

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 10 de janeiro de 2021

25 principais publicações de vitamina D em 2020

por William B. Grant, Ph.D.

(OMNS 10 de janeiro de 2021) O maior problema de saúde em 2020 foi, claro, a pandemia COVID-19. Há evidências crescentes de vários tipos de estudos, incluindo observacionais e intervencionistas, e estudos sobre os mecanismos, de que a vitamina D reduz o risco de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19. Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] de 40-60 ng / ml (100-150 nmol / L) são recomendados para proteção ideal. Seria de se esperar que os líderes das políticas de saúde adotassem essas descobertas científicas e as compartilhassem com o público, mas não, não o fizeram. Infelizmente, os sistemas de saúde em todo o mundo baseiam a prevenção e o tratamento de doenças principalmente em medicamentos, vacinas, operações cirúrgicas, etc., e não em remédios naturais baratos. Assim, embora a vitamina D possa ajudar a reduzir a magnitude da pandemia de COVID-19, o fato de que um nível adequado de vitamina D reduz o risco de muitas outras doenças e condições provavelmente desvia o sistema médico de considerá-lo devido à necessidade de gerar renda e lucro. Como resultado, devido à grande receita da publicidade de medicamentos, a mídia não pode relatar que a vitamina D poderia ser um meio importante de proteção contra COVID-19. Este problema foi discutido anteriormente: *Aceitação da vitamina D atrasada pela Big Pharma seguindo o Disinformation Playbook*, Commentary by the author. [1] No entanto, existem interesses localizados na vitamina D para prevenir e tratar COVID-19 na Andaluzia, Espanha; Norfolk, Virginia e Roma, Texas, EUA; e no Reino Unido, embora os 400 IU / d recomendados no Reino Unido sejam muito baixos.

Esta revisão inclui publicações sobre vitamina D relacionada ao câncer, COVID-19, depressão, diabetes mellitus, HIV, gravidez e resultados de parto, bem como o papel de ensaios clínicos randomizados e a variação latitudinal global do soro 25 (OH) D.

SARS-CoV-2 e COVID-19

O ano de 2020 será mais lembrado como o ano da pandemia COVID-19. Em 2 de janeiro de 2021, havia mais de 85 milhões de casos e 1,8 milhões de mortes. [2] O risco é maior no outono e inverno, provavelmente devido principalmente à temperatura fria, baixa umidade e baixas doses de UV solar, que permitem que o vírus SARS-CoV-2 viva mais fora do corpo do que no verão. [3] O inverno e a primavera são as estações em que os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] são mais baixos. Assim, como esperado, houve muitas publicações sobre vitamina D e COVID-19 em 2020. Uma pesquisa com "vitamina D, COVID-19" em pubmed.gov, listou 358 publicações. No entanto, uma pesquisa em scholar.google.com encontra cerca de 5200 publicações. [Scholar.google.com](https://scholar.google.com) inclui muito mais fontes do que pubmed.gov.

A publicação com o maior número de citações foi uma revisão publicada em 2 de abril de 2020, [4] com 712 citações scholar.google.com e 343 citações SCOPUS no final de 2020. Os motivos pelos quais foi tão citada provavelmente incluem que foi possivelmente a primeira revisão sobre o tema, que apontou que COVID-19 tinha muitos fatores semelhantes à

influenza, para os quais níveis mais elevados de 25 (OH) D podem reduzir o risco, e identificou os dois mecanismos primários pelos quais a vitamina D reduz o risco de COVID-19: indução de catelicidina e defensinas para reduzir a sobrevivência do vírus SARS-CoV-2 e mecanismos que reduzem a tempestade de citocinas devido à superprodução de citocinas pró-inflamatórias que danificam a camada epitelial dos pulmões e muitos outros órgãos .

Uma revisão discutiu os papéis das vitaminas A, B₆, B₁₂, C, D, E e folato; oligoelementos, incluindo zinco, ferro, selênio, magnésio e cobre; e os ácidos graxos ômega-3, ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosaheptaenóico (DHA), no apoio ao sistema imunológico para proteção contra infecções virais. [5]

Identificar os mecanismos pelos quais a infecção por SARS-CoV-2 leva ao COVID-19 é importante porque pode levar a maneiras de prevenir a infecção e a progressão para a doença. Uma das novas descobertas em 2020 foi que a tempestade de bradicinina pode resultar em COVID-19 grave por meio do vazamento de fluido, incluindo ácido hialurônico nos pulmões, resultando em uma substância semelhante à gelatina que impede a absorção de oxigênio (síndrome respiratória aguda grave, SARS) [6] Este artigo observou que a vitamina D pode ajudar a reduzir o risco de tempestade de bradicinina por meio da regulação do sistema renina-angiotensina.

