בין מחלת הקורונה לויטמין D או להשפעה החיובית של ויטמין D [12].

35. מחקר אשר בוצע באוניברסיטת בר אילן בשיתוף קופת חולים לאומית, ואשר פורסם ב-FEBS (ירחון למדעי החיים הביוכימיים, התאיים והמולקולריים), כלל 7807 נבדקים אשר אודותיהם היה מידע באשר לנוכחות הנגיף, ובאשר לרמות ויטמין D בדמם. מתוך כלל הנבדקים, 782 (כ-10%) נמצאו חיוביים לקורונה (PCR). המחקר מצא כי רמות נמוכות של ויטמין D בדם (הנמוכות מ-20 ננוגרם למיליליטר) נמצאו בקורלציה חיובית להידבקות במחלת הקורונה, והיוו גורם סיכון נבדל ומובהק סטטיסטית (סיכון מוגבר פי 1.5, גם לאחר ביצוע התאמה לגיל, מגדר, מצב סוציאקונומי ומחלות רקע). כמו כן, רמות נמוכות של ויטמין D נמצאו בקורלציה לסיכון להתאשפז ולפתח מחלה קשה יותר, זאת בסיכון מוגבר של יותר מפי 142. החוקרים מציינים כי תוצאות המחקר תואמות למחקרים דומים אשר בוצעו בעבר, אך מנגנון הפעולה וההגנה של הויטמין טרם הוברר [1].

36. ראוי לציין כי מחקר אשר נערך בבריטניה וכלל 449 חולי קורונה מאומתים בתוך מאגר ה-BIOBANK הבריטי¹⁵, לא מצא קשר, לאחר ניכוי ערפלנים, בין רמות ויטמין D בדם לסיכון ללקות בזיהום ויראלי בכלל, ובזיהום בקורונה בפרט. החוקרים במחקר הישראלי מסבירים כי ייתכן וגודל המדגם במחקר הבריטי לעומת המחקר הישראלי, תרם לחוסר היכולת להוכיח קשר בין שני המשתנים [2,35].

¹⁴ מעניין לציין כי המחקר מצא כי שכיחות הדמנציה, יתר לחץ דם, מחלות לבביות והפרעות ריאה כרוניות היתה גבוהה יותר בקרב אלו אשר לא לקו בקורונה. גורמי סיכון נוספים להידבקות היו מין גברי, גיל מעל 50, ומגורים בעיר עם חתך סוציאקונומי נמוך, אך רק גיל מעל 50 היווה גורם סיכון למחלה קשה יותר [2].

¹⁵ UK BioBank הוא מאגר של 500,000 מתנדבים אחריהם נערך מעקב רפואי רב שנתי רציף, כולל דגימות גנטיות, דם, שתן ורוק מתוך מטרה לבחון גורמי סיכון שונים להתפתחות מחלות [62].

37. מחקר נוסף, תצפיתי, רטרוספקטיבי, אשר פורסם בספטמבר 2020, ובוצע בשיתוף שירותי בריאות "כללית", הדגים קשר בין רמת ויטמין D למחלת הקורונה. במחקר, **שכלל 52,405 חולי קורונה** (ו-52,405 בריאים אשר הותאמו לפי גיל, מין, אזור גיאוגרפי, מצב סוציאקונומי וקבוצה מותאמת קלינית), הודגם כי **חסר חמור בויטמין D** (אשר הוגדר כרמה בדם הנמוכה מ-12 ננוגרם למיליטר) כמו גם **חסר בויטמין D** (רמה בדם הנמוכה מ-20 ננוגרם למיליטר) **שכיחים הרבה יותר בקרב האוכלוסייה החרדית והאוכלוסייה הערבית בישראל ונמצאו בקורלציה חיובית חזקה לסיכון לחלות במחלת הקורונה**, זאת הן ברמת האוכלוסייה והן ברמת הפרט.

38. כך, הודגם כי בהשוואה למטופלים עם רמות ויטמין D בדם הגבוהות מ-30 ננוגרם למיליטר (שהוגדרה כרמת הנורמה), מטופלים עם חסר חמור של ויטמין D נמצאו בסיכון של פי 1.817 ללקות בקורונה, ואף אלו עם רמות ביניים (בין 20 ל-30 ננוגרם למיליטר) נמצאו בסיכון מוגבר. ממצא זה עדיין תקף גם בניכוי הסיכון המוגבר ללקות בקורונה מעצם היותם חלק מן הקהילות הערבית והחרדית. **מחברי המחקר ממליצים על חשיפה מוגברת לשמש כמו גם על נטילת ויטמין D, רצוי בתצורת טיפות** [32].

39. נציין, כי תוצאות מחקר זה, דומות לתוצאות מחקר תצפיתי, רטרוספקטיבי, אשר בוצע במאי 2020, באוניברסיטת שיקאגו לרפואה ואשר כלל 489 מטופלים. ממחקר זה עולה כי בניכוי ערפלנים, הסיכוי ללקות בקורונה בקרב מטופלים עם חסר בויטמין D (מתחת ל-20 ננוגרם למיליטר) היה גבוה פי 1.77 ביחס לאלו עם ערכי ויטמין D תקינים (מעל 20 ננוגרם למיליטר). מחברי המחקר זה, **ממליצים על מתן תוספת של 4000-5000 יחידות בינלאומיות של ויטמין D ליום לכלל האוכלוסייה** [34].

40. מחקר רטרוספקטיבי, תצפיתי, אשר פורסם באוגוסט 2020, וכלל 42 מטופלים עם כשל נשימתי חריף בשל מחלת הקורונה שטופלו ביחידה לטיפול נמרץ נשימתי בבית החולים הפוליקליני, בבארי, איטליה, בחן את הקשר בין חסר בויטמין D לתמותה ממחלת הקורונה. 81% מן המטופלים אשר נכללו במחקר סבלו מחסר בויטמין D (פחות מ-30 ננוגרם למיליטר).

41. מתוצאות המחקר עולה, כי **בקרב החולים הסובלים מחסר חמור בויטמין D, הסיכון למוות לאחר 10 ימי אשפוז עמד על 50%**, לעומת 5% בקרב מטופלים עם רמות ויטמין D העולות על 10 ננוגרם למיליטר (ללא הבדל משמעותי סטטיסטית בפרמטרים השונים בין הקבוצות, כולל בפרמטרים הקליניים).

42. **החוקרים ממליצים על העלאת רמות ויטמין D בדם ל-60-40 ננוגרם למיליטר בקרב אוכלוסיות בסיכון** זאת באמצעות מתן תוספת. כמו כן, ממליצים החוקרים לטפל במטופלים החולים בשפעת או בקורונה גם במינונים גבוהים של ויטמין D, כל זאת בכפוף לתוצאות מחקרים קליניים בנושא [47].

43. בתחילת אוגוסט 2020, פורסם בעיתון הבינלאומי למחלות זיהומיות (International Journal of Infectious Diseases) מחקר אשר בחן את הסטטוס התזונתי של 50 מטופלים מעל גיל 15 אשר לקו בקורונה ואושפזו בבית החולים האוניברסיטאי Inha שבדרום קוריאה. בין היתר, בחן המחקר את רמות ויטמין D בקרב החולים (בתוך שבוע לאשפוז).

