

## **PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA**

**Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 16 de janeiro de 2014**

### **Os 20 principais artigos sobre vitamina D de 2013**

**por William B. Grant, PhD**

(OMNS 16 de janeiro de 2014) Havia 3774 artigos publicados em 2013 com vitamina D no título ou resumo de acordo com pubmed.gov, acima de 3099 em 2012. Entre os 20 principais artigos de vitamina D escolhidos para destacar para 2013 foram 11 revisões, cinco estudos observacionais, um estudo ecológico geográfico, um ensaio, um estudo de laboratório e uma análise de dados de resultados publicados. Os artigos foram escolhidos em parte pelo número de vezes que foram citados em outros trabalhos, conforme relatado por Scholar.Google.com e em parte com base na opinião de especialistas de pesquisadores da vitamina D. O fato de dois terços dos artigos serem resenhas é uma indicação da relativa maturidade da área. No entanto, conforme observado na discussão, o elo mais fraco na história da vitamina D é o número limitado de ensaios clínicos randomizados (RCTs) relatando efeitos benéficos da vitamina D. Conforme discutido no artigo de Heaney [2013], a principal razão para esse resultado é que os RCTs de vitamina D foram mal elaborados e realizados em geral; os pesquisadores geralmente elaboraram RCTs de vitamina D com base no modelo de medicamento farmacêutico, que não assume nenhuma outra fonte do agente e uma relação linear dose-resposta. Essas condições não são satisfeitas para a vitamina D. Como resultado, muitos dos ensaios envolveram pessoas que tinham níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] relativamente altos e lhes deram pouca vitamina D para produzir um efeito benéfico. que não assume nenhuma outra fonte do agente e uma relação linear dose-resposta. Essas condições não são satisfeitas para a vitamina D. Como resultado, muitos dos ensaios envolveram pessoas que tinham níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] relativamente altos e lhes deram pouca vitamina D para produzir um efeito benéfico. que não assume nenhuma outra fonte do agente e uma relação linear dose-resposta. Essas condições não são satisfeitas para a vitamina D. Como resultado, muitos dos ensaios envolveram pessoas que tinham níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] relativamente altos e lhes deram pouca vitamina D para produzir um efeito benéfico.

### **Estudos Originais Especialmente Importantes**

Um ensaio clínico randomizado com 400 ou 2.000 UI / d de vitamina D3 descobriu que a expressão gênica nos glóbulos brancos foi afetada pela vitamina D [Hosseini-nezhad et al., 2013]. Houve alguma melhora em 291 genes e melhora significativa em 66 genes. Além disso, 17 genes regulados pela vitamina D foram encontrados com novos elementos de resposta à vitamina D "que se mostraram importantes para a regulação da transcrição, função imunológica, resposta ao estresse e reparo do DNA". Este

estudo fornece um forte apoio para o papel da vitamina D em afetar o risco de câncer, doenças auto-imunes e doenças cardiovasculares.

Um estudo observacional descobriu que os níveis séricos de 25 (OH) D abaixo de 30 nmol / l (12 ng / ml) foram associados a 1,0-1,6 casos adicionais de parto prematuro espontâneo antes de 35 semanas de gestação por 100 nascimentos para mães não brancas em comparação com os níveis acima 75 nmol / l (30 ng / ml) [Bodnar, 2014]. Lesões inflamatórias da placenta desempenharam um papel nesta relação. Não foi compreendido por que não havia relação entre o nível sérico de 25 (OH) D e o risco de nascimento prematuro para mães brancas. Este artigo adiciona à literatura sobre o papel benéfico de níveis séricos mais elevados de 25 (OH) D durante a gravidez.

Vrieling et al. [2013] conduziram um estudo de coorte prospectivo na Alemanha incluindo 2.177 pacientes com câncer de mama pós-menopausa em estágio I-IV incidente com idades entre 50-74 anos. Concentrações mais baixas de 25 (OH) D foram significativamente associadas a um risco 86% maior de mortalidade geral e a um risco 76% maior de doença à distância no estágio I-IIIa, mas não em pacientes com câncer de mama no estágio IIIb-IV. Este estudo acrescenta evidências de que a vitamina D desempenha um papel importante no câncer e na sobrevivência de todas as causas.

Um estudo de laboratório identificou vários genes associados ao câncer de mama triplo negativo / tipo basal que são regulados por receptores de vitamina D [Laporta e Welsh, epub], fornecendo evidências adicionais de que a vitamina D pode ser útil na redução do risco e no tratamento do câncer de mama.