Uma lista crescente de estudos observacionais descobriu que a incidência, gravidade e morte por COVID-19 estão inversamente correlacionadas com os níveis de 25 (OH) D. Uma lista atual desses estudos pode ser encontrada em <https://vdmeta.com>, embora a meta-análise dos resultados lá deva ser considerada preliminar, uma vez que as análises não foram feitas com cuidado. No entanto, dada a preocupação de que ter uma doença inflamatória aguda poderia reduzir os níveis séricos de 25 (OH) D, esses achados não são suficientes para influenciar a política de saúde em relação à vitamina D para a prevenção de COVID-19. Por outro lado, um estudo de Israel, [7] um de Chicago, [8] e um de todos os EUA [9] relatam correlações inversas significativas entre os níveis séricos de 25 (OH) D ajustados sazonalmente no ano anterior à positividade para SARS-CoV-2. Essas descobertas são consideradas evidências muito mais fortes. No entanto, a positividade para SARS-CoV-2 não resulta em COVID-19, a menos que a resposta do sistema imunológico seja disfuncional.

Ainda mais fortes são os estudos sobre a suplementação de vitamina D e os resultados do COVID-19. Dois estudos "quase experimentais" da França descobriram que idosos residentes em lares de idosos receberam altas doses de suplementos de vitamina D dentro de um mês antes ou dentro de uma semana após um surto de COVID-19 em uma casa de saúde [10] ou receberam altas doses de vitamina D em um hospital, [11] resultaram em taxas de mortalidade significativamente mais baixas. Uma vez que os participantes não foram randomizados para a suplementação de vitamina D, esses estudos ainda não são considerados evidências fortes. Para evidências mais fortes, são necessários resultados de ensaios clínicos randomizados (RCTs) de suplementação de vitamina D em pacientes com COVID-19. O primeiro ensaio com vitamina D-COVID-19 relatado veio de Córdoba, Espanha. [12] Foi descrito como um "ensaio clínico piloto paralelo, randomizado, duplo-mascarado", portanto não foi um verdadeiro ECR. Este estudo envolveu 76 pacientes COVID-19 consecutivos. Cinquenta pacientes receberam calcifediol em altas doses [25 (OH) D₃], além de hidroxicloroquina mais azitromicina, enquanto 26 receberam apenas

hidroxicloroquina mais azitromicina. Dos 50 pacientes tratados com calcidiol, apenas um necessitou de internação na unidade de terapia intensiva e nenhum morreu; dos 26 pacientes não tratados com calcifediol, 13 necessitaram de internação na unidade de terapia intensiva e outros dois morreram. Mais recentemente, um estudo controlado randomizado de suplementação de vitamina D em indivíduos positivos para SARS-CoV-2 foi relatado na Índia. [13] A linha de base do soro 25 (OH) D estava perto de 10 ng / ml (25 nmol / L). Os participantes foram randomizados para receber diariamente 60.000 UI de colecalciferol por 7 dias com alvo terapêutico 25 (OH) D > 50 ng / ml ou placebo. Dez (63%) participantes no grupo de intervenção e cinco (21%) participantes no braço de controle (p < 0,02) tornaram-se SARS-CoV-2 RNA negativo. Os níveis de fibrinogênio diminuíram significativamente com a suplementação de colecalciferol. Deve-se observar que, para ser eficaz, a suplementação de vitamina D deve ser iniciada antes que COVID-19 avance para o estágio grave.

Câncer

O papel da vitamina D na redução do risco de incidência, progressão e morte do câncer de mama geralmente não é reconhecido pelo estabelecimento médico, apesar de ter sido sugerido há trinta anos com base em um estudo ecológico geográfico das taxas de mortalidade por câncer de mama. [14] Existem duas razões principais para este estado de coisas: (1), a maioria dos estudos observacionais prospectivos não encontra uma correlação significativa entre os níveis séricos de 25 (OH) D e a incidência de câncer de mama; e (2) que os ensaios clínicos randomizados não demonstraram que a suplementação de vitamina D reduz a incidência de câncer de mama. Como observei em várias publicações, a principal razão para o fracasso dos estudos prospectivos é que o câncer de mama pode se desenvolver muito rapidamente, de modo que as alterações nos níveis de 25 (OH) D durante o período de observação podem afetar a incidência do câncer de mama. Assim, estudos de caso-controle com níveis séricos de 25 (OH) D medidos pouco antes ou no momento do diagnóstico são mais apropriados e relatam correlações inversas significativas entre 25 (OH) D e incidência de câncer de mama. [15] Uma importante revisão sobre câncer de mama triplo-negativo em relação àqueles com o gene BRCA1 que causa perda da função de reparo do DNA foi publicada em 2020. [16] Os autores apontaram que o calcitriol tem pelo menos dois mecanismos pelos quais poderia reduzir o risco de Danos no DNA.

