



אגף התזונה

Nutrition division

**משרד  
הבריאות**  
 לחיים בריאים יותר

 א'סיון/תש"ף  
 5/24/2020

## סקירת ספרות עדכנית על חשיבות ויטמין D בהתמודדות עם מגפת Covid 19

סוכם על ידי יוספה כחל ופרופ' רונית אנדוולט- אגף התזונה שרותי בריאות הציבור -משרד הבריאות,

**העשרה בתוספי תזונה כמו ויטמין D, C, ואבץ יכולה להיות בעל פוטנציאל מיטיב על המערכת החיסונית ויש לבדוק זאת באוכלוסיות שונות של נפגעי COVID 19, הן ליעילות והן למינונים האפקטיביים<sup>1</sup>.**

Although contradictory data exist, available evidence indicates that supplementation with multiple micronutrients with immune-supporting roles may modulate immune function and reduce the risk of infection. Micronutrients with the strongest evidence for immune support are vitamins C and D and zinc. Better design of human clinical studies addressing dosage and combinations of micronutrients in different populations are required to substantiate the benefits of micronutrient supplementation against infection.

**1. תוספת של ויטמין D מורידה סיכון לדלקת ותמותה מ ARTs, לכן העשרה טרום מגפה חשובה למילוי המאגרים ויש לבדוק מינונים אפקטיביים<sup>2</sup>.**

The data reviewed here supports the role of higher 25(OH)D concentrations in reducing risk of infection and death from ARTIs, including those from influenza, CoV, and pneumonia. The peak season for ARTIs is generally when 25(OH)D concentrations are lowest. Thus, vitamin D3 supplementation should be started or increased several months before winter to raise 25(OH)D concentrations to the range necessary to prevent ARTIs. Studies reviewed here generally reported that 25(OH)D concentrations of 20–30 ng/mL reduced the risk of ARTIs. The hypothesis that vitamin D supplementation can reduce the risk of influenza and COVID-19 incidence and death should be investigated in trials to determine the appropriate doses, serum 25(OH)D concentrations, and the presence of any safety issues.

2. מדד רמת הדלקת-CRP מהווה מרקר לחומרת מחלת הקורונה. באנשים עם רמות ויטמין D תקינות 14.6% היו בחומרת מחלה קשה בעוד שבאנשים עם רמות ויטמין D נמוכות ל-17.3% חומרת מחלה קשה (עליה של כ-16%). מסקנות החוקרים שמתן ויטמין D יכול לדכא את מצב ה-cytokine storm בחולי קורונה<sup>3</sup>.

A link between Vit D status and COVID-19 A-CMR ( in the US, France, and the UK (countries with similar screening status) may exist. Combining COVID-19 patient data and prior work on Vit D and CRP levels, we show that the risk of severe COVID-19 cases among patients with severe Vit D deficiency is 17.3% while the equivalent figure for patients with normal Vit D levels is 14.6% (a reduction of 15.6%). Given that CRP is a surrogate marker for severe COVID-19 and is associated with Vit D deficiency, our finding suggests that Vit D may reduce COVID-19 severity by suppressing cytokine storm in COVID-19 patients. Further research is needed to account for other factors through direct measurement of Vit D levels.

- The time-adjusted case mortality ratio (T-CMR) was estimated as the number of deceased patients on day N divided by the number of confirmed cases on day N-8. The adaptive average of T-CMR (**A-CMR**) was further calculated as a metric of COVID-19 associated mortality in different countries

