

PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 16 de agosto de 2022

Saúde Óssea e Osteoporose: Uma Perspectiva Ortomolecular

Editorial de Richard Z. Cheng, MD, PhD e Thomas E. Levy, MD, JD

OMNS (16 de agosto de 2022) A osteoporose, como a maioria das outras doenças, é causada por muitos fatores, incluindo deficiências de nutrientes essenciais, como a vitamina D. Mas o dogma central tem promovido apenas medicamentos prescritos e suplementos de cálcio. Essa estratégia parece simples e direta, mas infelizmente não só não funciona, como pode até ser prejudicial. Há um rico corpo de dados na literatura mostrando que estilo de vida, nutrição, toxinas e equilíbrio hormonal têm impacto na saúde óssea e na osteoporose. Um breve resumo desta pesquisa é apresentado aqui. Para melhores resultados, o manejo prático da osteoporose e outras doenças crônicas deve incorporar esse conhecimento.

Uma edição recente do *New England Journal of Medicine* publicou um artigo afirmando que a suplementação de vitamina D não melhora a osteoporose. [\[1\]](#) A revista *Forbes* imediatamente se precipitou: Pare de tomar vitamina D já! [\[2\]](#)

A vitamina D é mais do que apenas uma vitamina; é mais como um hormônio com efeitos pleiotrópicos no corpo, incluindo efeitos de reforço imunológico que lutam contra o Covid-19. Dar conselhos para parar de tomar vitamina D com base em apenas um estudo negativo não é apenas anticientífico, é contra o senso comum. (Não discutiremos as questões do desenho do estudo, pois o Dr. William Grant apresentará sua crítica ao desenho do estudo pobre do artigo do NEJM).

Como a vitamina D está envolvida em muitos aspectos da saúde, manter um nível adequado é extremamente importante. No entanto, muitos indivíduos são deficientes, o que provavelmente aumentou as taxas de infecção e morte por Covid-19. Houve muitos estudos clínicos sobre vitamina D3 e Covid-19 nos últimos dois anos, incluindo uma coleção especial de Micronutrientes para Infecções Virais - Bibliografia de Referência da Sociedade Internacional de Medicina Ortomolecular, [\[3\]](#) e vários artigos semelhantes no *Orthomolecular Medicine News Service* incluindo uma revisão recente do Dr. Grant. [\[4\]](#) O autor e editor do artigo da *Forbes* não foi atualizado sobre a pesquisa da vitamina D - ou há algo mais?

Medicamentos prescritos e suplementos de cálcio não têm benefícios significativos no tratamento da osteoporose.

No início deste ano, uma meta-análise publicada no *JAMA* descobriu que os bisfosfonatos, uma classe importante de medicamentos prescritos para osteoporose, oferecem muito poucos benefícios para pacientes com osteoporose. [\[5\]](#) Outra meta-análise sobre o *JAMA* mostrou que os suplementos de cálcio não oferecem ajuda significativa para a osteoporose. [\[6\]](#)

Suplementos de cálcio aumentam o risco de doenças cardiovasculares e câncer.

Para piorar a situação, os suplementos de cálcio não apenas não melhoram sua saúde, mas podem realmente aumentar seus riscos de doenças cardiovasculares e câncer, conforme relatado em um estudo recente. [\[7\]](#)

Muitos estudos na literatura demonstraram os riscos dos suplementos de cálcio, conforme resumido por Thomas Levy. [\[8,9\]](#)

Medicamentos prescritos e suplementos de cálcio não são úteis e podem até ser prejudiciais. Então, os pacientes com osteoporose estão condenados?