44. מן המחקר עלה כי בקרב 76% מן המטופלים נמצא חסר של הויטמין (מתחת ל-20 ננוגרם למיליטר) מתוכם, כשליש (24% מכלל המטופלים) עם חסר חמור (רמה מתחת ל-10 ננוגרם למיליטר). לעומת זאת, בקבוצת הביקורת (שהגיעה לבצע בדיקות שגרה בבית החולים), נמצאו 43% עם חסר בויטמין D בהם כשישית (7.3% מכלל המטופלים), עם חסר חמור [48].

45. מחקר תצפיתי, רטרוספקטיבי נוסף, אשר פורסם בכתב העת Nutrients, ב-10 בספטמבר 2020, בחן את הקשר בין רמות ויטמין D בדם לחומרת המחלה בקרב 185 חולי קורונה אשר התאשפזו בבית החולים האוניברסיטאי שבהיידלברג, גרמניה.

46. מתוצאות המחקר עולה כי רמות ויטמין D בדם בקרב אוכלוסיית המאושפזים היו נמוכות יותר משמעותית ביחס לאוכלוסיית החולים אשר לא נזקקה לאשפוז (ערך חציוני של 14.6 לעומת 18.6 ננוגרם למיליטר). כמו כן, נמצא כי **חסר בויטמין D** (רמה הנמוכה מ-12 ננוגרם למיליטר) **נקשר לסיכון מוגבר לצורך בהנשמה פולשנית** (סיכון מוגבר פי 6.12) ולתמותה (סיכון מוגבר פי 14.73). תוצאות דומות, אם כי חלשות יותר סטטיסטית, מתקבלות כאשר הרף לחסר ויטמין D נקבע על 20 ננוגרם למיליטר.

47. כמו כן, מציינים החוקרים כי לא נמצא הבדל בין שכיחות החסר בויטמין בקרב חולי הקורונה ביחס לשכיחותו בכלל האוכלוסייה. החוקרים מציינים כי **מדובר בקשר נסיבתי בלבד**, לעת עתה, וכי נדרשים מחקרים נוספים באשר ליעילות הטיפול בויטמין D בקרב אוכלוסיית חולי הקורונה. עם זאת, לאור פרופיל הבטיחות הידוע של הויטמין ולאור הקלות בה ניתן לשפר את רמות הויטמין בדם, **ממליצים החוקרים על מתן תוספת של ויטמין D יומיומי או שבועי (לא בבולוסים) לכלל האוכלוסייה הנמצאת בסיכון למחלת קורונה קשה** [66].

48. מחקר תצפיתי, פרוספקטיבי, אשר פורסם בספטמבר 2020¹⁶, בחן את תופעות הלוואי ארוכות הטווח של מחלת הקורונה, וכלל בין היתר נתונים אודות רמות ויטמין D אצל החולים. המחקר, בו נכללו 109 מחלימים מאוסטריה (נתונים לגבי רמות הויטמין בתחילת המחלה היו רק אצל כשליש מהם), הראה כי 8 שבועות לאחר המחלה, סובלים החולים ממטבוליזם לקוי של ויטמין D ורמות מוגברות של הורמון הפראתירואיד¹⁷. רמות ההורמון

¹⁶ מחקר ה-CovILD

¹⁷ PTH – הורמון המופרש מבלוטת יותרת התריס ומסייע לאיזון משק הסידן בגוף.

המוגברות נמצאו בשכיחות גבוהה יותר במטופלים אשר נזקקו לאשפוז בטיפול נמרץ, בעוד שלא נראתה שונות משמעותית סטטיסטית ברמות הויטמין בקרב קבוצות החומרה השונות של המטופלים 8 שבועות לאחר המחלה (אם כי התוצאות הראו יחס הפוך בין רמות הויטמין לחומרת המחלה).

49. החוקרים מסיקים כי רמות נמוכות של ויטמין D בתחילת המחלה וב-8 שבועות שאחריה, היו אומנם שכיחות יותר אצל חולי קורונה (עם עלייה ניכרת במהלך ההתאוששות), אך לא ברור אם וכיצד ניתן להשליך ממטבוליזם הויטמין על מהלך המחלה. לאור זאת, אומרים החוקרים כי לא ברורה חשיבות מתן תוספת ויטמין D בקרב חולי קורונה [75].

50. מחקר תצפיתי, רטרוספקטיבי נוסף אשר פורסם בסוף ספטמבר, כלל 235 חולי קורונה (מאומתים ב-PCR או ממצאי CT חזה מתאימים), בני 20-90 שנים, אשר אושפזו בבית החולים Sina שבטהראן, איראן. מחקר זה בחן גם הוא את הקשר בין רמות ויטמין D לחומרת מחלת הקורונה (על רקע חסר כללי בויטמין D באוכלוסיית איראן – בייחוד המבוגרת). במחקר, 67.2% מן המטופלים היו עם חסר בויטמין D (מתחת ל-30 ננוגרם למיליטר).

51. מן המחקר עלה, כי מטופלים אשר סבלו מחסר בויטמין D היו בעלי סיכון גבוה פי 1.59 ללקות במחלת קורונה קשה והסיכון לתמותה ירד עם העליה ברמות הויטמין בדם. מחברי המחקר ממליצים לשמור על רמות אופטימליות של מעל 40 ננוגרם למיליטר ולכלל הפחות מעל ל-30 ננוגרם למיליטר [77].

52. מחקר התערבותי קטן, אקראי ופתוח, אשר כלל 76 חולי קורונה בבית החולים ריינה סופיה שבקורדובה אשר בספרד, בחן את השפעת מתן תוספת פומית של ויטמין D (532 מיקרוגרם (21280 יחידות בינלאומיות) ביום האשפוז ו-266 מיקרוגרם (10640 יחידות בינלאומיות) של ויטמין D₃ בימים 3

7-1 (לאשפוז) לחולים אשר אושפזו וטופלו בטיפול הסטנדרטי כנגד הנגיף (שכלל בזמנו הידרוקסיכלורוקווין ואזירתרומיצין).

53. תוצאות המחקר הראו ירידה של 96% בצורך באשפוז בטיפול

נמרץ (1/50 בקבוצה שקיבלה תוספת ויטמין D, לעומת 13/26 בקבוצה אשר לא קיבלה תוספת). כלל המטופלים אשר קיבלו את התוספת שוחררו לביתם, בעוד שבקבוצת המטופלים שלא קיבלו תוספת, 2 נפטרו, והיתר (11) שוחררו לביתם (לאחר אשפוז בטיפול נמרץ). מחקר רב מרכזי נוסף מתנהל בימים אלו בספרד [44].