Uma revisão relacionada observou que a biossíntese de vitamina D e a sinalização via VDR no epitélio do ovário e da trompa de Falópio estão prejudicadas em mulheres ^{mut} BRCA1 . O tratamento com vitamina D pode limitar a proliferação de células epiteliais BRCA1 ^{mut} sem afetar a viabilidade celular, fornecendo uma justificativa para explorar o potencial de VD na prevenção do câncer de ovário em portadores de BRCA1 ^{mut} . [17]

Uma revisão sugere que "uma vez que as células imunológicas e cancerosas de crescimento rápido usam as mesmas vias e genes para controlar sua proliferação, diferenciação e apoptose, não surpreendentemente, a sinalização da vitamina D altera esses processos também em células neoplásicas. Assim, os efeitos anticâncer da vitamina D pode derivar do gerenciamento do crescimento e da diferenciação na imunidade. Esta revisão fornece uma atualização na base molecular da sinalização da vitamina D, ou seja, os efeitos de 1,25 (OH)₂ D₃ no epigenoma e transcriptoma, e sua relação com o câncer prevenção e terapia ". [18]

Cinco ensaios clínicos randomizados foram incluídos: três estudos incluíram pacientes com câncer colorretal (CRC) no início, e quatro estudos populacionais relataram sobrevida em casos incidentes. A meta-análise encontrou uma redução de 30% nos resultados adversos do CRC com a suplementação. Um efeito benéfico foi observado em ensaios de pacientes com CRC, com efeito sugestivo em casos incidentes de CRC de ensaios populacionais. [\[19\]](#)

Um artigo relatou que a ressecção cirúrgica do câncer colorretal foi associada a uma queda significativa no nível sérico de 25 (OH) D (17 nmol / L) 1-2 dias no pós-operatório, enquanto a PCR atingiu o pico 3-5 dias no pós-operatório. [\[20\]](#) O nível sérico de 25 (OH) D se recuperou lentamente, recuperando-se totalmente após 24 meses.

Resultados da gravidez

O nível de vitamina D é reconhecido como um fator que afeta os resultados da gravidez e do parto. No entanto, as recomendações de saúde pública não incluem suplementação de vitamina D suficiente para mulheres grávidas. Um estudo observacional recente da China envolvendo 2.814 pares de mães e bebês descobriu que níveis mais elevados de 25 (OH) D foram significativamente correlacionados com risco reduzido de diabetes mellitus gestacional materno, parto cesáreo, parto prematuro e baixo peso ao nascer. [\[21\]](#)

Uma meta-análise de 54 estudos observacionais descobriu que o nível materno de 25 (OH) D <30 nmol / L (12 ng / ml) foi significativamente associado com menor peso ao nascer, perímetro cefálico e maior risco de pequeno para idade gestacional e nascimento prematuro em comparação com > 30 nmol / L. [\[22\]](#) Soro 25 (OH) D <50 nmol / L foi associado a maior risco de "pequeno para a idade gestacional" e nascimento prematuro.

Uma meta-análise de 25 artigos descobriu que um risco relativo agrupado para nível alto vs. baixo de 25 (OH) D para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) foi de 0,72 e para traços relacionados ao autismo foi de 0,42. [\[23\]](#) Essas associações representam uma carga potencialmente alta para a saúde pública, dada a prevalência atual de deficiência e insuficiência de vitamina D entre o envelhecimento reprodutivo e mulheres grávidas.

