

## PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de notícias de medicina ortomolecular, 17 de janeiro de 2020

### Principais avanços na compreensão da vitamina D na saúde humana em 2019

por William B. Grant, PhD

(OMNS, 17 de janeiro de 2020) A pesquisa sobre os efeitos da vitamina D continuou em um ritmo forte em 2019, com 4.541 publicações com vitamina D no título ou resumo listado em pubmed.gov para 2019, a partir de menos de 1.500 por ano antes de 2004 . [20] Aqui, destaco alguns dos avanços importantes na compreensão dos efeitos da vitamina D na saúde humana em 2019.

O artigo de maior impacto em 2019 foi o amplamente divulgado VITamin D e Omega-3 Trial (VITAL) no Brigham and Women's Hospital, uma afiliada da Harvard Medical School. [13] Resumidamente, VITAL foi um ensaio clínico para avaliar os efeitos da vitamina D e dos ácidos graxos ômega-3 sobre o risco de câncer, doenças cardiovasculares (DCV) e uma série de outros resultados de saúde. Mais de 25.000 participantes foram inscritos, incluindo mais de 5.000 negros. Metade foi selecionada aleatoriamente para tomar 2.000 UI / d de vitamina D<sub>3</sub> e a outra metade para tomar um grama de ácido graxo omga-3 marinho e os outros para tomar placebos. Os participantes do sexo masculino tinham 50 anos ou mais, os participantes do sexo feminino tinham 55 anos ou mais. Os participantes foram autorizados a tomar até 600 UI / d de vitamina D<sub>3</sub> (800 UI / d se houver mais de 70 anos). O julgamento teve uma média de 5,3 anos. As concentrações basais médias de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] para aqueles que forneceram valores foram acima de 30 ng / ml (75 nmol / l). O artigo foi publicado no *New England Journal of Medicine* , que determinava que apenas o resultado principal de cada suplemento pudesse ser apresentado no resumo. Para todo o grupo, nem a vitamina D<sub>3</sub> nem os ácidos graxos ômega-3 reduziram o risco de câncer ou DCV. No entanto, nas análises secundárias, a suplementação de vitamina D<sub>3</sub> reduziu o risco de incidência geral de câncer para aqueles com IMC <25 kg / me para negros, bem como as taxas gerais de mortalidade por câncer para todo o grupo após o primeiro e dois anos. [7] Infelizmente, quase toda a cobertura da imprensa ignorou as descobertas secundárias; uma meta-análise de 21 ensaios clínicos randomizados foi incluída (incluindo 83.291 pacientes, dos quais 41.669 receberam vitamina D e 41.622 receberam placebos), não encontrou nenhum efeito da suplementação de vitamina D nos principais eventos adversos de DCV ou mortalidade por todas as causas. [3] No entanto, poucos participantes nos ensaios tiveram concentrações de 25 (OH) D abaixo de 10 ng / ml, e é possível que a suplementação de vitamina D por deficiência tenha reduzido o risco de eventos cardiovasculares.

Um artigo recente revisou os potenciais efeitos benéficos da vitamina D na doença arterial coronariana. [12] Ele mencionou que as concentrações de vitamina D foram encontradas inversamente correlacionadas com a hipertensão essencial e que a vitamina D pode diminuir a inflamação vascular e a aterosclerose.

Uma revisão completa do papel da vitamina D e da formação de doença arterial periférica (DAP) foi publicada. [11] Os tópicos discutidos incluem: aneurisma da aorta abdominal

(patologicamente caracterizado por degeneração progressiva da estrutura da parede arterial por inflamação crônica e remodelamento da matriz extracelular que leva à dilatação irreversível e eventual ruptura resultando em morte); estado da vitamina D e mecanismos relevantes na formação de PAD: níveis insuficientes de vitamina D podem afetar a vasculatura por meio do mecanismo clássico de promoção de alterações no metabolismo do fosfato de cálcio ou por meio de efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona e regulação da concentração de óxido nítrico; aterosclerose, inflamação, rigidez arterial e calcificação e angiogênese; vitamina D e o genoma; vitamina D e o epigenoma; modificações de histonas; e metilação de DNA.

Um estudo observacional conduzido com 135 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) na China descobriu que as concentrações de 25 (OH) D foram significativamente mais baixas em pacientes com ICC (11 ng / ml vs. 21 ng / ml). [8] No entanto, as concentrações mais baixas para aqueles com ICC podem ser devido à causalidade reversa, ou seja, causada por ter ICC. No entanto, o estudo também descobriu que os alelos heterozigotos e menores para os polimorfismos FokI e TaqI foram significativamente maiores em pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados a controles saudáveis. Uma vez que isso foi baseado em um pequeno número de pacientes, estudos adicionais são necessários.