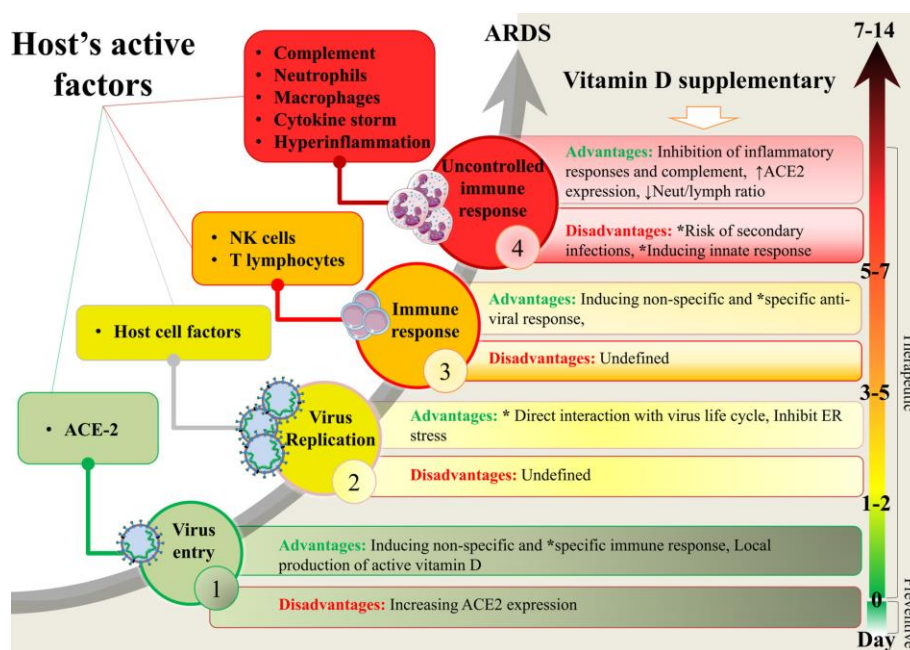
המלצות בעולם בנושא נטילת ויטמין D בזמן מגיפת הקורונה

54. לאור מעורבותו של ויטמין D בתהליכים רבים בגוף, ובפרט באיזונה של מערכת החיסון ובפעילות התקינה, גופים רבים בעולם ממליצים על שמירה על רמות תקינות של ויטמין D.

55. לאחרונה, אף התבטא ד"ר אנתוני פאוצ'י, מנהל המכון הלאומי האמריקאי לאלרגיה ולמחלות זיהומיות (ה-NIAID) בנושא, ויצא חוצץ כנגד מרביתם המוחלט של תוספי המזון השונים, מלבד שניים. לדבריו, חוסר בויטמין D משפיע על הנטייה לזיהומים, ומציין כי הוא מקפיד על נטילת תוספי ויטמין D בעצמו (זאת, בנוסף לויטמין C במינון של 1-2 גרם ליום) [63]. על אף זאת, מרבית ההמלצות אינן קשורות ישירות למגיפת הקורונה, אלא כלליות יותר. לפיהן, יש להקפיד על רמות תקינות של הויטמין בדם.

56. עד כה, לא בוצעו מחקרים פרוספקטיביים בנוגע למתן ויטמין D כחלק מארסנל הטיפול הרפואי כנגד קורונה. למחלה עצמה מספר שלבים השונים בהסתמנותם הקלינית, ולמתן ויטמין D עשויה להיות השפעה מועילה אך גם הרסנית כתלות בעיתוי המתן.

57. סקירה אשר פורסמה במהלך אוגוסט 2020 בנוגע לטיפול בויטמין D במחלת קורונה, שוקלת את העיתוי בו רצוי לתת את התוספת אל מול הסיכון הטמון בהעלאה מהירה של רמות ויטמין D. מחברי הסקירה מצביעים על הצורך בביצוע מחקרים מתוכננים היטב, על מנת לשפר את הבנתנו בנוגע לתועלת האפשרית של תוספת ויטמין D במסגרת הטיפול במחלת הקורונה [73].



השערות באשר למקומו של ויטמין D בפתוגנזה של מחלת הקורונה [73]

58. מסקירה שערך ארגון הבריאות העולמי (ה-WHO) על מתן תוספת יומיומית של ויטמין D למניעת זיהומים נשימתיים, נמצא כי המתן יעיל בעיקר בקרב ילדים מתחת לגיל 16, במינון שאינו עולה על 800 יחידות בינלאומיות ליום למניעת זיהומים בדרכי הנשימה. כמו כן, הומלץ על מתן מינון נמוך (של עד 800 יחידות בינלאומיות ליום) ולא מתן בולוסים¹⁸ (שכן אלו עשויים להחמיר מצב קיים, כלומר לגרום לדיכוי חיסוני). עם זאת, מסייג הארגון ואומר כי נדרשים מחקרים נוספים בטרם יהיה ניתן להחיל את ההמלצה ברמת האוכלוסייה הכללית [26,29].

¹⁸ מתן בולוס (Bolus) של תרופה הוא מתן כמות גדולה בפרק זמן קצר. לרוב, מטרת הטיפול במשטר טיפולי שבזה הוא העלאת רמות התרופה במהירות לרמה הטיפולית הרצויה.

59. ככלל, מספר מחקרים תצפיתיים המליצו על הגעה לרמות של 40-50 ננוגרם למיליליטר של ויטמין D **להפחתת הדבקות בזיהומים של מערכת הנשימה בבתי חולים**. עם זאת, גם רמות של מעל 20 ננוגרם למיליליטר עשויות להפחית את הסיכון. מחקר תצפיתי בודד אף הצביע על רמה של 38 ננוגרם ומעלה כמגינה מפני דלקת ריאות.

60. על מנת להגיע לרמות אלו, ממליצים החוקרים על נטילת 2000-5000 יחידות ליום של ויטמין D. לחילופין, הם מציעים נטילה של 10,000 יחידות ליום למשך החודש הראשון, ולאחר מכן הפחתה ל-5,000 יחידות ליום על מנת לשמר רמה של 40-60 ננוגרם למיליליטר. **הם אף ממליצים על נטילת מגנזיום במשולב עם ויטמין D**, לאור העובדה שמגנזיום מסייע לשפעל את הויטמין, וכי כל האנזימים המעורבים בעיבוד הויטמין דורשים מגנזיום¹⁹[4]. יצויין, **כי בביקורת עמיתים הובעה התנגדות** להמלצה על מינונים גבוהים אלו, בהיעדר מחקר קליני מוסדר המוכיח את התועלת הישירה בטיפול, **מחשש לירידה בצפיפות עצם בנטילה ממושכת** (מעל 3 שנים) של ויטמין D [20].

61. **המכון הלאומי לבריאות האמריקאי (ה-NIH)** מציין **כי אין די מידע** על מנת להמליץ בעד או נגד נטילת תוספת ויטמין D למניעה או לטיפול במחלת הקורונה. עם זאת, **מומלצת באופן כללי נטילת 600 יחידות בינלאומיות של ויטמין D ליום**, כאשר מעל גיל 70, מומלצת נטילת 800 יחידות בינלאומיות [27,31].

62. מאמר אשר פורסם בירחון האירי לרפואה במהלך אפריל 2020, המליץ על מתן בין 800 ל-2000 יחידות ליום של הויטמין על מנת לשמר רמות של מעל 20 ננוגרם למיליליטר [8]. בהמשך להמלצות אלו, באותו גיליון, במאמר המשך הנוגע לילדים הומלץ גם עבורם על שמירת רמות מספקות של הויטמין בדם, ללא התייחסות למינון [16].

¹⁹ המגנזיום משמש כקו-פקטור בעיבוד האנזימטי שעובר הויטמין בכבד ובכליה. המינון המומלץ של מגנזיום הינו 250-500 מ"ג ליום

63. ה-NHS, שירות הבריאות הלאומי של בריטניה, בדומה לוועדה הבריטית המייעצת המדעית לתזונה, **המליץ, במהלך מגיפת הקורונה על נטילת 400 יחידות בינלאומיות של ויטמין D מדי יום**. זאת, ללא שינוי בהמלצותיו הקבועות על מתן תוספת קבועה של 400 יחידות בינלאומיות ליום לכלל האוכלוסיה מגיל שנה ומעלה, בעיקר בחודשי הסתיו והחורף (מתחת לגיל שנה הוא אינו ממליץ על מתן תוספת לתינוקות הנזונים מפורמולה בנפח העולה על חצי ליטר ליום, אך לתינוקות יונקים ולתינוקות הנזונים מפחות מחצי ליטר פורמולה ליום הוא ממליץ על נטילת 280-400 יחידות בינלאומיות של ויטמין D ליום) [11].