De jeito nenhum. Há um rico corpo de evidências na literatura médica mostrando que a osteoporose é uma doença multifatorial - e que um estilo de vida saudável, revertendo uma sobrecarga de toxinas (por desintoxicação), nutrição ideal e equilíbrio hormonal são eficazes na melhora não apenas da osteoporose, mas em geral. saúde. [\[8\]](#)

Destaques de algumas das pesquisas relevantes:

- Vitamina C e Osteoporose:
 - O aumento do estresse oxidativo (= resposta inflamatória) no osso é acompanhado por um aumento da proteína C reativa (PCR). O nível de PCR pode prever com precisão o risco de fratura em mulheres idosas com osteoporose. [\[10\]](#)
 - Aumentos em outros marcadores inflamatórios também estão intimamente associados ao aumento do risco de fratura. [\[11\]](#)
 - Altas doses de vitamina C podem reduzir significativamente a PCR e muitos outros marcadores de inflamação. [\[12\]](#)
 - A vitamina C estimula o desenvolvimento de osteoblastos. [\[13,14\]](#)
 - A vitamina C é necessária para a síntese de progenina (classe III), que é necessária para o crescimento dos osteoblastos. [\[15\]](#)
 - A vitamina C dietética, que é insignificante em comparação com o nível fornecido pela suplementação de vitamina C, não reduz o risco de fratura. [\[16\]](#)
 - Pacientes idosos com osteoporose com histórico de fraturas apresentaram níveis significativamente mais baixos de vitamina C do que aqueles sem histórico de fraturas. [\[17\]](#)
 - A suplementação com vitamina C, mas não cálcio, aumentou significativamente a densidade mineral óssea em todos os ossos. [\[18\]](#)
 - Em camundongos ovariectomizados, a vitamina C previne a perda óssea. [\[19\]](#)
 - A vitamina C acelera significativamente a cicatrização de fraturas. [\[20\]](#)
 - Um nível adequado de vitamina C melhora significativamente a resistência das fraturas cicatrizadas. [\[21\]](#)
- Deficiência de magnésio e osteoporose:
 - O magnésio é um antagonista natural do cálcio. [\[22,23\]](#)
 - O magnésio dissolve os depósitos de cálcio nos tecidos moles. [\[24\]](#)
 - A deficiência de magnésio leva a um aumento prejudicial no cálcio intracelular. [\[25\]](#)
 - O magnésio aumenta a densidade óssea e reduz as fraturas. [\[26\]](#)
 - Uma ingestão adequada de magnésio reduz a mortalidade por todas as causas. [\[27,28\]](#)
 - As doses suplementares usuais não têm efeitos colaterais tóxicos.

- Deficiência de vitamina K e osteoporose:
 - A vitamina K inibe a calcificação ectópica ativando proteases como a osteocalcina e as proteínas Gla da matriz. [\[29\]](#)
 - A vitamina K ajuda a dissolver o cálcio depositado em órgãos e artérias. [\[30\]](#)
 - Neutraliza a varfarina (a varfarina pode causar calcificação ectópica). [\[31\]](#)
 - Risco de fratura reduzido. [\[32\]](#)
 - Melhora a qualidade óssea. [\[33\]](#)
 - A ingestão adequada de vitamina K reduz a mortalidade cardíaca e por todas as causas. [\[34\]](#)
 - Em qualquer dose tentada, não houve toxicidade aparente. [\[35\]](#)
- Deficiência de vitamina D e osteoporose
 - Um nível adequado de vitamina D garante que o corpo obtenha cálcio suficiente da dieta.
 - O papel da vitamina D vai muito além do metabolismo do osso e do cálcio.
 - A vitamina D regula cerca de 2.000 genes. [\[36\]](#)
 - A deficiência de vitamina D leva à osteoporose. [\[37\]](#)
 - O excesso de vitamina D exacerba a osteoporose. [\[38\]](#)
 - Durante o crescimento e desenvolvimento ósseo, a vitamina D desempenha um papel importante na densidade óssea. [\[39\]](#)
 - Doses terapêuticas de vitamina D reduziram a mortalidade por todas as causas. [\[40,41\]](#)
- Estrogênios e Osteoporose:
 - O estrogênio reduz a deposição de cálcio coronariano. [\[42\]](#)
 - Quanto maior o E2, menor o escore do CAC. [\[43\]](#)
 - O estrogênio inibe uma protease promotora de calcificação. [\[44\]](#)
 - A deficiência de estrogênio leva a um aumento de citocinas que promovem a inflamação. [\[45\]](#)
 - Redução do risco de fratura em pacientes com osteoporose. [\[46\]](#)
 - A deficiência de estrogênio aumenta a mortalidade por todas as causas. [\[47\]](#)
 - A deficiência de estrogênio promove a síndrome metabólica. [\[48\]](#)
- Andrógenos e Osteoporose:
 - A deficiência de testosterona é um fator de risco de fratura bem estabelecido. [\[49\]](#)
 - A testosterona tem uma função de bloqueio dos canais de cálcio. [\[50\]](#)
 - Pacientes com câncer de próstata geralmente têm baixos níveis de testosterona. [\[51\]](#)
 - Os níveis de testosterona são frequentemente inversamente proporcionais ao índice de cálcio coronário. [\[51\]](#)
 - A deficiência de testosterona aumenta a mortalidade por todas as causas. [\[52,53\]](#)
- Hormônios da tireóide e osteoporose:
 - Os hormônios da tireóide têm um efeito significativo no metabolismo das células em todo o corpo. [\[54\]](#)
 - Os papéis do desenvolvimento esquelético inicial e da alta massa óssea (Peak Bone Mass) são essenciais. [\[55\]](#)
 - Tanto a função tireoidiana alta quanto a baixa aumentam o risco de fratura. [\[56\]](#)