O segundo ensaio clínico mais importante da vitamina D com resultados relatados em 2019 foi o estudo da vitamina D e diabetes tipo 2 (D2d). [15] Este ensaio envolveu 2.423 participantes com pelo menos dois critérios glicêmicos para pré-diabetes e metade randomizada para tomar 4.000 UI / d de vitamina D<sub>3</sub> enquanto a outra metade tomou placebo. Durante um período de acompanhamento médio de 2,5 anos, 293 participantes no grupo de tratamento desenvolveram diabetes, em comparação com 323 no grupo de placebo. Houve uma redução não significativa de 12% no grupo de tratamento. Novamente, este foi o único resultado fornecido no resumo. No entanto, as análises secundárias encontraram reduções significativas do tratamento com vitamina D para vários grupos, incluindo aqueles com IMC <30 kg / m<sup>2</sup>, aqueles que não tomam suplementos de cálcio, homens, com idade > 60,9 anos e não hispânicos. [7] Algumas dessas descobertas secundárias poderiam ser esperadas, enquanto outras podem formar a base para pesquisas futuras.

Uma análise agrupada de dados de nível de participante de 17 coortes, compreendendo 5706 participantes de casos de câncer colorretal e 7107 participantes de controle com uma ampla gama de concentrações circulantes de 25 (OH) D foi relatada. [14] Aqueles com 25 (OH) D <12 ng / ml tiveram um risco 31% maior de câncer colorretal do que aqueles com 25 (OH) D entre 30 e 38 ng / ml. Curiosamente, para cada aumento de 10 ng / ml na concentração de 25 (OH) D, o risco diminuiu em 19% para as mulheres, mas apenas 7% para os homens.

Dois artigos reforçaram o apoio à vitamina D na redução do risco de demência e doença de Alzheimer (DA). Um artigo foi uma meta-análise de sete estudos de coorte prospectivos e um estudo de coorte retrospectivo (total n = 28.354) envolvendo 1.953 casos de demência e 1.607 casos de DA. [9] "Os HRs combinados de demência e AD foram 1,09 (IC 95%: 0,95, 1,24) e 1,19 (IC 95%: 0,96, 1,41) para insuficiência de vitamina D (10-20 ng / ml) e 1,33 (IC 95%: 1,08, 1,58) e 1,31 (IC 95%: 0,98, 1,65) para deficiência (<10 ng / ml), respectivamente. O menor risco de demência foi observado no soro 25 (OH) D de ~ 25 ng / ml, enquanto o risco de DA diminuiu continuamente junto com os aumentos de 25 (OH) D sérico até ~ 35 ng / ml.

" O outro artigo relatou os resultados de um estudo de randomização Mendeliana de concentrações de 25 (OH) D determinadas geneticamente a partir de um estudo de associação do genoma de vitamina D em grande escala (GWAS) com dados associados sobre DA. [19] Um conjunto de dados, o conjunto de dados AD GWAS incluiu 21.982 casos de AD e 41.944 controles cognitivamente normais. Os seis genes considerados neste conjunto foram associados a uma redução significativa de 38% no risco de DA. O outro conjunto de dados, Biobank UK, com 314.278 participantes, baseou as descobertas na DA dos pais e encontrou um risco não significativo de redução de 12% de DA.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui o enfisema, é uma doença importante, especialmente entre os fumantes. Estima-se que mais de 16 milhões nos Estados Unidos tenham DPOC. Uma meta-análise recente descobriu que a suplementação de vitamina D reduziu a taxa geral de exacerbações moderadas / graves da DPOC para aqueles com concentrações basais de 25 (OH) D abaixo de 10 ng / ml, mas não reduziu para participantes com 25 (OH) basais mais elevados Concentrações de D. [10]

Há um interesse contínuo na importância da vitamina D durante a gravidez. Uma meta-análise de 54 estudos observacionais descobriu que mães com VDD (<12 ng / ml) tinham filhos com peso ao nascer mais baixo [diferença média (DM) -88 g; IC 95% -120, -56 g], perímetro cefálico (MD -0,19 cm; IC 95% -0,32, -0,06 cm) e um maior risco de bebês pequenos para a idade gestacional (PIG) e nascimento prematuro (PTB) (OU 1,59; IC 95% 1,24, 2,03) em comparação com mães com concentrações = 12 ng / ml. [18] A insuficiência de vitamina D (<20 ng / ml) foi associada a um maior risco de PIG e PTB (OR 1,43; IC 95% 1,08, 1,91 e OR 1,28; IC 95% 1,08, 1,52, respectivamente). As concentrações de 25 (OH) D = 30 ng / ml não foram associadas ao peso ao nascer, PIG ou PTB. Filhos de mães com insuficiência de vitamina D tiveram pontuações mais baixas em mental (MD -1,1 pontos; IC 95% -1,8, -0,4 cm).