Um par de artigos publicados na revista de acesso aberto *Dermato-Endocrinology* discutiram as evidências de que a irradiância solar ultravioleta-B e a vitamina D reduzem o risco de autismo. Em um deles, a prevalência de autismo por estado para aqueles com idade entre 6 e 17 anos foi encontrada inversamente correlacionada com as doses de UVB solar no verão [Grant e Cannell, 2013]. As taxas para os afro-americanos eram mais altas do que para os europeus. A variação em relação às doses de UVB solar é semelhante à relatada anteriormente para muitos tipos de câncer interno e cárie dentária nos Estados Unidos. As doses de UVB solar no verão nos Estados Unidos são mais altas no sudoeste e mais baixas no Nordeste devido a uma combinação de fatores que envolvem a elevação da superfície, os níveis de aerossóis e nuvens e as quantidades de ozônio estratosférico. No segundo artigo, as evidências que apóiam o papel da vitamina D na redução do risco de autismo e no tratamento de pessoas com autismo foram apresentadas e discutidas. Os mecanismos parecem incluir efeitos na redução de mutações de DNA, efeitos antiinflamatórios e anti-autoimunes e regulação positiva da glutatona [Cannell e Grant, 2013]. Não está claro em nenhum dos estudos quais seriam as contribuições relativas dos níveis séricos de 25 (OH) D maternos e infantis. Esses dois artigos aumentam a compreensão dos papéis da UVB solar e da vitamina D na redução do risco de autismo e podem levar a uma redução na epidemia de autismo. Não está claro em nenhum dos estudos quais seriam as contribuições relativas dos níveis séricos de 25 (OH) D maternos e infantis. Esses dois artigos aumentam a compreensão dos papéis da UVB solar e da vitamina D na redução do risco de autismo e podem levar a uma redução na epidemia

de autismo. Não está claro em nenhum dos estudos quais seriam as contribuições relativas dos níveis séricos de 25 (OH) D maternos e infantis. Esses dois artigos aumentam a compreensão dos papéis da UVB solar e da vitamina D na redução do risco de autismo e podem levar a uma redução na epidemia de autismo.

Uma das funções da vitamina D é a redução da inflamação. Em um estudo com mulheres obesas mórbidas, os níveis séricos de 25 (OH) D foram encontrados inversamente correlacionados com vários indicadores de inflamação, incluindo proteína C reativa de alta sensibilidade, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF - $\alpha$ ) após levar em consideração fatores de confusão, incluindo índice de massa corporal (IMC) [Bellia et al., 2013]. Este estudo adiciona à literatura que conecta o baixo nível sérico de 25 (OH) D ao aumento do risco de inflamação. Isso é importante, pois a inflamação é um fator de risco importante para muitas doenças crônicas.

Outro artigo analisou dados de 21 estudos de coorte de adultos envolvendo 42.000 participantes com informações sobre IMC, níveis séricos de 25 (OH) D e genes relacionados ao IMC e 25 (OH) D. A análise descobriu que cada aumento de 1 kg / m<sup>2</sup> no IMC foi associado a um nível sérico de 25 (OH) D 4,2% mais baixo [Vimaleswaran, 2013]. Os autores também puderam concluir que as alterações nos níveis séricos de 25 (OH) D não afetariam o IMC.

Uma das preocupações em relação à ingestão de suplementos de vitamina D é o possível risco de desenvolver cálculos renais. Uma análise de dados sobre 2.000 participantes do programa de teste de vitamina D GrassrootsHealth.net seguido por uma média de 19 meses não encontrou associação estatisticamente significativa entre a 25-hidroxivitamina D sérica e cálculos renais ( $P = 0,42$ ) na faixa de 20- 100 ng / ml. No entanto, um IMC mais alto foi associado a um risco aumentado [Nguyen et al., 2013].

### **Revisões abrangentes dos benefícios da vitamina D para a saúde**

Pludowski et al. [2013] revisaram as evidências dos benefícios da vitamina D para a saúde como um dos resultados de uma conferência sobre vitamina D com a participação de mais de 500 pessoas em Varsóvia, Polônia, em outubro de 2012. As evidências revisadas foram principalmente de estudos observacionais. Eles descobriram que "o status adequado de vitamina D parece proteger contra distúrbios musculoesqueléticos (fraqueza muscular, quedas, fraturas), doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, vários tipos de câncer, disfunção neurocognitiva e doença mental e outras doenças, bem como infertilidade e resultados adversos na gravidez e no parto. A deficiência / insuficiência de vitamina D está associada a todas as causas de mortalidade. "

Hosseini-nezhad e Holick [2013] revisaram os efeitos da vitamina D no risco de doenças crônicas, incluindo alguns cânceres, doenças autoimunes, doenças infecciosas, diabetes mellitus tipo 2, distúrbios neurocognitivos e mortalidade. Os autores

recomendam um nível sérico de 25 (OH) D de pelo menos 30 ng / ml. Este artigo tem acesso aberto.