- O TSH tem uma função de proteção óssea direta (não relacionada à tireóide). [\[57,58\]](#)
- Tanto a tiroxina muito alta quanto a muito baixa aumentaram independentemente a mortalidade por todas as causas. Isso inclui hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico. [\[59,60\]](#)
- O status dos hormônios tireoidianos deve fazer parte do exame médico de rotina e deve ser verificado regularmente (pelo menos anualmente), especialmente na população idosa. A terapia eficaz está disponível.
- Ácidos Graxos Essenciais (EFA) e Osteoporose:
 - Alguns EFAs têm capacidades de bloqueio dos canais de cálcio. [\[61,62\]](#)
 - Numerosos EFAs demonstraram proteger a densidade mineral óssea. [\[63,64\]](#)
 - Os níveis de EFA no sangue estão inversamente relacionados com a mortalidade por todas as causas. [\[65\]](#)
 - Não é tóxico, mas pode causar desconforto gastrointestinal em grandes quantidades.
- Os suplementos de cálcio não são apenas inúteis, mas prejudiciais: a hipercalcemia crônica é comum em adultos, e os suplementos de cálcio promovem o cálcio coronariano.
 - Um estudo recente mostrou que a suplementação de cálcio não tem efeito sobre a osteoporose. [\[6\]](#)
 - Um terço dos americanos com mais de 45 anos tem calcificação arterial detectada por TC. [\[66\]](#)
 - A doença cardíaca coronária está associada à osteoporose. [\[67\]](#)
 - A calcificação aórtica está associada à osteoporose. [\[68\]](#)
 - Os suplementos de cálcio promovem a deposição coronária de cálcio.
 - Um grande estudo recente de 10 anos com 5.448 indivíduos nos Estados Unidos descobriu que a suplementação de cálcio tinha 22% mais probabilidade de ser positiva para CAC (índice coronário de cálcio) do que aqueles que não o fizeram. CAC tem sido geralmente reconhecido como um preditor confiável de carga de placa aterosclerótica, doença cardíaca coronária e mortalidade por todas as causas. [\[69-71\]](#)
 - Uma meta-análise recente mostrou novamente que os suplementos de cálcio aumentam o risco de doença cardiovascular. [\[7\]](#)
- Calcificações significativas fora dos ossos: indicando excesso de cálcio
 - Calcificações ectópicas são muito comuns no câncer.
 - Usando a última ressonância magnética, 22 de 23 pacientes com próstata foram encontrados com calcificação da próstata. [\[72\]](#)
 - O excesso de cálcio intracelular está associado ao câncer:
 - A relação entre o cálcio intracelular e o câncer está bem estabelecida. O nível mais alto de cálcio intracelular aumenta o crescimento e a metástase das células cancerígenas. [\[73-75\]](#)
 - Por outro lado, uma queda no cálcio intracelular reduz a metástase das células cancerígenas. [\[76\]](#)
 - As mulheres com as pontuações mais altas em um teste de densidade óssea tiveram um risco aumentado de câncer de mama. [\[77\]](#)
 - Calcificações são geralmente vistas na mamografia em pacientes com câncer de mama. [\[78\]](#)