Ensaio controlado randomizado

A evidência mais forte dos efeitos benéficos da vitamina D vem de ensaios clínicos randomizados bem conduzidos. Infelizmente, a maioria dos ensaios clínicos randomizados com vitamina D foi baseada nas diretrizes para ensaios farmacêuticos. As duas suposições básicas para tais RCTs são: (1) que a única fonte do agente é administrada no estudo; e (2), que existe uma relação linear dose-resposta. Nenhuma das suposições é satisfeita para a vitamina D. Além disso, muitos estudos envolvem pessoas com níveis relativamente altos de 25 (OH) D, e as doses de vitamina D costumam ser muito baixas. Robert Heaney delineou as diretrizes para estudos de nutrientes em 2014. [\[24\]](#) Quando aplicado à vitamina D, eles sugerem basear o estudo nos níveis de 25 (OH) D em termos de inscrição, dose de vitamina D e resultados. Enquanto o estudo da vitamina D e diabetes tipo 2 (D2d) foi desenhado usando as diretrizes para medicamentos, os autores do estudo relataram recentemente uma análise secundária dos dados com base nas diretrizes de Heaney. [\[25\]](#) Eles relataram "As taxas de risco para diabetes entre participantes tratados com vitamina D que mantiveram níveis intratrisiais de 25 (OH) D de 100-124 e = 125 nmol / L foram 0,48 e 0,29,

respectivamente, em comparação com aqueles que mantiveram um nível de 50-74 nmol / L. " Isso sugere um grande efeito benéfico.

A doença do fígado gorduroso não alcoólico (NAFLD) afeta muitas pessoas, não apenas aquelas que são obesas e / ou têm diabetes mellitus. Uma meta-análise de dez ensaios clínicos randomizados com um total de 544 pacientes com DHGNA foi incluída em uma meta-análise. [26] As estimativas resumidas indicaram que a suplementação de vitamina D reduziu significativamente os níveis de glicose sérica / plasmática em jejum, insulina e HOMA-IR e reduziu marginalmente os níveis de ALT e TAG.

Um estudo de metabolômica post-hoc foi realizado do estudo duplo-cego randomizado VITdAL-ICU controlado por placebo no qual os pacientes com nível de 25 (OH) D = 20 ng / mL receberam uma dose alta de vitamina D3 oral (540.000 UI) ou placebo. [27] Com um aumento absoluto em 25 (OH) D = 15 ng / ml, vários membros das classes de esfingomiéline, plasmalogênio, lisoplasmalogênio e lisofosfolípídeo tiveram associações corrigidas de Bonferroni significativamente positivas ao longo do tempo. Além disso, vários representantes das classes de metabólitos de acilcarnitina e fosfatidiletanolamina tiveram associações corrigidas de Bonferroni significativamente negativas ao longo do tempo. Mudanças nessas classes de metabólitos destacadas foram associadas à diminuição da mortalidade em 28 dias.

Vitamina D geral

Uma revisão sobre COVID-19 e deficiência de vitamina D apontou de forma gráfica que as taxas de deficiência de vitamina D são mais baixas nos trópicos e países nórdicos e mais altas em países de latitudes médias. [28] As razões para a baixa prevalência de deficiência de vitamina D nos países nórdicos incluem taxas mais altas de suplementação de vitamina D e fortificação de alimentos, bem como alto consumo de produtos de origem animal, incluindo peixes gordurosos de água fria e carne, que são fontes de vitamina D tanto colecalciferol e 25 (OH) D. Nos países de latitude média, parte do problema é usar roupas que escondem e comer principalmente alimentos vegetais no Oriente Médio, bem como pensar que, como faz sol no inverno, a vitamina D pode ser produzida (ela não pode ser produzida de forma eficiente quando o ângulo de elevação solar é inferior a 45 graus).

A declaração de consenso da Terceira Conferência Internacional sobre controvérsias em vitamina D, realizada de 10 a 13 de setembro de 2019, serve como um bom resumo do que é considerado conhecido. [29] Ele especifica áreas que precisam de investigação adicional, incluindo ligações potenciais entre a vitamina D e as principais doenças humanas por meio de ensaios de intervenção apropriadamente planejados.

Depressão

Uma revisão da literatura do jornal sobre depressão descobriu que as evidências de testes de suplementação sugerem um efeito terapêutico mais robusto em indivíduos com depressão maior e deficiência de vitamina D. [30] Um dos mecanismos importantes discutidos foi a inflamação. A vitamina D pode reduzir a inflamação sistêmica, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias. Os autores recomendaram mais ensaios de vitamina D em pacientes deprimidos com deficiência de vitamina D.