64. שירות הבריאות הבריטי ציין, כי קיימים דיווחים על כך שויטמין D מפחית את הסיכון למחלת הקורונה, אך ללא עדויות מספקות עד כה. המלצות השירות ביחס למבוגרים וילדים מעל גיל 11, הן להימנע ממינון יומי העולה על 4000 יחידות בינלאומיות, לילדים בני 10-1 שנים, וכן להימנע מצריכת מינון גבוה מ-2000 יחידות בינלאומיות ליממה. ביחס לילדים מתחת גיל שנה, המלצתו להימנע מצריכה של מעל מ-1000 יחידות בינלאומיות של ויטמין D ליום [11,38]. המלצות דומות יצאו מממשלות סקוטלנד, וויילס וכן מהסוכנות לבריאות הציבור הצפון אירית [14].

65. **6 אגודות רפואיות מרחבי העולם** - החברה האמריקאית למחקר עצם ומינרלים, האגודה האמריקאית לאנדוקרינולוגיה קלינית, החברה האנדוקרינית, החברה האירופית לרקמה מסוידת (European Calcified Tissue Society), הקרן הלאומית האמריקאית לאוסטאופורוזיס (National Osteoporosis Foundation) והקרן הבינלאומית לאוסטאופורוזיס, **יצאו, בתחילת יולי 2020, בקריאה משותפת לצריכת ויטמין D** באמצעות חשיפה לשמש למשך 15-30 דקות, בין השעות 11 ל-15, או לחילופין בצריכת תוספי תזונה. זאת, לאור הירידה הכללית בחשיפה לשמש בשל הקורונה, אך ללא קשר ישיר למניעה או לטיפול במחלה. האגודות

המליצו לכלל האוכלוסייה הבוגרת (מעל גיל 19), לצרוך בין 400 ל-1000 יחידות בינלאומיות ליום של ויטמין D [37].

66. כבר במרץ 2020 המליץ המנהל לשעבר של המרכז האמריקאי לבקרת מחלות ומניעתן (CDC), ד"ר טום פריידן, על נטילת תוספות ויטמין D כחלק מן המאבק בקורונה [4].

67. סקירת ספרות אשר פורסמה ב-BMJ-NUTRITION מסכמת ואומרת כי [41]:

- א. ויטמין D חיוני לבריאות טובה.
- ב. מרבית האוכלוסייה בקווי הרוחב הצפוניים (בריטניה, אירלנד, צפון אירופה, קנדה, החלקים הצפוניים של ארה"ב, צפון הודו וסין) **סובלת מחוסר ויטמין D באופן כרוני**, ובייחוד בחודשי החורף ובפרט **במצבים בהם נדרשת הישארות בבתים**.
- ג. **החסר בויטמין D עשוי להחמיר במהלך מגיפת הקורונה הנוכחית ועל כן מומלץ על מתן תוספת לשוהים בבידוד, בתנאים הכוללים הימנעות מחשיפה לשמש**. זאת בהתאם להמלצות הממשלתיות המעודכנות בכל אזור, 400 יחידות בינלאומיות ליום בבריטניה, 600-800 יחידות בינלאומיות ליום בארה"ב ובמדינות האיחוד האירופי.
- ד. אין עדות מדעית חזקה לכך שמתן ויטמין D במינונים גבוהים מסייע למניעת מחלת הקורונה.
- ה. ישנם סיכונים בריאותיים בעודף ויטמין D, בייחוד באלו הסובלים ממחלות רקע, כדוגמת תפקוד כלייתי לקוי.

68. כותבי הסקירה מזהירים מפני טיפול במינונים הגבוהים מן הגבול העליון המומלץ, 4000 יחידות בינלאומיות ליום, ולבטח מפני טיפול במינונים גבוהים מאוד של ויטמין D, מעל 10000 יחידות בינלאומיות ליום, שלא תחת פיקוח רפואי או התוויה רפואית.

69. אזהרה זו, עולה בקנה אחד עם המלצות הועדה הבריטית המייעצת בנושאי תזונה (SACN), המכון לרפואה האמריקאי (IOM) והסוכנות האירופית לבטיחות מזון, **שלא לצרוך במזון או אמצעות תוספים יותר מ-4000 יחידות בינלאומיות של ויטמין D ליום למבוגר**. כל זאת, במקביל לחשיפה הולמת לשמש, מ-10 דקות בשעות הצהריים לבהירי עור ועד 25 דקות לכהי עור (לעור שאינו מוגן בקרם הגנה) [41].

70. סקירה נוספת על תפקידו של ויטמין D במניעת זיהום בקורונה, התקדמות המחלה וחומרתה, אשר פורסמה ביוני 2020 בכתב העת הרפואי *Journal of Infection and Public Health*, מציינת כי על אף היעדר עדויות מספקות לקשר בין רמות הויטמין לחומרת מחלת הקורונה והתמותה ממנה, **הרי שלאור ההשפעה המגינה של הויטמין במחלות נשימתיות זיהומיות, מומלץ, בייחוד לאלו הסובלים מחסר ויטמין D, על הוספתו לתזונתם, על מנת להגיע לרמה אופטימלית בדם של 30-50 ננוגרם למיליליטר** [45].

71. ההמלצות הישראליות:

א. באופן כללי וללא קשר למגפת הקורונה הנוכחית, לאור רמות נמוכות בדם של ויטמין D שנמצאו באוכלוסייה, ממליץ משרד הבריאות על מתן תוספת של ויטמין D לתזונה היומיומית, הן על ידי מבוגרים מעל גיל 65 (במינון של 800-1000 יחידות בינלאומיות ליום), הן על ידי תינוקות (400 יחידות ליום), והן על ידי ילדים ומתבגרים [21,22,65].

ב. סביב מגיפת הקורונה הנוכחית, פרסם משרד הבריאות הנחיות תזונתיות לכלל האוכלוסייה, ובהן, הומלץ על שמירת רמת ויטמין D תקינה באמצעות יציאה לשמש למשך 20 דקות מצטברות ביום בשעות השמש, בין השעות 11 ל-16, או באמצעות נטילת תוסף של 800-1000 יחידות בינלאומיות של ויטמין D ליום, בעיקר לקשישים ולמי שאינו חשוף לשמש [23].

ג. הנחיות משרד הבריאות לעיל, מפנות גם לנייר עמדה אותו חיברו פרופסור צופיה איש שלום²⁰ ואחרים, **הממליץ על מתן תוספת ויטמין D בעבור כלל האוכלוסייה, סביב מגפת הקורונה הנוכחית, במינון של 1000-2000 יחידות בינלאומיות ליום**²¹ ולהימנע מטיפול בבולוסים [24].