- Os bloqueadores dos canais de cálcio e cálcio (CCBs), também conhecidos como antagonistas de íons de cálcio, têm o efeito de reduzir o nível de íons de cálcio intracelular.
 - Evidência de que o aumento do cálcio intracelular leva ao aumento do estresse oxidativo intracelular (toxicidade):
 - CCBs podem prevenir danos nos nervos induzidos por metilmercúrio em ratos; [79]
 - O uso de BCC está inversamente relacionado à ocorrência de câncer de próstata; [80]
 - Os CCBs reduzem o acúmulo de ferro intracitoplasmático e aumentam ainda mais o aumento do estresse oxidativo intracelular. O acúmulo e aumento de ferro intracelular também são fatores importantes na carcinogênese das células. [81]

Para colocar tudo isso em conjunto, recomendamos um gerenciamento integrado da osteoporose que inclua pelo menos o seguinte:

1. Estilo de vida saudável
 - a. Exercício suficiente, atividades ao ar livre, relaxamento e sono.
 - b. Dietas saudáveis anti-inflamatórias ricas em nutrição para incluir baixos carboidratos, proteínas suficientes e gorduras saudáveis; minimizar alimentos processados e aditivos alimentares sintéticos, produtos químicos agrícolas, antibióticos e hormônios e outros poluentes ambientais.
2. Nutrição: Além de doses adequadas de vitamina C, D, E, K2 e suplementos de magnésio, macro e micronutrientes desempenham um papel significativo na prevenção e reversão da saúde óssea e da osteoporose, conforme revisado em [82]. Vitaminas e micronutrientes ideais de amplo espectro, esp. vitamina C, D, K2 e magnésio, pois esses nutrientes requerem um ao outro para efeitos ótimos, conforme descrito em [83].
3. Toxinas e desintoxicação. As toxinas ambientais são uma categoria importante de causas prejudiciais à nossa saúde.
4. Equilíbrio hormonal. Monitorar o estado dos hormônios da tireoide, adrenais e sexuais e o equilíbrio, se indicado, é outra área pouco reconhecida na medicina hoje.

Referências:

1. LeBoff M, Chou SH, Ratliff KA, et al. (2022) Vitamina D Suplementar e Fraturas Incidentes na Meia-idade e Adultos Mais Velhos. NEJM <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35939577>
2. Salzberg S (2022) Pare de tomar vitamina D já! Forbes <https://www.forbes.com/sites/stevensalzberg/2022/08/01/stop-taking-vitamin-d-already>
3. Micronutrientes para infecções virais - Bibliografia de referência. ISOM <https://isom.ca/micronutrients-viral-infections>
4. Conceder BM. (2021) O papel da vitamina D na redução do risco de incidência, gravidade e morte de SARS-CoV-2 e COVID-19. Nutrientes 14:183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011058>

5. Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, Lee SJ (2022) Tempo para se beneficiar da terapia com bisfosfonatos para a prevenção de fraturas entre mulheres na pós-menopausa com osteoporose: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. JAMA Intern Med. 182:33-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807231>
6. Zhao JG, Zeng XT, Wang J Liu L (2017) Associação entre suplementação de cálcio ou vitamina D e incidência de fraturas em idosos residentes na comunidade: uma revisão sistemática e meta-análise. JAMA 318:2466-2482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29279934>
7. Park, JM, et ai. (2022) Suplementação de cálcio, risco de doenças cardiovasculares e mortalidade: um estudo do mundo real dos dados do serviço nacional de seguro de saúde coreano. Nutrientes 14:2538. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35745268>
8. Levy T. (2013) Morte por cálcio. MedFox Pub. ISBN-13: 978-0615889603 <https://www.medfoxpub.com/medicalnews/product/S-DBC/Death-by-Calcium/Death-by-Calcium>
9. Levy T, 成长. 隐形杀手---补钙剂(中文版): 补钙无助于骨质疏松, 反而促进血管硬化, 心脏病(中文版)。 (Kindle Publisher, 2017).
10. Nakamura K, Saito T, Kobayashi R, et al. (2011) A proteína C-reativa prevê fratura incidente em mulheres japonesas idosas que vivem na comunidade: o estudo Muramatsu. Osteoporos Int. 22:2145-2150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20936400>
11. Lacativa PGS, Farias MLF (2010) de. Osteoporose e inflamação. Arq Bras Endocrinol Metabol. 54:123-132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485900>
12. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P (2012) Efeito de altas doses de vitamina C intravenosa na inflamação em pacientes com câncer. J Transl Med. 10:189. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963460>
13. Carinci F, Pezzetti F, Spina AM, et al. (2005) Efeito da Vitamina C na expressão do gene pré-osteoblasto. Arch Oral Biol. 50:481-496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15777530>
14. Choi KM, Seo YK, Yoon HH, et al. (2008) Efeito do ácido ascórbico na proliferação e diferenciação de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea. J Biosci Bioeng 105:586-594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640597>
15. Maehata Y, Takamizawa S, Ozawa S, et al. (2007) O colágeno tipo III é essencial para a aceleração do crescimento de células osteoblásticas humanas pelo ácido ascórbico 2-fosfato, um derivado da vitamina C de ação prolongada. Matrix Biol 26:371-381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306970>
16. Sahni S, Hannan MT, Gagnon D, et al. (2009) Efeito protetor da ingestão total e suplementar de vitamina C sobre o risco de fratura de quadril - um acompanhamento de 17 anos do Framingham Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 20:1853-1861. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19347239>
17. Martínez-Ramírez MJ, Pérez SP, Delgado-Martínez AD, et al. (2007) Vitamina C, vitamina B12, folato e o risco de fraturas osteoporóticas. Um estudo caso-controle. Int J Vitam Nutr Res. 77:359-368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18622945>
18. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL (2001) Uso de suplemento de vitamina C e densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa. J Bone Miner Res. 16:135-140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149477>
19. Zhu LL, Cao J, Sun M, et al. (2012) A vitamina C previne a perda óssea hipogonadal. PLoS One 7:e47058. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23056580>

20. Yilmaz C, Erdemli E, Selek H, et al. (2001) A contribuição da vitamina C para a cicatrização de fraturas experimentais. Arch Orthop Trauma Surg. 121:426-428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510911>
21. Alcantara-Martos T, Delgado-Martinez AD, Vega MV, et al. (2007) Efeito da vitamina C na cicatrização de fraturas em ratos idosos com Distúrbio Osteogênico Shionogi. J Bone Joint Surg Br. 89:402-407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17356161>
22. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA (1999) Magnésio: fisiologia e farmacologia. Br J Anaesth. 83:302-320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10618948>
23. Anghileri LJ (2009) Magnésio, cálcio e câncer. Magnes Res. 22:247-255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228002>
24. Steidl L, Ditmar R (1990) Calcificação do tecido mole tratada com terapia de magnésio local e oral. Magnes Res. 3:113-119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2133625>
25. Fox C, Ramsosair D, Carter C (2001) Magnésio: seu significado clínico comprovado e potencial. South Med J. 94:1195-1201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11811859>
26. Ryder KM, Shorr RI, Bush AJ, et al. (2005) A ingestão de magnésio de alimentos e suplementos está associada à densidade mineral óssea em indivíduos brancos idosos saudáveis. J Am Geriatr Soc. 53:1875-1880. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16274367>
27. Woods KL, Fletcher S (1994) Resultado a longo prazo após sulfato de magnésio intravenoso em suspeita de infarto agudo do miocárdio: o segundo ensaio de intervenção de magnésio intravenoso de Leicester (LIMIT-2). Lancet 343:816-819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7908076>
28. Shechter M, Hod H, Rabinowitz B, Boyko V, Chouraqui P (2003) Resultado a longo prazo da terapia intravenosa de magnésio em pacientes com infarto agudo do miocárdio inelegível para trombólise. Cardiologia 99:205-210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12845247>
29. Theuwissen E, Smit E, Vermeer C (2012) O papel da vitamina K na calcificação dos tecidos moles. Adv Nutr. 3:166-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516724>
30. Schurgers LJ, Spronk HMH, Soute BAM, et al. (2007) Regressão da elastocalcinose medial induzida por varfarina pela alta ingestão de vitamina K em ratos. Sangue 109:2823-2831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138823>
31. Price PA, Faus SA, Williamson MK (1998) A varfarina causa rápida calcificação das lamelas elásticas em artérias e válvulas cardíacas de ratos. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 18:1400-1407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743228>
32. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M (2000) Vitamina K2 (menatetrenona) efetivamente previne fraturas e sustenta a densidade mineral óssea lombar na osteoporose. J Bone Miner Res. 15:515-521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10750566>
33. Saito M (2009) [Efeito da vitamina K nas propriedades do material ósseo]. Clin Cálcio 19:1797-1804. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949271>
34. Geleijnse JM, Vermeer D, Grobbeeet DE, et al. (2004) A ingestão dietética de menaquinona está associada a um risco reduzido de doença cardíaca coronária: o Estudo de Rotterdam. J Nutr. 134:3100-3105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15514282>
35. Pucaj K, Rasmussen H, Møller M, Preston T (2011) Segurança e avaliação toxicológica de uma vitamina K2 sintética, menaquinona-7. Métodos Mecânicos Toxicol 21:520-532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21781006>
36. Wacker M, Holick MF (2013) Vitamina D - efeitos sobre a saúde esquelética e extraesquelética e a necessidade de suplementação. Nutrientes 5:111-148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306192>

37. Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, et al. (2010) Insuficiência de vitamina D e resultados de saúde acima de 5 anos em mulheres mais velhas. *Am J Clin Nutr.* 91:82-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19906799>
38. Masterjohn C (2007) Toxicidade da vitamina D redefinida: vitamina K e o mecanismo molecular. *Hipóteses médicas* 68:1026-1034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145139>
39. Pekkinen M, Viljakainen H, Saarnio E, Lamberg-Allardt C, Mäkitie, O. (2012) A vitamina D é um importante determinante da densidade mineral óssea na idade escolar. *PLoS One* 7:e40090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22768331>
40. Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, et al. (2010) Relação de 25-hidroxivitamina D com mortalidade por todas as causas e doenças cardiovasculares em adultos mais velhos da comunidade. *Eur J Clin Nutr.* 64:203-209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19953106>
41. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, et al. (2013) Fortes associações de concentrações de 25-hidroxivitamina D com todas as causas, cardiovasculares, câncer e mortalidade por doenças respiratórias em um grande estudo de coorte. *Am J Clin Nutr.* 97:782-793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446902>
42. Weinberg N, Young A, Hunter CJ, et al. (2012) Atividade física, terapia de reposição hormonal e a presença de cálcio coronariano em mulheres de meia-idade. *Saúde da Mulher* 52:423-436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22747181>
43. Jeon GH, Kim SH, Yun SC, et al. (2010) Associação entre nível sérico de estradiol e calcificação da artéria coronária em mulheres na pós-menopausa. *Menopausa* 17:902-907. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20512078>
44. Osako MK, Nakagami H, Koibuchi N, et al. (2010) O estrogênio inibe a calcificação vascular via sistema vascular RANKL: mecanismo comum de osteoporose e calcificação vascular. *Circ Res.* 107:466-475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595654>
45. Das UN (2002) Óxido nítrico como mediador das ações antiosteoporóticas do estrogênio, estatinas e ácidos graxos essenciais. *Exp Biol Med.* (Maywood) 227:88-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11815671>
46. de Villiers TJ, Stevenson JC (2012) O WHI: o efeito da terapia de reposição hormonal na prevenção de fraturas. *Climatério.* 15:263-266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612613>
47. de Pádua Mansur A, et al. (2012) Estudo prospectivo de longo prazo da influência dos níveis de estrona em eventos em mulheres na pós-menopausa com ou com alto risco de doença arterial coronariana. *Scientific World Journal* 2012, 363595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22701354>
48. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL (2013) O papel dos estrogênios no controle do balanço energético e da homeostase da glicose. *Endocr Rev.* 34:309-338. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460719>
49. Torremadé-Barreda J, et al. (2013) [Deficiência de testosterona como fator de risco para fratura de quadril em homens idosos]. *Actas Urol Esp.* 37:142-146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246104>
50. Oloyo AK, Sofola OA, Nair RR, et al. (2011) A testosterona relaxa a aorta abdominal em ratos machos Sprague-Dawley pela abertura do canal de potássio (K⁺) e bloqueio do canal de cálcio (Ca²⁺). *Fisiopatologia* 18:247-253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21439799>
51. Mearini L, Zucchi A, Nunzi E, et al. (2013) Baixos níveis séricos de testosterona são preditivos de câncer de próstata. *World J urol.* 31:247-252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22068548>