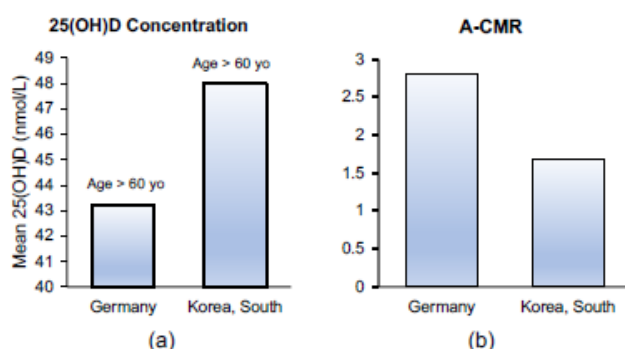


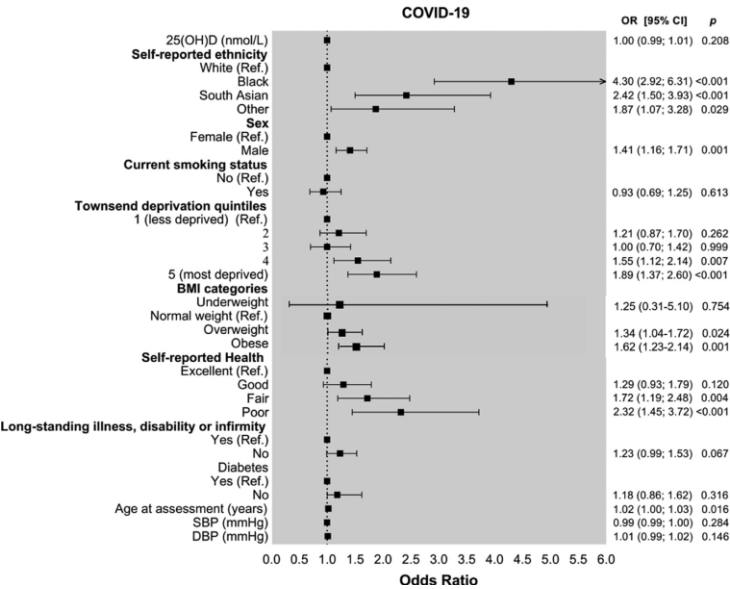
Table 2. Risk of high CRP given Vit D status based on the data reported in [16].

25(OH)D (nmol/L)	High CRP/Low CRP (Risk of High CRP)
at Normal Vit D (>75)	495/597 (45%)
at Insufficient Vit D (50-75)	729/717 (50%)
at Deficient Vit D (25-50)	639/476 (57%)
at Severely Deficient Vit D (<25)	122/73 (63%)

3. ממאגר נתוני בריאות (Biobank) בבריטניה מתוך 348,598 מטופלים גילאי 37-73 נבדק הקשר בין רמות ויטמין D בדם לבין סיכון להידבק בקורונה בקרב קבוצות אתניות שונות. לא נמצא קשר בין רמות הויטמין D בדם לבין היארעות מחלת הקורונה וכן לא נמצא קשר למוצא אתני<sup>4</sup>.



Our analyses of UK Biobank data provided no evidence to support a potential role for (25 (OH)D concentration to explain susceptibility to COVID-19 infection either overall or in explaining differences between ethnic groups.