O artigo de Haussler et al. [2013] resume os mecanismos moleculares da vitamina D, com ênfase principal nas funções clássicas da vitamina D na absorção intestinal de cálcio e fosfato e efeitos na homeostase esquelética e do cálcio, mas também a discussão de como a forma ativa da vitamina D, 1,25 -diidroxivitamina D, afeta a expressão gênica e, portanto, o risco de doenças crônicas, como câncer, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2.

O artigo de Palacios e Gonzalez [2013] apresenta uma visão geral do que se sabe sobre os níveis séricos de 25 (OH) D globalmente. Seis mapas são apresentados com dados sobre o status da vitamina D (porcentagem da população <30 nmol / l, <50 nmol / l, <75 nmol / l) por país para bebês, crianças, adolescentes, adultos, mulheres grávidas ou lactantes e idosos . A qualidade dos dados (estudos representativos ou individuais) também é indicada. Para mulheres grávidas ou lactantes, por exemplo, os valores para <50 nmol / l variam de 20% na Espanha a 96% na Índia. Para idosos, os valores para <50 nmol / l são geralmente > 50% para os países europeus, mas são 36% para a China e 91% para a Índia.

### **As ações da vitamina D**

Os efeitos da vitamina D na expressão gênica são controlados pela ação do metabólito hormonal da vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D, nos receptores da vitamina D (VDRs). Um artigo de Carlberg e Campbell [2013] revisa as ações do VDR em comparação com as de outros fatores de transcrição, a fim de compreender melhor o papel da vitamina D na expressão gênica.

### **O papel da vitamina D para resultados de saúde específicos**

O artigo de Song et al. [2013] apresenta uma meta-análise de 21 estudos prospectivos de incidência de diabetes mellitus tipo 2 com relação ao nível sérico de 25 (OH) D no momento da inscrição nos estudos. Os estudos envolveram um total de 76.220 participantes e 4.996 casos incidentes de diabetes tipo 2. O ajuste de segunda ordem aos dados passou de um risco relativo de 1,00 a 35 nmol / l (14 ng / ml) para 0,45 a 150 nmol / l (60 ng / ml). Esta análise fornece um forte suporte para o papel da vitamina D na redução do risco de diabetes mellitus tipo 2.

Girgis e colegas [2013] publicaram uma revisão abrangente do papel da vitamina D no músculo esquelético. Possui 51 páginas e 390 referências. Deve ser a referência padrão no assunto por anos.

Um artigo de DeLuca et al. [2013] revisaram as evidências de 225 artigos sobre o papel da vitamina D na redução do risco de doenças do sistema nervoso: doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, autismo, esclerose múltipla, doença de Parkinson e esquizofrenia. A evidência mais forte é a esclerose múltipla. Eles observam que as evidências de muitos tipos de estudos mostram que a vitamina D desempenha

um papel crucial na proliferação e diferenciação celular, neurotrofismo, neuroproteção, neurotransmissão e neuroplasticidade. Dada a importância e devastação das doenças neurológicas, mais pesquisas sobre o papel da vitamina D na redução do risco dessas doenças são necessárias.