52. Fukai S, Akishita M, Yamada S, et al. (2012) Níveis plasmáticos de hormônios sexuais e mortalidade em homens e mulheres idosos com deficiência. *Geriatr Gerontol Int.* 11:196-203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21143567>
53. Grossmann M, Hoermann R, Gani L, et al. (2012) Baixos níveis de testosterona como um preditor independente de mortalidade em homens com doença hepática crônica. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:323-328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280063>
54. Boelaert K, Franklyn JA (2005) Hormônio da tireóide na saúde e na doença. *J Endocrinol.* 187, 1-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16214936>
55. Williams GR (2009) Ações dos hormônios tireoidianos no osso. *Endocrinol Pol.* 60:380-388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19885809>
56. Wojcicka A, Bassett JHD, Williams GR (2013) Mecanismos de ação dos hormônios tireoidianos no esqueleto. *Biochim Biophys Acta* 1830:3979-3986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22634735>
57. Sun L, Zhu LL, Lu P, et al. (2013) Confirmação genética para um papel central do TNF α na ação direta do hormônio estimulante da tireoide no esqueleto. *Proc Natl Acad Sci. EUA* 110:9891-9896. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716650>
58. Ma R, Morshed S, Latif R, et al. (2011) A influência do hormônio estimulante da tireoide e anticorpos do receptor do hormônio estimulante da tireoide na osteoclastogênese. *Tireóide* 21:897-906. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21745106>
59. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, et al. (2012) O hipotireoidismo subclínico está associado ao aumento do risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular em adultos. *J Am Coll Cardiol.* 60:730-737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22726629>
60. Ceresini G, Ceda GP, Lauretani F, et al. (2013) Estado da tireóide e mortalidade de 6 anos em idosos que vivem em uma área com deficiência de iodo leve: o envelhecimento no estudo da área de Chianti. *J Am Geriatr Soc.* 61:868-874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647402>
61. Ye S, Tan L, Ma J, et al. (2010) O ácido docosahexaenóico poli-insaturado suprime o influxo de cálcio das células endoteliais induzidas pelo estresse oxidativo, alterando a composição lipídica em jangadas caveolares de membrana. *Prostaglandinas Leukot Essent Ácidos Graxos* 83:37-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206488>
62. Páginas N, Maurois P, Delplanque B, et al. (2011) Proteção do cérebro por óleo de colza em camundongos com deficiência de magnésio. *Prostaglandinas Leukot Essent Ácidos Graxos* 85:53-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664114>
63. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, et al. (2012) As concentrações plasmáticas de fosfatidilcolina de ácidos graxos poliinsaturados estão diferencialmente associadas à densidade mineral óssea do quadril e fratura de quadril em idosos: o Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 27:1222-1230. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22392875>
64. Moon HJ, Kim TH, Byun DW, Park Y (2012) Correlação positiva entre os níveis eritrocitários de ácidos graxos poliinsaturados n-3 e massa óssea em mulheres coreanas na pós-menopausa com osteoporose. *Ann Nutr Metab.* 60:146-153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507833>
65. Pottala JV, Garg S, Cohen BE, et al. (2010) Os ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico no sangue predizem mortalidade por todas as causas em pacientes com doença cardíaca coronária estável: o estudo Heart and Soul. *Circ Cardiovasc Qual Resultados* 3:406-412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20551373>