Um segundo artigo relatou uma revisão e meta-análise das concentrações de 25 (OH) D no sangue materno na gravidez ou no sangue do recém-nascido no nascimento e os resultados do neurodesenvolvimento. [6] "Comparando a categoria mais alta vs. a mais baixa de níveis pré-natais de 25 (OH) D, os coeficientes beta agrupados foram 0,95 (IC 95% -0,03, 1,93; p = 0,05) para cognição e 0,88 (IC 95% -0,18, 1,93 ; p = 0,10) para o desenvolvimento psicomotor. O risco relativo agrupado para [transtorno de déficit de atenção e hiperatividade] TDAH foi de 0,72 (IC de 95%, 0,59, 0,89; p = 0,002), e a razão de chances agrupada para traços relacionados ao autismo foi de 0,42 ( IC de 95%, 0,25, 0,71; p = 0,001). Houve pouca evidência de efeitos protetores de alta 25 (OH) D pré-natal para o desenvolvimento da linguagem e dificuldades de comportamento. " Um estudo de caso-controle conduzido na Finlândia envolvendo 1.067 casos de TDAH descobriu que a concentração materna mais baixa vs. mais alta de 25 (OH) D estava associada a um aumento significativo de 53% no risco de TDAH. [17]

Outro artigo revisou as evidências sobre o papel da vitamina D na doença inflamatória intestinal. [2] Os autores relataram que "a VD previne o processo inflamatório, interferindo negativamente na liberação de Interleucina (IL) -1, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ ; aumentando a função da barreira epitelial intestinal; diminuindo a ocorrência de apoptose; estimulação do receptor Toll-Like-4; indução da produção de um peptídeo antimicrobiano em células de Paneth. Além disso, a deficiência de VD está relacionada à gravidade dos sintomas e aumenta o risco de câncer e cirurgia. Em conclusão, VD mostra um papel potencial em no

manejo da DII, a suplementação é barata, segura e leva à melhora da qualidade de vida”; relacionado a esse achado, um ensaio de suplementação de vitamina D em 20 adultos examinou os efeitos na microbiota intestinal administrando 600, 4000 ou 10.000 UI / d de vitamina D<sub>3</sub>. [5] O aumento de 25 (OH) D sérico foi associado a aumentos de bactérias benéficas e diminuições de bactérias patogênicas, e os aumentos de bactérias associados à diminuição da atividade de doença inflamatória intestinal observada após a suplementação de vitamina D<sub>3</sub> eram dependentes da dose.

Outro estudo examinou a alteração dependente da dose de 25 (OH) D em ampla expressão gênica envolvendo 30 participantes. Durante o ensaio de seis meses com 600, 4000 ou 10.000 UI / d de vitamina D<sub>3</sub>, houve uma alteração dependente da dose de 25 (OH) D na ampla expressão do gene com 162, 320 e 1289 genes regulados para cima ou para baixo em seus glóbulos brancos, respectivamente. [16]

Carlbeg revisou os diferentes aspectos de como a vitamina D interage com o genoma humano, com foco na epigenômica nutricional no contexto das respostas imunológicas. [4] A vitamina D pode influenciar o epigenoma de várias maneiras, incluindo o aumento da ligação ao receptor da vitamina D, afetando um grupo de genes-alvo da vitamina D e alterando a modificação da histona e a acessibilidade à cromatina. Assim, os indivíduos respondem de forma diferente aos aumentos de 25 (OH) D. Como resultado, a resposta molecular do indivíduo à vitamina D requer suplementação personalizada com vitamina D<sub>3</sub> a fim de obter benefícios clínicos otimizados na prevenção da osteoporose, sarcopenia, doenças autoimunes e diferentes tipos de câncer.

Embora muitos presumam que o ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) pode ser equivalente ao colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) e que a vitamina D<sub>2</sub> é uma forma de vitamina D que os médicos podem prescrever prontamente, há evidências crescentes de que os efeitos da vitamina D<sub>2</sub> na saúde pode ser negativo. Uma meta-análise das taxas de mortalidade resultantes da suplementação de vitamina D descobriu que a suplementação de vitamina D<sub>3</sub> foi associada a uma redução de 5% [razão de risco = 0,95 (intervalo de confiança de 95% (IC), 0,90, 100)] na taxa de mortalidade por todas as causas enquanto a suplementação de vitamina D<sub>2</sub> foi associada a um aumento de 3% na taxa de mortalidade [razão de risco = 1,03 (95% CI, 0,98, 1,09)]. [21] Vitamina D em alta dose<sub>3</sub> está disponível na Internet e em algumas farmácias e é muito mais barato do que a vitamina D<sub>2</sub>.