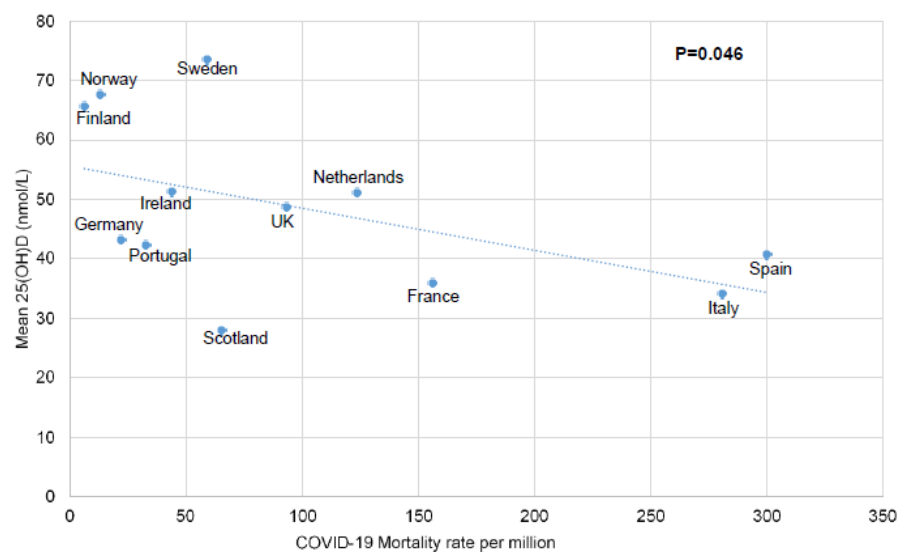


4. מחיפוש ב-PubMed (no language restriction) נבחרו ארצות באירופה בהם יש שיעורי מקרי קורונה גבוהים ונמוכים. מידע על תחלואה ותמותה מקורונה התקבל מארגון הבריאות העולמי. נמצא כי בניגוד לציפיות, בארצות שטופות שמש, בקו משווה נמוך יחסית באירופה (כמו ספרד וצפון איטליה), שיעור רמות ויטמין D נמוכות באוכלוסייה גבוהה וכן שיעורי התחלואה מקורונה גבוהה. בארצות צפוניות יותר כמו נורבגיה ופינלנד ושבידיה בהם יש פחות קרני שמש UVB, שיעור האוכלוסייה עם רמות ויטמין D נמוכות נמוך יותר וכן התחלואה מקורונה נמוכה יותר. הקורלציה בין רמות ויטמין D לבין תחלואה מקורונה הייתה מובהקת ( $P=0.046$ ). חשוב לשפר סטטוס ויטמין D בקרב האוכלוסייה במטרה לשפר את בריאות העצם ואת המצב החיסוני של האוכלוסייה (מניעת קורונה) <sup>5</sup>.

Counter-intuitively, lower latitude and typically 'sunny' countries such as Spain and Italy (particularly Northern Italy), had low mean concentrations of 25(OH)D and high rates of vitamin D deficiency. These countries have also been experiencing the highest infection and death rates in Europe. The northern latitude countries (Norway, Finland, Sweden) which receive less UVB sunlight than Southern Europe, actually had much higher mean 25(OH)D concentrations, low levels of deficiency and for Norway and Finland, lower infection and death rates. The correlation between 25(OH)D concentration and mortality rate reached conventional significance by Spearman's

Rank Correlation. Optimizing vitamin D status to recommendations by national and international public health agencies will certainly have benefits for bone health and potential benefits for Covid-19. There is a strong plausible biological hypothesis and evolving epidemiological data supporting a role for vitamin D in Covid-19.

**Figure 1. Calculated Covid-19 mortality rate and mean 25(OH)D concentration**



5. במחקר זה בוצעה רגרסיה לוגיסטית מולטינומילית לניבוי תוצאות קליניות של מטופלים שנידבקו בקורונה על בסיס רמות ויטמין D בדמם. רמות ויטמין D היו נמוכות יותר בחולים קשים במצב קריטי בניגוד לרמות גבוהות של ויטמין D בחולים קלים. נמצא כי רמות ויטמין D קשורים באופן מובהק עם חומרת המחלה. התוצאות מדגישות כי שיפור רמות הויטמין D בדם על ידי תוסף ויטמין D יכולים לשפר מאוד את המצב הקליני של החולים בקורונה <sup>6</sup>.

The results suggest that an increase in serum 25(OH)D level in the body could either improve clinical outcomes or mitigate worst (severe to critical) outcomes, while a decrease in serum 25(OH)D level in the body could worsen clinical outcomes of COVID-2019 patients. In conclusion, this study provides substantial information to clinicians and health policy-makers. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with COVID-2019. Further research should conduct randomized controlled trials and large population studies to evaluate this recommendation.