66. Guzman RJ (2007) Aspectos clínicos, celulares e moleculares da calcificação arterial. *J Vasc Surg.* 45(Suplemento A):A57-63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544025>
67. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C (1999) A associação entre baixa massa óssea na menopausa e mortalidade cardiovascular. *Sou. J. Med.* 106:273-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10190374>
68. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. (2006) A medida radiográfica da calcificação da aorta é um preditor específico do local de perda óssea e risco de fratura no quadril. *J. Estagiário. Med.* 259:598-605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16704561>
69. Anderson JJB, Kruszka B, Delaney JAC, et al. (2016) Ingestão de cálcio da dieta e suplementos e o risco de calcificação da artéria coronária e sua progressão entre idosos: acompanhamento de 10 anos do estudo multiétnico de aterosclerose (MESA). *J Am Heart Assoc.* 5:e003815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729333>
70. Jacobs PC, Gondrie MJA, van der Graaf Y, et al. (2012) O cálcio da artéria coronária pode prever mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares na triagem de TC de baixa dose para câncer de pulmão. *AJR Am J Roentgenol.* 198:505-511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357989>
71. Kiramijyan S, Ahmadi N, Isma'eel H, et al. (2013) Impacto da progressão do cálcio da artéria coronária e terapia com estatinas no resultado clínico em indivíduos com e sem diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 111:356-361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206921>
72. Bai Y, Wang MY, Han YH, et al. (2013) Imagem ponderada de suscetibilidade: uma nova ferramenta no diagnóstico de câncer de próstata e detecção de calcificação prostática. *PLoS One* 8:e53237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23308170>
73. Gudermann T, Roelle S (2006) regulação do crescimento dependente de cálcio de células de câncer de pulmão de pequenas células por neuropeptídeos. *Endocr Relat Cancer* 13:1069-1084. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158754>
74. Kaufmann R, Hollenberg MD (2012) Receptores ativados por proteinase (PARs) e sinalização de cálcio no câncer. *Adv Exp Med Biol.* 740:979-1000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453980>
75. Ryu S, McDonnell K, Choi H, et al. (2013) A supressão de miRNA-708 pelo grupo polycomb promove metástases por migração celular induzida por cálcio. *Célula de Câncer* 23:63-76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328481>
76. Lin Q, Balasubramanian K, Fan D, et al. (2010) Os astrócitos reativos protegem as células do melanoma da quimioterapia, sequestrando o cálcio intracelular através dos canais de comunicação das junções comunicantes. *Neoplasia* 12:748-754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824051>
77. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, et al. (1997) Massa óssea e o risco de câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa. *N Engl J Med.* 336:611-617. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9032046>
78. Holmberg L, Wong YNS, Tabár L, et al. (2013) Calcificação tipo gesso de mamografia e risco de recorrência local em CDIS: análises de um estudo randomizado. *Br J Câncer* 108:812-819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370209>
79. Sakamoto M, Ikegami N, Nakano A (1996) Efeitos protetores dos bloqueadores dos canais de Ca²⁺ contra a toxicidade do metilmercúrio. *Farmac Toxicol.* 78:193-199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8882354>
80. Poch MA, Mehedint D, Green DJ, et al. (2013) A associação entre o uso de bloqueadores dos canais de cálcio e o resultado do câncer de próstata. *Próstata.* 73:865-872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23280547>

81. Chattipakorn N, Kumfu S, Fucharoen S, Chattipakorn S (2011) Canais de cálcio e absorção de ferro no coração. *Mundial J Cardiol.* 3:215-218. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860702>
82. Martiniakova M, Babikova M, Mondockova V, et al. (2022) O Papel dos Macronutrientes, Micronutrientes e Polifenóis Flavonoides na Prevenção e Tratamento da Osteoporose. *Nutrientes* 14:523. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276879>
83. Cheng RZ (2022) Uma marca registrada do Covid-19: Tempestade de Citocinas/Estresse Oxidativo e seu Mecanismo Integrativo. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v18n03.shtml>

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

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