ד. בנוסף, נייר עמדה אשר הוציא האיגוד הישראלי לרפואת ילדים בסוף אפריל 2020, **בנוגע לשיפור סטטוס ויטמין D בעת מגפת הקורונה, ממליץ על חשיפה יומיומית קצרה לשמש ועל נטילת ויטמין D במינון של 1000 יחידות בינלאומיות ליום לכלל הילדים החל מגיל שנה, למשך 6 שבועות, וכן, על אימוץ מדיניות של העשרת החלב בויטמין D** [25].

²⁰ מומחית לרפואה פנימית, אנדוקרינולוגיה וסוכרת ומפעילה את יחידת המחקר האנדוקריני במרכז הרפואי לין, בחיפה [64].

²¹ מינון זה נמוך מן הגבול העליון (4000 יחידות ליום מעל גיל 8, 3000 יחידות ליום בגיל 4-8 ו-2500 יחידות ליום מעל גיל שנה ועד 4) הנחשב כבטוח על ידי מכון הרפואה האמריקאי (IOM) [25].

נספח – ויטמין D, תפקידיו והקשר למחלות נשימתיות - רקע מדעי

72. ויטמין D הוא פרו-הורמון²² כולסטרול דמוי סטרואיד²³, מסיס בשומן המפעיל למעלה מ-200 גנים שונים בגוף האדם.

73. המטבוליזם הכללי של ויטמין D ידוע ומוכר היטב:

צריכת מזונות העשירים (דגים – סלמון וסרדינים) או המועשרים בויטמין D (מוצרי חלב ואחרים) או יצירה בעור תוך חשיפה לקרינה על-סגולה (UV-B – באורך גל של 290-315 ננומטר). <--> המרה ל-25(OH)D בכבד. <--> המרה לקלציטריוול²⁴ (1,25(OH)₂D) בכליה או ברקמות השונות.

74. הויטמין עצמו חודר לגרעיני התאים השונים באמצעות קולטן לויטמין D, נקשר ל-DNA, ישירות או באמצעות הפעלת מולקולות איתות המבצעות תפקידים דומים, ומבקר הפעלה והשתקה של גנים שונים [4,13,16,41].

75. בין היתר, מוכרת השפעתו של הויטמין על **משק הסידן בגוף** באמצעות בקרה על הורמון הפרה-תירואיד, **בניית והרס עצם**, ומגוון רחב של מערכות שונות בגוף אשר **עשויות להיפגע בחסר שלו**. חסרונו נקשר למחלות אוטואימוניות, מחלות לב, סוכרת סוג 2, השמנה, ירידה קוגניטיבית ולחימה בזיהומים שונים²⁵ [2]. הויטמין אף קשור קשר הדוק למערכת החיסון ולקולטנים לויטמין D הנמצאים על פני תאי B ותאי T של מערכת החיסון. היקשרות הויטמין מבקרת את תגובות מערכת החיסון המולדת

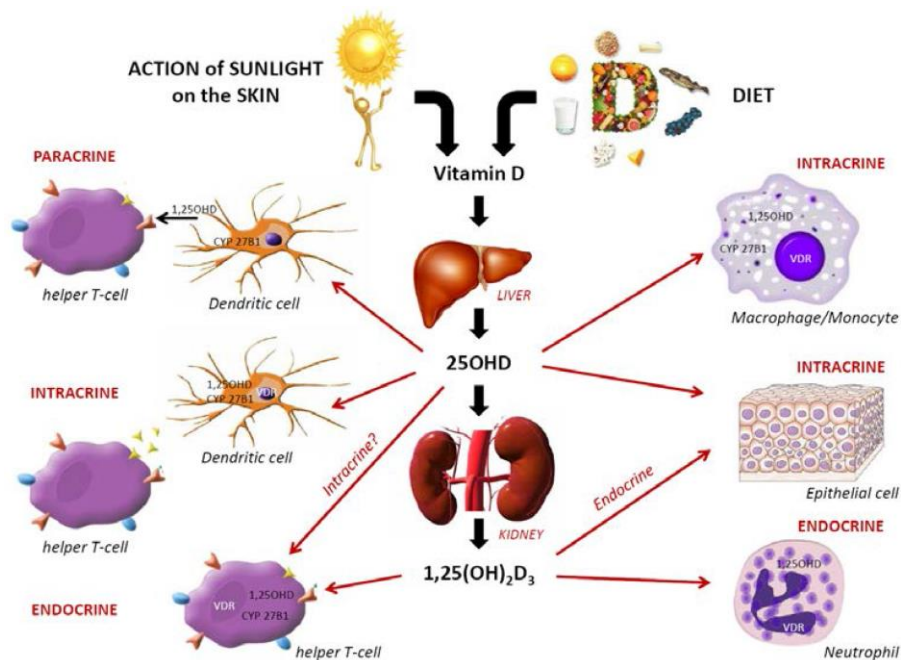
²² מולקולה אשר לאחר עיבוד אנזימטי בגוף הופכת להורמון פעיל

²³ סטרואידים הם תרכובות אורגניות הפעילות ביולוגית ולהם שני תפקידים עיקריים – מרכיבים את ממברנות התאים ומייצבות אותן ומשמשים כמולקולות איתות בגוף (מעבירות מסרים שונים לפעילות התא – ייצור, הרס, פירוק, בנייה וכדומה).

²⁴ הצורה הפעילות של ויטמין D.

²⁵ ויטמין D משמש כגורם מבקר שלילי על מערכת הרנין-אנגיוטנסין שלה השפעה שלילית, כאשר היא מופעלת ביתר, על מערכת הלב והכליות. למערכת גם השפעה על מערכת החיסון המולדת (כאשר היא מופעלת ביתר היא עשויה לתרום לסערת ציטוקינים). חסר בויטמין נקשר גם למחלות אוטואימוניות [3].

והנרכשת²⁶ [3,72]. קורלציה הפוכה נמצאה גם בין רמות ויטמין D לרמות החלבון CRP (אשר יכול לשמש מדד לסערת ציטוקינים)²⁷ [36].



דרכה של מולקולת ויטמין D בגוף [52]

76. הויטמין נמצא, כאמור, במספר מועט של מזונות (שמן דגים, שמן כבד של דג קוד נורבגי) בכמות היכולה לספק את הקצובה היומית המומלצת של ויטמין D וברוב המקרים (עד כ-80% מהמקרים), קיים צורך בחשיפה לשמש על מנת להשלים את הכמות הנדרשת [13].

77. לאור תכונותיו, בעבר (1930-1940), נעשה שימוש במינון גבוהים מאוד של ויטמין D, 60,000 עד 600,000 יחידות ליום, לטיפול ולאזון מחלות שונות כאסתמה, דלקת מפרקים שגרונית (RA), רככת ואף שחפת. עם זאת, לאור מספר מקרי היפרקלצמיה (עודף סידן), הטיפול הופסק. ניסוי קליני למתן

²⁶ במספר מחקרי תאים הודגמה עלייה ביכולת הבקטריוצידיה של מקרופאגים כנגד שחפת (אם כי מחקר אקראי, מבוקר, כפול סמיות שפורסם לאחרונה, לא הראה כל יכולת מניעה של זיהום בשחפת במתן תוספת ויטמין D) [42,43].

²⁷ סערת ציטוקינים היא תגובה פיזיולוגית בבני אדם ובבעלי חיים שונים אשר במסגרתה מערכת החיסון המולדת גורמת לשחרור לא מבוקר וביתר של מולקולות איתות פרו-דלקתיות הנקראות ציטוקינים. שחרור מאסיבי זה יכול לגרום לכשל איברי רב מערכתי ולמוות [53].