Muitas pessoas têm baixas concentrações de 25 (OH) D. Um artigo apresentou um modelo de análise da redução da prevalência da deficiência de vitamina D (VDD) na Inglaterra e no País de Gales com base na fortificação da farinha de trigo com vitamina D e no fornecimento de suplementos gratuitos de vitamina D a todos os grupos em risco de VDD. VDD foi definido como <12 ng / ml para crianças e <20 ng / ml para adultos. [1] A farinha de trigo seria fortificada com 400 UI de vitamina D por 100 g de farinha. A análise foi realizada por um período de 90 anos com uma população total de 250 milhões, com uma taxa de desconto adequada para custos e benefícios. O programa combinado de fortificação mais suplementação foi estimado em £ 1,81 por caso de VDD evitado e £ 9,50 por aumento de ano de vida ajustado pela qualidade. A suplementação sozinha foi estimada em £ 22,50 por caso de VDD evitado e £ 135,00 por aumento de ano de vida ajustado pela qualidade.

Uma análise muito interessante das tendências na pesquisa sobre vitamina D foi desenvolvida com base em termos de Medical Subject Headings (MeSH) de alta frequência. [20] Os principais achados são apresentados na Tabela 1. Como pode ser visto, a ênfase mudou de doenças musculoesqueléticas, neoplasias, para doenças endócrinas e do sistema metabólico. Entre as doenças do sistema endócrino e metabólico para 2015-8, as classificações são diabetes (50%), obesidade (25), doenças da tireoide (9%), síndrome dos ovários policísticos e outras. Entre as neoplasias de 2015-8, o pedido foi de mama (24%), colorretal (20%), pele (10%), próstata (9%), leucemia, pulmão, útero, ovário, tireoide, osso, pancreático, esofágico, e outros.

Tabela 1. Distribuição das publicações de pesquisa de vitamina D com base em uma pesquisa de termos MeSH

Tema	2002-5 (%)	2015-8 (%)
Doenças musculoesqueléticas	36	14
Neoplasias	23	12
Doenças de pele	14	4
Doenças endócrinas, do sistema metabólico	11	18
Doenças urológicas	6	6
Outros	9	10
Doenças neuropsicológicas		8
Doenças do sistema circulatório		7
Doenças gestacionais		6
Infecção		6
Doenças do sistema digestivo		5
Doenças respiratórias		4

### Conclusão

No geral, 2019 foi um bom ano para a pesquisa da vitamina D. Foram relatados dois resultados de ensaios clínicos importantes que encontraram efeitos benéficos significativos para a suplementação de vitamina D de acordo com análises secundárias de subgrupos para os quais um efeito benéfico da vitamina D seria esperado

Para obter mais informações sobre a vitamina D, o leitor interessado deve pesquisar artigos em [pubmed.gov](http://pubmed.gov) e [scholar.google.com](http://scholar.google.com), bem como visitar os sites das principais organizações de defesa da vitamina D:

<http://vitaminsociety.org/>

<http://www.sunarc.org/>

<https://grassrootshealth.net/>

<https://purenorth.ca/research/vitamin-d-the-facts/>

<https://www.facebook.com/Evidas-902724609761886/>

<https://www.vitaminwiki.com/VitaminDWiki>

O autor deseja agradecer as contribuições de Barbara J. Boucher, MD e Henry Lahore.

Divulgação: o autor recebe financiamento da Bio-Tech Pharmacal, Inc. (Fayetteville, AR, EUA).