Table 2. Multinomial logistic regression analysis

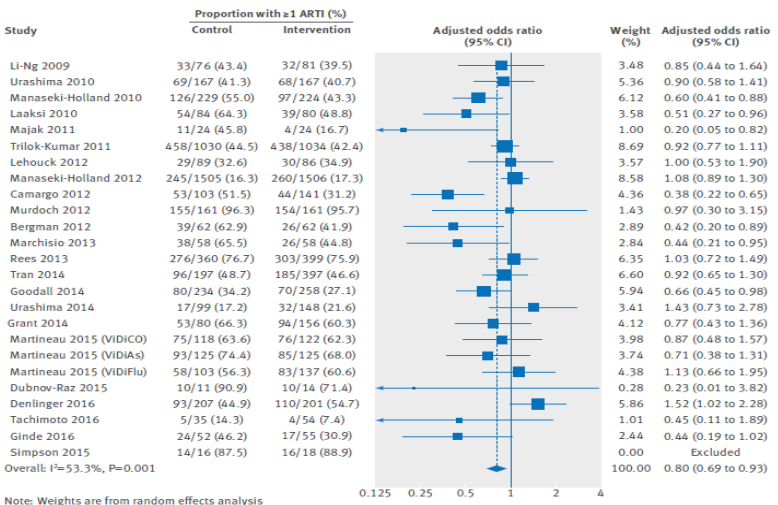
Predictor	Mild	OR	p-value
Serum 25(OH)D, ng/ml	Ordinary	0.614	0.007
	Severe	0.126	<0.001
	Critical	0.051	<0.001

Note: OR = odds ratio associated with the effect of a one standard deviation increase in the predictor.

בטבלה 2 רואים כי הסיכוי למצב תחלואה בינוני (mild) בהשוואה למצב קל (ordinary) עלה פי 1.63 לכל עליה בסטיית תקן אחת של רמות ויטמין D בדם. הסיכוי לחלות במצב קל בהשוואה למצב קשה (severe) עולה פי 7.94 בכל עליה של ערך סטיית תקן אחת של ויטמין D. הסיכוי לחלות במצב קל בהשוואה למצב קריטי (critical) עולה פי 19.64 בכל עליה של ערך סטיית תקן אחת של ויטמין D.

6. מטרת הסקירה הסיסטמטית והמטה אנליזה לאמוד את ההשפעה של תיסוף בוויטמין D על סיכון לחלות בזיהום בדרכי הנשימה ולזהות גורמים היכולים לשנות את ההשפעה הזו. עשרים וחמישה מחקרים נמצאו מתאימים להיכלל במחקר, סה"כ 11,321 משתתפים. מצאו כי תיסוף בוויטמין D נמצאה בטוחה בהגנה מפני זיהום בדרכי הנשימה. ההשפעה הייתה טובה יותר במטופלים שהיה להם מחסור ברמות הוויטמין ובאילו שקיבלו את הוויטמין כל יום ולא בבולוס<sup>7</sup>.

Vitamin D supplementation was safe and it protected against acute respiratory tract infection overall. Patients who were very vitamin D deficient and those not receiving bolus doses experienced the most benefit.



Note: Weights are from random effects analysis

Fig 2 | Two step individual participant data meta-analysis: proportion of participants experiencing at least one acute respiratory tract infection (ARTI). Data from trial by Simpson et al were not included in this two step meta-analysis, as an estimate for the effect of the intervention in the study could not be obtained in the regression model owing to small sample size

סה"כ הייתה ירידה ב-12% בקרב מטופלים שקיבלו ויטמין D בהשוואה לפלצבו.



אגף התזונה

Nutrition division

משרד  
הבריאות  
לחיים בריאים יותר

## References:

- <sup>1</sup> Gombart, A.F.; Pierre, A.; Maggini, S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020, 12, 236. [CrossRef]
- <sup>2</sup> Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):E988. Published 2020 Apr 2. doi:10.3390/nu12040988
- <sup>3</sup> Daneshkhah A., Agrawal V., Eshein A., Subramanian H., Roy HK., Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. certified by peer review <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578> accessed April 30, 2020.
- <sup>4</sup> Claire EH, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14: 561-5.
- <sup>5</sup> Laird E., J. Rhodes J., Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J* 2020; 113: 81-7.
- <sup>6</sup> Alipio, Mark, Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19) (April 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3571484> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
- <sup>7</sup> Martineau AR., Jolliffe DA., Hooper RL. Et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583 | doi: 10.1136/bmj.i6583