תוספת של 4000 יחידות בינלאומיות של ויטמין ליום **נמצא כמספק בהפחתת זיהום בנגיף הדנגה** [4].

78. **במספר מחקרים בעבר, דווח כי מתן תוספת ויטמין D נקשרה עם ירידה בסיכון לזיהומים נשימתיים בכלל וחמורים בפרט, וכן לירידה בסיכון לתמותה בחולים מונשמים** [2,3]. זאת במספר מנגנונים:

א. נמצא כי הויטמין מסייע בהפחתת הנזק הריאתי הנגרם כתוצאה מחשיפה לליפופוליסכרידים²⁸ שונים, וגורם להשפעה אנטי דלקתית ישירה ועקיפה בריאות [13].

ב. תאי אפיתל הריאה מבטאים רמות גבוהות של ציטוכרום P450²⁹ 27B1 ורמות נמוכות של 24A1 המסייעים בהמרה של ויטמין D לצורתו הפעילה³⁰ [24].

79. נמצא כי הויטמין מסייע בלחימה בזיהומים הנשימתיים באמצעות מספר מנגנונים [4]:

א. **סיוע בהקמת מחסום פיזי** – סיוע ביצירת צמתים לא עבירים בין התאים (Tight Junctions).

ב. **חיסוניות תאית טבעית** – הגברתה באמצעות השפעה על יצירת מולקולות אנטימיקרוביאליות שונות הפועלות ישירות כנגד חיידקים, נגיפים ופטריית באמצעות חירור הממברנה (הקרומ) שלהם. סוגייה זו הוכחה במספר מחקרים קליניים ומחקרי חיה; כמו גם איזונה באמצעות הפחתת סערת הציטוקינים (מפחית ייצור ציטוקינים פרו-אינפלמטוריים כ-TNF- α וכאינטרפרון γ) המושרית על ידי המערכת המולדת.

²⁸ ליפופוליסכרידים הם מרכיבים בממברנות חיידקים. במגע עם תאי מערכת החיסון הם גורמים לתגובה דלקתית חריפה ומשמעותית של הגוף העשויה לגרום להרס של תאים בגוף ול"סערת ציטוקינים" (ראה להלן).
²⁹ אנזימים (מולקולות המהוות זרז ביולוגי לתהליכים כימיים שונים) ממשפחה הנקראת P450 (בולעת אור בצורה מקסימלית באורך גל של 450 ננומטר) ומשפעלת תהליכים שונים – בין היתר, הפיכת תרופות / מולקולות שונות לצורתן הפעילות.
³⁰ אנליזת ביטוי גנים אשר פורסמה ביולי 2020, ואשר בוצעה על תאים אשר נלקחו משטיפה ברונכואלביאולרית של חולי קורונה, בהשוואה לתאים אשר נלקחו מחולים אחרים, הראו ירידה של פי 2 בביטוי קולטנים לויטמין D ועליה של פי 465 באנזים 24A1 ופי 208 באנזים 3A4 המפרקים ויטמין D [74].

- ג. **חיסוניות מסתגלת** – הויטמין מדכא תגובות המושרות על ידי תאי T מסייעים מסוג 1 ומקדם תגובות המושרות (ייצור ציטוקינים) על ידי תאי T מסייעים מסוג 2, כמו גם קידום ייצור תאי T רגולטוריים ובכך מווסת את תגובות מערכת החיסון ומסייע במניעת יציאת המערכת החיסונית מאיזון.
- ד. מתן ויטמין D מעודד ביטוי גנים הנקשרים לייצור מולקולות נוגדות חמצון בגוף (כדוגמת הגלוטתיון)³¹. ייצור זה מפנה יותר ויטמין C, המשמש בגוף בין היתר כנוגד חימצון, וידוע בתכונותיו האנטי-מיקרוביאליות לטובת מערכת החיסון.
- ה. ויטמין D אף משפיע על המטבוליזם של אבץ בכך שמגביר את ייצור משאבות האבץ בממברנת התא ומעלה את ריכוזו בתא [55]. לאבץ, בתורו, חשיבות במניעת חדירת נגיפים לתאים, בעיכוב השכפול הנגיפי, ייצור החלבונים הנגיפיים ובתרגומם, בשחרור חלקיקי נגיף מהתא הנגוע ובערעור יציבות ממברנת הנגיף [34,56].
80. באשר לתפקידו של הויטמין במחלת הקורונה, בנוסף לאמור לעיל אודות ההשפעות הרוחביות על פעילות מערכת החיסון וכשירותה, הרי שנגיף הקורונה משתמש, בין היתר בחלבון DPP-4/CD26³² אשר מגיב לחלבון ה-Spike הנגיפי, באמצעותו חודר הנגיף לתאים. לאחר תיקון חסר בויטמין D, הודגמה ירידה משמעותית בחלבון זה [8].

חסר ויטמין D

³¹ תגובות חימצון שונות, יכולות לגרום ליצירת חומרים, הנקראים רדיקלים חופשיים המתחילים תגובת שרשרת הפוגעת בתאי הגוף. נוגדי חמצון עוצרים תגובות שרשרת אלו [54].

³² DPP4/CD26 הוא חלבון המצוי על פני ממברנות תאים המשמש בבקרה של תגובות כימוקינים וציטוקינים שונים. חלבון זה גם משמש בקולטן פרקטי לנגיפי קורונה שונים (בעבר, נחקר בהקשר לנגיף ה-MERS) – בין היתר, לנגיף הקורונה החדש [57].

81. **חסר בויטמין D נובע בעיקר משתי סיבות** – חשיפה לא מספקת לקרינת על סגול B (קרני השמש) וצריכה לא מספקת של ויטמין D בתזונה [13].

82. **החסר הוא שכיח למדי וכלל עולמי** – באירופה – חסר בקרב 20-60% מהאוכלוסיה בכלל קבוצות הגיל, ובאסיה חסר של כ-60% בקרב ילדים בהודו (כאשר שכיחות החסר במבוגרים עומדת על 96%-20) ובפקיסטן ועד 86% מהאוכלוסיה באיראן. מצבן של אוכלוסיות מהגרים באירופה, אף גרוע יותר – 51% בהולנד, 44% בגרמניה ו-31-34% בבריטניה מאוכלוסיית המהגרים סובלים מחסר [13].

83. **עונתיות של החסר – במדינות הצפוניות, במהלך החורף**, לאור מסלול השמש, אין די קרינת UVB התומכת ביצירת כמות מספקת של ויטמין D ובשילוב עם צריכת ויטמין D לא מספקת במזון, ישנה ירידה עונתית בחורף ברמות ויטמין D בדם (במנצ'סטר, בריטניה, רמות הויטמין D הן הנמוכות ביותר במהלך חודש פברואר) [41].