## Referências

1. Aguiar, M., L. Andronis, M. Pallan, W. Hogler e E. Frew (2019). "O caso econômico para a prevenção da deficiência de vitamina D da população: um estudo de modelagem usando dados da Inglaterra e do País de Gales." Eur J Clin Nutr. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427760>
2. Barbalho, SM, RA Goulart e RG Gasparini (2019). "Associações entre doenças inflamatórias intestinais e vitamina D." Crit Rev Food Sci Nutr 59 (8): 1347-1356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236523>
3. Barbarawi, M., B. Kheiri, Y. Zayed, O. Barbarawi et al. (2019). "Suplementação com vitamina D e riscos de doenças cardiovasculares em mais de 83.000 indivíduos em 21 ensaios clínicos randomizados: uma meta-análise." JAMA Cardiol. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215980>
4. Carlberg, C. (2019). "Nutrigenômica da Vitamina D." Nutrientes 11 (3): 676. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/3/676>
5. Charoenngam, N., A. Shirvani, TA Kalajian, A. Song et al. (2020). "O efeito de várias doses de suplementação oral de vitamina D<sub>3</sub> na microbiota intestinal em adultos saudáveis: um estudo randomizado, duplo-cego, dose-resposta." Anticancer Res 40 (1): 551-556. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892611>
6. Garcia-Serna, AM e E. Morales (2019). "Neurodesenvolvimento efeitos da vitamina D pré-natal em humanos: revisão sistemática e meta-análise." Mol Psychiatry. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30696940>
7. Grant, WB e BJ Boucher (2019). "Por que as análises secundárias em ensaios clínicos com vitamina D são importantes e como melhorar a análise de resultados de ensaios clínicos com vitamina D - um comentário sobre" Efeitos extra-esqueléticos da vitamina D, nutrientes 2019, 11, 1460 ". Nutrientes 11 (9): 2182. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2182>
8. Hao, Y. e Y. Chen (2019). "Os níveis de vitamina D e as variantes do receptor da vitamina D estão associados à insuficiência cardíaca crônica em pacientes chineses." J Clin Lab Anal 33 (4): e22847. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30714636/>
9. Jayedi, A., A. Rashidy-Pour e S. Shab-Bidar (2019). "Status da vitamina D e risco de demência e doença de Alzheimer: uma meta-análise da dose-resposta." Nutr Neurosci 22 (11): 750-759. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447107>

10. Jolliffe, DA, L. Greenberg, RL Hooper, C. Mathysen, R. et al. (2019). "Vitamina D para prevenir as exacerbações da DPOC: revisão sistemática e meta-análise de dados de participantes individuais de ensaios clínicos randomizados." *Thorax* 74 (4): 337-345. <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/74/4/337.full.pdf>
11. Krishna, SM (2019). "Vitamina D como protetor da saúde arterial: papel potencial na formação de doenças arteriais periféricas." *Int J Mol Sci* 20 (19): E4907. <http://www.mdpi.com/resolver?pii=ijms20194907>
12. Legarth, C., D. Grimm, M. Kruger, M. Infanger e M. Wehland (2020). "Potenciais efeitos benéficos da vitamina D na doença arterial coronariana." *Nutrientes* 12 (99): 22. <http://www.mdpi.com/resolver?pii=nu12010099>
13. Manson, JE, NR Cook, IM Lee, W. Christen et al. (2019). "Suplementos de vitamina D e prevenção do câncer e doenças cardiovasculares." *N Engl J Med* 380 (1): 33-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30415629/>
14. McCullough, ML, ES Zoltick, SJ Weinstein, V. Fedirko et al. (2019). "Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts." *J Natl Cancer Inst* 111 (2): 158-169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/29912394/>
15. Pittas, AG, B. Dawson-Hughes, P. Sheehan, JH Ware et al. (2019). "Suplementação com vitamina D e prevenção do diabetes tipo 2." *N Engl J Med* 381 (6): 520-530. <https://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1127&context=veterans>
16. Shirvani, A., TA Kalajian, A. Song, R. Allen et al. (2020). "Respostas genômicas e metabôlicas variáveis a doses variáveis de suplementação com vitamina D." *Anticancer Res* 40 (1): 535-543. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31892609>
17. Sucksdorff, M., AS Brown, R. Chudal, HM Surcel et al. (2019). "Níveis maternos de vitamina D e o risco de transtorno de déficit de atenção / hiperatividade na prole." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31863882>
18. Tous, M., M. Villalobos, L. Iglesias, S. Fernandez-Barres e V. Arija (2019). "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*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30683894>
19. Wang, L., Y. Qiao, H. Zhang, Y. Zhang, et al. (2019). "Circulating Vitamin D Levels and Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study in the IGAP and UK Biobank." *J Alzheimers Dis*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31815694>
20. Yang, A., Q. Lv, F. Chen, D. Wang et al. (2019). "Identificação de tendências recentes em pesquisas sobre vitamina D: uma análise quantitativa e co-palavras." *Med Sci Monit* 25: 643-655. <https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/913026>

21. Zhang, Y., F. Fang, J. Tang, L. Jia et al. (2019). "Associação entre suplementação de vitamina D e mortalidade: revisão sistemática e meta-análise." BMJ 366: l4673. <http://www.bmj.com/cgi/lookup?view=long&pmid=31405892>

**Medicina nutricional é medicina ortomolecular**

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