### **Um ponto de vista cético**

Um artigo que obteve considerável publicidade é aquele que questiona os benefícios da vitamina D. para a saúde. Autier e seus colegas publicaram um artigo comparando ensaios clínicos randomizados de vitamina D com estudos prospectivos baseados em resultados de saúde em relação aos níveis séricos de [25 (OH) D [ Autier et al., 2013]. Embora tenham encontrado evidências razoáveis nos estudos observacionais de que níveis séricos mais elevados de 25 (OH) D estavam correlacionados com taxas mais baixas de doença e mortalidade, eles notaram que poucos ensaios clínicos randomizados (ECRs) concordaram com os estudos observacionais. Eles também observaram que a inflamação é um aspecto importante de muitas doenças, mas que os ensaios clínicos randomizados não mostraram que a vitamina D pode reduzir a inflamação. Eles propuseram "a hipótese de que as variações nas concentrações de 25 (OH) D seriam essencialmente um resultado, e não uma causa, de problemas de saúde." Conforme observado em relação ao artigo de Bellia et al. [2013], há evidências de que os níveis séricos de 25 (OH) D estão inversamente correlacionados com marcadores de inflamação. Os ensaios clínicos randomizados de vitamina D realizados até o momento foram, em sua maioria, mal elaborados e conduzidos, conforme apontado por Heaney [2014]. RCTs de vitamina D têm sido feitos principalmente usando o modelo de droga farmacêutica, prestando atenção limitada a outras fontes de vitamina D, não buscando envolver pessoas com níveis séricos de 25 (OH) D baixos, complementando-as com vitamina D suficiente para elevar seus níveis àqueles que têm impacto significativo no resultado de saúde e também medem os níveis séricos de 25 (OH) D posteriormente no estudo. A maneira adequada de examinar a causalidade com respeito à vitamina D é aplicar os critérios de Hill para causalidade em um sistema biológico [Hill, 1965]. Esses critérios apropriados para a vitamina D incluem força de associação, achados consistentes em diferentes populações, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade (por exemplo, mecanismos), coerência, experimento (por exemplo, RCT) e analogia. Nem todos os critérios precisam ser satisfeitos, mas quanto mais, mais forte será o caso. Uma série de resultados de saúde foram encontrados para satisfazer os critérios de Hill para causalidade da vitamina D, incluindo muitos tipos de câncer. Infelizmente, o artigo de Autier e colegas provavelmente dissuadirá muitos de recomendar a vitamina D em sua prática ou de usá-la pessoalmente. Uma série de resultados de saúde foram encontrados para satisfazer os critérios de Hill para causalidade da vitamina D, incluindo muitos tipos de câncer. Infelizmente, o artigo de Autier e colegas provavelmente dissuadirá muitos de recomendar a vitamina D em sua prática ou de usá-la pessoalmente. Uma série de resultados de saúde foram encontrados para satisfazer os critérios de Hill para causalidade da vitamina D, incluindo muitos tipos de câncer. Infelizmente, o artigo de Autier e colegas provavelmente dissuadirá muitos de recomendar a vitamina D em sua prática ou de usá-la pessoalmente.

## **Aprender mais:**

Para obter mais informações sobre a vitamina D, o leitor interessado é direcionado a estes sites: <http://www.Grassrootshealth.net> , <http://www.VitaminDCouncil.org> e <http://www.VitaminDWiki.com> .

*O Dr. William Grant dirige o Centro de Pesquisa em Luz Solar, Nutrição e Saúde <http://www.sunarc.org/> . Este artigo foi revisado por:*

*Carole A. Baggerly, Diretora, <http://www.Grassrootshealth.net>*

*Barbara J Boucher. MD, FRCP, Centre for Diabetes, Blizzard Institute, Bart's & The London School of Medicine & Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK.*

*Michael F. Holick, MD, PhD, Departamento de Medicina, Seção de Endocrinologia, Nutrição e Diabetes e Laboratório de Pesquisa de Vitamina D, Pele e Ossos, Boston University Medical Center, Boston.*

*Henry Lahore, Diretor, <http://www.vitaminDwiki.com>*

*Pawel Pludowski, MD, Departamento de Bioquímica, Radioimunologia e Medicina Experimental, Instituto de Saúde Memorial das Crianças, Varsóvia, Polônia*

## **Referências:**

Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie, P. Estado da vitamina D e problemas de saúde: uma revisão sistemática. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, Early Online Publication, 6 de dezembro de 2013. doi: 10.1016 / S2213-8587 (13) 70165-7.

Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, Lombardo M, Tesauro M, Donadel G, Gentileschi P, Lauro D, Federici M, Lauro R, Sbraccia P. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D estão inversamente associados à inflamação sistêmica em obesos graves assuntos. *Intern Emerg Med*. Fev 2013; 8 (1): 33-40. <http://link.springer.com/article/10.1007/s11739-011-0559-x>

Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, Platt RW, Parks WT, Catov JM, Simhan HN. Status de vitamina D materno e nascimento prematuro espontâneo por histologia placentária no Projeto Perinatal Colaborativo dos EUA. *Am J Epidemiol*. 15 de janeiro de 2014; 179 (2): 168-76. <http://aje.oxfordjournals.org/content/179/2/168.short>

Cannell JJ, Grant WB. Qual é o papel da vitamina D no autismo? *Dermatoendocrinol*. 18 de março de 2013; 5 (1): 199-