84. **רמות הויטמין יורדות עם הגיל** – הן מסיבות פיזיולוגיות (כמות חומר הגלם לייצור ויטמין D בעור פוחתת בכ-50% מגיל 20 לגיל 80); הן מסיבות הקשורות לאורח החיים (מבוגרים נוטים פחות לבלות זמן בשמש³³, ולאור נטייתו של הויטמין להתפרק לאורך זמן [13]); הן מסיבות הקשורות למצב הבריאות (תרופות מסוימות מפחיתות את ייצור הויטמין באמצעות היקשרות לקולטן פרגנאן- X^{34} המזרז את פירוק הויטמין – תרופות נוגדות פרכוס, נוגדות ממאירות, אנטיביוטיקות שונות, נוגדי דלקת, תרופות להורדת לחץ דם, תרופות אנדוקריניות שונות, אנטיטרטרווראליות ומספר תרופות צמחיות) [4].

³³ זמן מחצית החיים של הויטמין, במקרה של ויטמין D3 עומד על 15 ימים ומעט נמוך יותר בויטמין D2 (13-15 ימים).

³⁴ Pregnane X receptor – חלבון שתפקידו לחוש נוכחות של חומרים רעילים זרים לתא ולסלקם. חלבון זה מזרז את פירוק הויטמין לרכיביו הלא פעילים ולסילוקו מהגוף [58].

85. אין חולק כי ברמות נמוכות מאוד של ויטמין D בדם (בארה"ב - פחות מ-12 ננוגרם למיליליטר ובבריטניה - פחות מ-10 ננוגרם למיליליטר) מתחילה להיווצר רכבת עצם (Rickets)³⁵ בפעוטות ובילדים צעירים ואוסטאומלציה במבוגרים. אך הדעות חלוקות באשר לרמות האופטימלית והמינימלית של ויטמין D בדם [12,41]. במחקר אשר פורסם ב-JAMA ב-2014 הומלץ על התחלת טיפול בויטמין D כאשר רמות הויטמין בדם יורדות מתחת ל-12 ננוגרם למיליליטר בחולים המאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ [17]. מחקר נוסף בנושא (VITDALIZE) נערך בימים אלו ותוצאותיו צפויות להתפרסם במהלך 2023 [16].

ויטמין D ומחלות נשימתיות

86. באופן כללי, קיים מתאם בין תחלואה במגוון רחב של מחלות כרוניות זיהומיות לבין רמות נמוכות של ויטמין D. מרבית המחקרים קליניים שנערכו בעבר לא הצליחו להראות כי לתוסף של ויטמין די הייתה השפעה חיובית משמעותית על קיום או חומרת המחלות.

87. דו"ח אשר פרסמה הועדה הבריטית המייעצת לתזונה, בשנת 2016, הצביע על כך שהעדויות בנוגע לטיפול בויטמין D למניעת זיהומים אינן עקביות ולרוב תצפיתיות בלבד. המחקרים המבוקרים, לרוב אינם מראים תועלת במתן תוספת ויטמין D להפחתת הסיכון למחלה הזיהומית. כך למשל, לא נמצא מחקר מבוקר, אקראי, כפול סמיות אשר תמך במתן תוספת ויטמין D למניעת שחפת. נמצאו מספר מחקרים תצפיתיים אשר הראו קשר הפוך בין רמות ויטמין D בדם לסיכון ללקות בשחפת. מתוך 3 מטא-אנליזות שונות על מחקרים מבוקרים, אקראיים וכפולי סמיות, הנוגעים למתן תוספת ויטמין D ומחלות נשימתיות - אחד הראה תועלת במתן ויטמין D להפחתה בסיכון לזיהומים נשימתיים, אחר הראה כי אין השפעה, ודיווח נוסף העיד על תוצאות סותרות. מרבית המחקרים אשר בוצעו מאז, לא הראו כל תועלת

³⁵אוסטאומלציה או רכבת עצם, כשמה כן היא - מצב של התרככות עצם והיחלשותה על רקע חסר מתמשך בויטמין D וירידה ברמות הסיידן והזרחן בעצמות

במתן תוספת ויטמין D למניעת מחלות נשימתיות. מחקרי חתך, עם זאת, תומכים, באופן כללי, בקשר שבין רמות ויטמין D לזיהומים נשימתיים, כאשר רמות הנמוכות מ-20-10 ננוגרם למיליטר נקשרות לסיכון מוגבר ללקות בזיהום נשימתי [42].

88. מחקר חתך גדול באוכלוסיית ארה"ב הראה כי זיהומים נשימתיים היו שכיחים יותר בקרב בעלי רמות נמוכות של ויטמין D, עם קשר חזק יותר כאשר קיימת מחלת רקע נשימתית כאסתמה או מחלת ריאות חסימתית [41].

89. מחקר עוקבה אשר נערך בגרמניה בקרב 9548 מבוגרים, בני 50-75, הראה כי חסר בויטמין D שכיח בקרב האוכלוסייה (44% מתחת ל-20 ננוגרם למיליטר, ו-15% מתחת ל-12.5 ננוגרם למיליטר). **חסר זה, נקשר בקרב אוכלוסייה זו לעלייה בשכיחות של זיהומים נשימתיים ועלייה בתמותה מהם** [51].

90. בעבר, נערכו מספר מחקרים אקראיים ומבוקרים באשר לתועלת של מתן ויטמין D כחלק מן ההתמודדות עם נגיף השפעת כאשר שניים הדגימו יעילות. מחקר אשר בוצע ביפן, על תלמידי בית ספר ומחקר נוסף אשר בוצע בסין על אוכלוסיית התינוקות. שתי מטה-אנליזות ברמת הניסוי הקליני הראו כי מתן ויטמין D הפחית משמעותית את הסיכון לזיהום בדרכי הנשימה בעד 40% גם בקרב אוכלוסיית הילדים, כאשר עיקר התועלת הודגמה ברמות שמתחת ל-10 ננוגרם למיליטר [4-6].

91. מחקר אשר בחן השפעת מתן ויטמין D₃ בחולים מונשמים (50-100 אלף יחידות ליום במשך 5 ימים) עם רמות ויטמין D נמוכות (22-20 ננוגרם למיליטר), הראה קיצור בזמן האשפוז מ-36 ימים ל-25 ימים במינון הנמוך

ול-18 במינון הגבוה. מחקר המשך הראה עליה בהמוגלובין³⁶ וירידה בהפסידין³⁷ תוך שיפור במטבוליזם הברזל בחולים המונשמים [4].

92. מטא-אנליזה של 25 מחקרים אקראיים, כפולי סמיות ומבוקרים שכללה 10933 משתתפים, בריאים או בעלי מחלות רקע, אשר טופלו בויטמין D בין מספר שבועות לכשנה וחצי, **הראתה השפעה מגינה של מתן תוספת בויטמין כנגד זיהומים נשימתיים**. המחקר מצא ירידה של כ-12% בסיכון ללקות בזיהום נשימתי בהשוואה לקבוצת הביקורת, כאשר השיפור המשמעותי ביותר היה בקרב הקבוצה בעלת החסר המשמעותי ביותר של ויטמין D (רמה בדם של פחות מ-10 ננוגרם למיליליטר), עם ירידה של למעלה מ-70% בסיכון לאחר מתן תוספת בויטמין D. בסקירת המשך למטא-אנליזה הראשונה, בחנו החוקרים את המנה המומלצת למניעת זיהומים נשימתיים והגיעו למסקנה כי נטילת 400-1000 יחידות בינלאומיות ליום של ויטמין D עשויות לתת את ההגנה האופטימלית מפני זיהומים נשימתיים. צריך לציין כי מטא-אנליזה נוספת, של 14 מחקרים אקראיים ומבוקרים (מתוך 25 המחקרים לעיל) שכללו 7053 משתתפים בריאים, לא הראתה אפקט מגן למתן ויטמין D, בהשוואה למתן פלצבו או להיעדר טיפול [28,6,29,46].