HIV

Hoje, como as questões de prevenção de doenças esqueléticas e não esqueléticas comuns em pessoas infectadas pelo HIV estão se tornando altamente relevantes, a manutenção dos níveis de vitamina D por meio da exposição à luz solar ou suplementação parece ser uma solução eficaz e segura. Uma revisão concentra-se em estudos sobre o papel potencial da suplementação de vitamina D por meio da exposição solar adequada ou ingestão alimentar em pessoas infectadas pelo HIV. A biologia e epidemiologia da infecção pelo HIV, bem como as questões relacionadas à deficiência de vitamina D, seu estado na função imunológica, o efeito da vitamina D contra a progressão da doença pelo HIV e outros aspectos de saúde desta vitamina, são explicados resumidamente. [\[31,32\]](#)

Para mais informações

Para obter mais informações sobre vitamina D e saúde, essas duas organizações fornecem informações excelentes: Grassrootshealth.net e VitaminDWiki.com. Além disso, a literatura do periódico pode ser pesquisada em scholar.google.com e pubmed.gov.

Consulte também: Mercola J, Grant WB, Wagner CL (2020). Evidências a respeito da vitamina D e do risco de COVID-19 e sua gravidade. *Nutrients*, 12 (11), 3361. <https://doi.org/10.3390/nu12113361> e <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7692080/>

Referências

1. Conceda a aceitação de vitamina D do WB (2018) adiada pela Big Pharma de acordo com o Manual de Desinformação. Serviço de Notícias de Medicina Ortolecular. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml>
2. Worldometer: COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. <https://www.worldometers.info/coronavirus>
3. Ianevski A, Zusinaite E, Shtaida N, et al. (2019) Baixa temperatura e baixos índices de UV correlacionados com picos de atividade do vírus da gripe no norte da Europa durante 2010 (-) 2018. *Viruses* 2019, 11: 207, <https://doi.org/10.3390/v11030207> .
4. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. (2020) Evidência de que a suplementação com vitamina D pode reduzir o risco de infecções e mortes por influenza e COVID-19. *Nutrients* 2020, 12: 988, <https://doi.org/10.3390/nu12040988> .
5. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. (2020) O estado nutricional ideal para um sistema imunológico em bom funcionamento é um fator importante para proteger contra infecções virais. *Nutrients*, 12: 1181, <https://doi.org/10.3390/nu12041181> .
6. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. (2020) Um modelo mecanístico e intervenções terapêuticas para COVID-19 envolvendo uma tempestade de bradicinina mediada por RAS. *Elife* 2020, 9: e59177, <https://doi.org/10.7554/eLife.59177> .

7. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. (2020) O baixo nível plasmático de 25 (OH) vitamina D está associado ao aumento do risco de infecção por COVID-19: um estudo de base populacional israelense. *FEBS J*, 287: 3693-3702, <https://doi.org/10.1111/febs.15495> .
8. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. (2020) Associação do status da vitamina D e outras características clínicas com resultados do teste COVID-19. *JAMA Netw Open* 2020, 3: e2019722, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722> .
9. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. (2020) Taxas de positividade para SARS-CoV-2 associadas aos níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D. *PLoS One* 2020, 15: e0239252, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252> .
10. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al. (2020) Suplementação com Vitamina D Associada a Melhor Sobrevivência em Pacientes Idosos Frágeis Hospitalizados COVID-19: O Estudo Quasi-Experimental GERIA-COVID. *Nutrients* 2020, 12: 3377, <https://doi.org/10.3390/nu12113377> .
11. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, et al. (2020) Vitamina D e sobrevivência em pacientes COVID-19: um estudo quasi-experimental. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 204: 105771, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771> .
12. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. (2020) Efeito do tratamento com calcifediol e melhor terapia disponível versus melhor terapia disponível na admissão em unidade de terapia intensiva e mortalidade entre pacientes hospitalizados por COVID-19: um estudo clínico randomizado piloto. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020, 105751, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751> .
13. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. (2020) Suplementação de vitamina D em alta dose de curto prazo para doença COVID-19: um estudo randomizado, controlado por placebo (estudo SHADE). *Postgrad Med J* 2020, 10.1136 / postgradmedj-2020-139065, <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065> .
14. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. (1990) Variação geográfica na mortalidade por câncer de mama nos Estados Unidos: uma hipótese envolvendo a exposição à radiação solar. *Prev Med*, 19: 614-622, [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(90\)90058-r](https://doi.org/10.1016/0091-7435(90)90058-r) .
15. McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, et al. (2018) Risco de câncer de mama marcadamente mais baixo com concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D > / = 60 vs <20 ng / ml (150 vs 50 nmol / L): análise agrupada de dois estudos randomizados e uma coorte prospectiva. *PLoS One* 2018, 13: e0199265, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199265> .
16. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, et al. (2020) Vitamina D no câncer de mama triplo-negativo e deficiente em BRCA1 - implicações para patogênese e terapia. *Int J Mol Sci*, 21: 3670, <https://doi.org/10.3390/ijms21103670> .