204. <https://www.landesbioscience.com/journals/dermatoendocrinology/article/24356/>

Carlberg C, Campbell MJ, Mecanismos de sinalização do receptor da vitamina D: ações integradas de um fator de transcrição bem definido. *Steroids*, fevereiro de 2013; 78 (2): 127-36. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039128X12003091>

DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Revisão: o papel da vitamina D na saúde e nas doenças do sistema nervoso. *Neuropathol Appl Neurobiol*. Agosto de 2013; 39 (5): 458-84. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nan.12020/abstract>

Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. Os papéis da vitamina D no músculo esquelético: forma, função e metabolismo. *Endocr Rev*. 2013 Fev; 34 (1): 33-83. <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/er.2012-1012>

Grant WB, Cannell JJ. Prevalência de autismo nos Estados Unidos em relação às doses de ultravioleta B solar: Um estudo ecológico. *Dermatoendocrinol*. 2013; 5 (1): 159-64. <https://www.landesbioscience.com/journals/dermatoendocrinology/article/22942/>

Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Mecanismos moleculares de ação da vitamina D. *Calcif Tissue Int*. Fev 2013; 92 (2): 77-98. [http://www.researchgate.net/publication/229065129\\_Molecular\\_Mechanisms\\_of\\_Vitamin\\_D\\_Action/file/d912f50117bf975fd6.pdf](http://www.researchgate.net/publication/229065129_Molecular_Mechanisms_of_Vitamin_D_Action/file/d912f50117bf975fd6.pdf)

Heaney RP. Diretrizes para otimizar o projeto e a análise de estudos clínicos sobre os efeitos dos nutrientes. *Nutr Rev*. janeiro de 2014; 72 (1): 48-54. [Epub ahead of print] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nure.12090/abstract>

Hill AB. Meio ambiente e doença: associação ou causa? *Proc R Soc Med*. Maio de 1965; 58: 295-300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/14283879/>

Hosseini-Nezhad A, Holick MF. Vitamina D para a saúde: uma perspectiva global. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (7): 720-55. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025-6196\(13\)00404-7](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025-6196(13)00404-7)

Hosseini-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influência do status de vitamina D e suplementação de vitamina d3 na ampla expressão do genoma de leucócitos: um ensaio clínico duplo-cego randomizado. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58725. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0058725>

Laporta E, ações da vitamina D de Welsh J. Modeling no câncer de mama triplo negativo / basal-like. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 14 de novembro de 2013. pii: S0960-

0760 (13) 00215-X. doi: 10.1016 / j.jsbmb.2013.10.022. [Epub ahead of print] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096007601300215X>

Nguyen S, Baggerly L, French C, Heaney RP, Gorham ED, Garland CF. 25-hidroxitamina D na faixa de 20 a 100 ng / mL e incidência de cálculos renais. Am J Public Health. 2013, 17 de outubro. [Epub ahead of print] <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2013.301368>

Palacios C, Gonzalez L. A deficiência de vitamina D é um grande problema de saúde pública global? J Steroid Biochem Mol Biol. 12 de novembro de 2013 doi: pii: S0960-0760 (13) 00233-1. 10.1016 / j.jsbmb.2013.11.003. [Epub ahead of print] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076013002331>

Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL et al. Efeitos da vitamina D na saúde musculoesquelética, imunidade, autoimunidade, doenças cardiovasculares, câncer, fertilidade, gravidez, demência e mortalidade - uma revisão das evidências recentes. Autoimmun Rev. agosto de 2013; 12 (10): 976-89. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997213000402>

Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Níveis sanguíneos de 25-hidroxitamina D e diabetes tipo 2 incidente: uma meta-análise de estudos prospectivos. Diabetes Care. Maio de 2013; 36 (5): 1422-8. <http://care.diabetesjournals.org/content/36/5/1422.full>

Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E et al. Relação causal entre obesidade e status de vitamina D: análise de randomização mendeliana bidirecional de coortes múltiplas. PLoS Med. 2013; 10 (2): e1001383. <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001383>

Vrieling A, Seibold P, Johnson TS, Heinz J et al. 25-hidroxitamina D circulante e sobrevida ao câncer de mama na pós-menopausa: influência das características do tumor e fatores de estilo de vida? Int J Cancer. 2013, 22 de novembro. Doi: 10.1002 / ijc.28628. [Epub ahead of print] <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28628/abstract>

### **Medicina nutricional é medicina ortomolecular**

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>