³⁶ המוגלובין הוא החלבון המשמש לנשיאת מולקולות חמצן בכדוריות הדם האדומות. ירידה ברמתו מתחת לערכי הנורמה משמעותה אנמיה וחוסר יכולת של הגוף לחמצן בצורה טובה את רקמות הגוף השונות [60].

³⁷ הפסידין הוא חלבון המווסת את מטבוליזם הברזל בגוף [61].

מקורות

- 1) <https://www.jpost.com/health-science/vitamin-d-deficiency-could-make-you-more-prone-to-covid-19-new-study-636350>
- 2) <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/febs.15495>
- 3) <https://www.eurekaselect.com/181680/article>
- 4) <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/988/htm>
- 5) <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180512>
- 6) <https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583>
- 7) <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076018306228>
- 8) <http://www.imj.ie/wp-content/uploads/2020/04/Optimisation-of-Vitamin-D-Status-for-Enhanced-Immuno-protection-Against-Covid-19.pdf>
- 9) <https://academic.oup.com/aicn/article-abstract/61/3/638S/4652006?redirectedFrom=PDF>
- 10) <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-020-01570-8> or
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202265/>
- 11) <https://www.nhs.uk/conditions/vitamins-and-minerals/vitamin-d/>
- 12) <https://www.dw.com/en/vitamin-d-against-covid-19-more-help-or-hype/a-54089415>
- 13) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352364620300067>
- 14) <https://www.bbc.com/news/health-52371688>
- 15) <https://www.nice.org.uk/advice/es28/evidence/evidence-review-pdf-8777674477>
- 16) <https://doctorsonly.co.il/2020/08/202781/>
- 17) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266578/>
- 18) <https://livewealthyretirement.com/wp-content/uploads/2020/04/VitaminD-and-Coronavirus.pdf>
- 19) <https://emerginnova.com/patterns-of-covid19-mortality-and-vitamin-d-an-indonesian-study/>
- 20) <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1626/htm>

- 21) <https://www.health.gov.il/Subjects/Geriatrics/HealthPromotionAndPreventiveMedicine/Pages/nutrition-elderly.aspx>
- 22) <https://www.health.gov.il/Subjects/infants/care/Pages/VitaminD.aspx>
- 23) <https://govextra.gov.il/media/16106/nut-10042020-2.pdf>
- 24) <https://govextra.gov.il/media/15886/nutdic-vitamind.pdf>
- 25) <https://cdn.doctoronly.co.il/2020/04/%D7%94%D7%90%D7%99%D7%92%D7%95%D7%93-%D7%9C%D7%A8%D7%A4%D7%95%D7%90%D7%AA-%D7%99%D7%9C%D7%93%D7%99%D7%9D-%D7%95%D7%99%D7%98%D7%9E%D7%99%D7%9F-%D7%93%D7%99.pdf>
- 26) https://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamind_pneumonia_children/en/
- 27) <https://www.nytimes.com/2020/06/10/well/live/coronavirus-vitamin-d-immunity.html>
- 28) <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>
- 29) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025082/>
- 30) https://humanresearchroadmap.nasa.gov/gaps/closureDocumentation/9-IOM_%20D%20and%20Ca%20DRI%20Final.pdf?rnd=0.823912807192613
- 31) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/vitamin-d/>
- 32) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.04.20188268v1>
- 33) <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1570096>
- 34) <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2770157>
- 35) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120301156?via%3Dihub>
- 36) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v4.full.pdf+html>
- 37) <https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-vitamin-d-in-the-era-of-covid-19>
- 38) <https://app.box.com/s/g0ldpth1upfd7fw763ew3aqa3c0pyvky>

- 39) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20138644v1.full.pdf+html>
- 40) <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19&term=vitamin+d&cntry=&state=&city=&dist=>
- 41) <https://nutrition.bmj.com/content/3/1/106>
- 42) https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf
- 43) <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMdo005815/full/>
- 44) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076020302764#:~:text=Conclusion,du%20to%20proven%20COVID%2D19.>
- 45) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305311>
- 46) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.14.20152728v1>
- 47) <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-020-01370-x>
- 48) [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30647-0/fulltext#secsect0020](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30647-0/fulltext#secsect0020)
- 49) https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/Mabat_adults_2014_2016_383.pdf
- 50) https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/%D7%97%D7%A1%D7%A8_%D7%91%D7%95%D7%95%D7%98%D7%98%D7%9E%D7%99%D7%9F_D_%D7%98%D7%99%D7%A4%D7%95%D7%9C_-_Vitamin_D_deficiency_-_treatment#.D7.A9.D7.9B.D7.99.D7.97.D7.95.D7.AA_.D7.97.D7.A1.D7.A8_.D7.91.D7.95.D7.95.D7.99.D7.98.D7.9E.D7.99.D7.9F_D
- 51) <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2488/htm>
- 52) <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/3/2044/htm>
- 53) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210099/>
- 54) <https://www.nccih.nih.gov/health/antioxidants-in-depth>
- 55) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076016301029>
- 56) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365891/>

- 57) <https://www.umassmed.edu/globalassets/immunology-and-microbiology/documents/bbs822-2015-fall-pdfs/dipeptidyl-peptidase-4-is-a-functional-receptor-for-the-emerging-human-coronavirus-emc-1.pdf>
- 58) <https://www.oatext.com/common-drugs-as-vitamin-d-disruptors.php#gsc.tab=0>
- 59) <https://www.nhs.uk/conditions/rickets-and-osteomalacia/causes/>
- 60) [https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/hemoglobin-test/about/pac-20385075#:~:text=Hemoglobin%20is%20a%20protein%20in,blood%20cell%20count%20\(anemia\).](https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/hemoglobin-test/about/pac-20385075#:~:text=Hemoglobin%20is%20a%20protein%20in,blood%20cell%20count%20(anemia).)
- 61) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240030/>
- 62) <https://www.ukbiobank.ac.uk/about-biobank-uk/>
- 63) <https://www.cnbc.com/2020/09/14/supplements-white-house-advisor-fauci-takes-every-day-to-help-keep-his-immune-system-healthy.html>
- 64) <https://www.elishahospital.com/%D7%A8%D7%95%D7%A4%D7%90%D7%99%D7%9D/%D7%A4%D7%A8%D7%95%D7%A4-%D7%A6%D7%95%D7%A4%D7%99%D7%94-%D7%90%D7%99%D7%A9-%D7%A9%D7%9C%D7%95%D7%9D/>
- 65) <https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/nutrition-2020.pdf>
- 66) <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2757/htm>
- 67) <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1359/htm>
- 68) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.26360>
- 69) <http://www.imj.ie/wp-content/uploads/2020/05/Vitamin-D-Deficiency-and-ARDS-after-SARS-CoV-2-Infection.pdf>
- 70) <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2673154>
- 71) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.01.20079376v2>
- 72) [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30624-X/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30624-X/fulltext)
- 73) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2159>

- 74) <https://elifesciences.org/articles/59177>
- 75) <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2775/htm>
- 76) <https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/set-c/set-c-vitamin-d-and-covid-19.pdf>
- 77) <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239799>
- 78) <https://www.nature.com/articles/s41409-018-0377-0>