17. Pejovic T, Joshi S, Campbell S, et al. (2020) Associação entre vitamina D e desenvolvimento de câncer de ovário em portadores da mutação BRCA1. *Oncotarget* 2020, 11: 4104-4114, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27803> .
18. Carlberg C, Munoz A. (2020) Uma atualização sobre a sinalização da vitamina D e o câncer. *Semin Cancer Biol* 2020, 10.1016 / j.semcaner.2020.05.018, <https://doi.org/10.1016/j.semcaner.2020.05.018> .
19. Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, et al. (2020) O efeito da suplementação de vitamina D na sobrevida em pacientes com câncer colorretal: revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Br J Cancer*, 123: 1705-1712, <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01060-8> .
20. Vaughan-Shaw PG, Zgaga L, Ooi LY, et al. (2020) A baixa vitamina D plasmática está associada à sobrevida adversa ao câncer colorretal após ressecção cirúrgica, independente da resposta inflamatória sistêmica. *Gut*, 69: 103-111, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317922> .
21. Chen GD, Pang TT, Li PS, et al. (2020). A vitamina D no início da gravidez e o risco de resultados adversos para mães e bebês: um estudo de coorte retrospectivo. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20: 465, <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03158-6> .
22. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, et al. (2020) Status da vitamina D durante a gravidez e os resultados da prole: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. *Eur J Clin Nutr*, 74: 36-53, <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0373-x> .
23. Garcia-Serna AM, Morales E. (2020) Neurodevelopmental effects of pré-natal vitamina D em humanos: revisão sistemática e meta-análise. *Mol Psychiatry*, 25: 2468-2481, <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0357-9> .
24. Heaney RP. (2014) Diretrizes para otimizar o design e a análise de estudos clínicos dos efeitos dos nutrientes. *Nutr Rev* 72: 48-54, <https://doi.org/10.1111/nure.12090> .
25. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, et al. (2020) Exposição intratril à vitamina D e diabetes de início recente entre adultos com pré-diabetes: uma análise secundária do estudo de vitamina D e diabetes tipo 2 (D2d). *Diabetes Care*, 43: 2916-2922, <https://doi.org/10.2337/dc20-1765> .
26. Guo XF, Wang C, Yang T, et al. (2020) Vitamina D e doença hepática gordurosa não alcoólica: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Food Funct*, 11: 7389-7399, <https://doi.org/10.1039/d0fo01095b> .
27. Amrein K, Lasky-Su JA, Dobnig H, Christopher KB. (2020) Base metabolômica para resposta a altas doses de vitamina D em doenças críticas. *Clin Nutr* 2020, 10.1016 / j.clnu.2020.09.028, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.028> .

28. Kara M, Ekiz T., Ricci V, et al. (2020) 'Estrabismo Científico' ou duas pandemias relacionadas: doença por coronavírus e deficiência de vitamina D. Br J Nutr, 124: 736-741, <https://doi.org/10.1017/S0007114520001749> .
29. Giustina A, Bouillon R, Binkley N., et al. (2020) Controvérsias em Vitamina D: Uma Declaração da Terceira Conferência Internacional. JBMR Plus 2020, 4: e10417, <https://doi.org/10.1002/jbm4.10417> .
30. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. (2020) Vitamina D e Depressão: Uma Avaliação Crítica das Evidências e Direções Futuras. Indian J Psychol Med, 42: 11-21, https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19 .
31. Akimbekov NS, Ortoski RA, Razzaque MS. (2020) Efeitos da exposição à luz solar e suplementação de vitamina D em pacientes com HIV. J Steroid Biochem Mol Biol, 200: 105664, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105664> .
32. Conley RB, Adib G., Adler RA, et al. (2020) Prevenção de Fratura Secundária: Recomendações Clínicas de Consenso de uma Coalizão Multissetorial. J Bone Miner Res, 35: 36-52, <https://doi.org/10.1002/jbmr.3877> .

Medicina nutricional é medicina ortomolecular

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