

## **PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA**

**Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 3 de fevereiro de 2015**

### **Principais pesquisas sobre vitamina D de 2014**

**por William B. Grant, PhD**

(OMNS 3 de fevereiro de 2015) Níveis mais elevados de vitamina D no sangue podem reduzir o risco de muitos tipos de doenças, incluindo doenças autoimunes, câncer, doenças cardiovasculares, demência, diabetes mellitus e quedas e fraturas.

A pesquisa sobre os efeitos na saúde associados à vitamina D continuou a ser forte em 2014. O número de publicações com vitamina D no título ou resumo listado em pubmed.gov aumentou de 3.119 em 2011 para 3.919 em 2014. Sete pesquisadores da vitamina D (listados a seguir este relatório) trabalharam juntos para escolher os 20 artigos em 2014 que mais contribuíram para a compreensão dos efeitos da vitamina D na saúde em 2014.

Os artigos não estão em ordem de prioridade, mas agrupados por tipo de estudo. Para os fins deste artigo, "vitamina D" no sangue é uma medida de 25-hidroxitamina D ou 25 (OH) D.

### **Os ensaios clínicos randomizados funcionam para a vitamina D?**

Ninguém refuta o fato de que a vitamina D é benéfica para o sistema esquelético. Existem muitos estudos (ensaios clínicos randomizados [ECR] e também epidemiológicos) que sustentam essa hipótese. O que está em desacordo é se a vitamina D é benéfica ou não para o sistema não esquelético. Existem muitos estudos observacionais (epidemiológicos ou de associação) que mostram que a vitamina D é benéfica, e muitos ensaios clínicos randomizados que mostram que não é. Isso significa que a vitamina D não ajuda na prevenção de doenças? Ou significa que o modelo RCT não funciona para nutrientes?

### ***Ensaio de controle randomizados em 2014***

#### **Suplementação de vitamina D3 em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica [Martineau, 2014]**

Um ensaio de vitamina D no Reino Unido em que pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) receberam 120.000 UI de vitamina D3 a cada dois meses durante um ano descobriu que a suplementação de vitamina D3 foi protetora contra exacerbação moderada ou grave naqueles com linha de base 25 (OH) Concentrações de D <50 nmol / L (20 ng / mL), mas não para aqueles com concentrações > 50 nmol / L. A suplementação de vitamina D3 não teve efeito sobre as infecções respiratórias superiores. Isso é consistente com RCTs anteriores que usaram altas doses em intervalos infrequentes, a cada 2 meses neste caso; entretanto, outros estudos que usaram uma dose adequada administrada diariamente mostraram redução nas infecções do trato respiratório superior.

### **A vitamina D promove a regeneração vascular [Wong, 2014]**

Este estudo demonstrou que a vitamina D melhorou as doenças cardiovasculares. A equipe alemã investigou esse efeito de várias maneiras. Eles mostraram que a suplementação com 4000 UI / dia de vitamina D3 aumentou o número de células mieloides angiogênicas circulantes, que promovem o crescimento e a regeneração vascular necessários para um sistema cardiovascular saudável. Um resultado semelhante foi encontrado em um modelo de camundongo, que também demonstrou a restauração da função de angiogênese prejudicada (formação de novos vasos). Eles também examinaram os mecanismos pelos quais a vitamina D agia.

### **Vitamina D e depressão: uma revisão sistemática e meta-análise comparando estudos com e sem falhas biológicas. [Spedding, 2014]**

Este artigo relatou uma média estatística de muitos estudos de ensaios clínicos randomizados de vitamina D sem falhas metodológicas e descobriu que a suplementação de vitamina D resultou em uma melhora estatisticamente significativa na depressão clínica. No entanto, a mesma análise de RCTs de vitamina D com falhas metodológicas encontrou um agravamento estatisticamente significativo da depressão. As principais falhas identificadas incluem não aumentar as concentrações de 25 (OH) D e não medir as concentrações basais ou finais de 25 (OH) D. A suplementação de vitamina D de > 800 UI / d foi um pouco favorável no tratamento da depressão.

### **Efeito da suplementação de vitamina D no uso de antibióticos: um ensaio clínico randomizado. [Tran, 2014]**

Uma análise post hoc (conduzida após a conclusão do estudo) de um RCT de vitamina D envolvendo 644 residentes australianos com idade entre 60-84 anos encontrou uma redução significativa nos antibióticos prescritos se eles tivessem mais de 70 anos e tomassem 60.000 UI de vitamina D3 mensalmente em comparação com os grupos de placebo. O efeito não foi significativo para aqueles com <70 anos de idade. Este estudo sugere que tomar uma média de 2.000 UI / dia de vitamina D3 reduz o risco de infecções, mais provavelmente infecções respiratórias, em adultos mais velhos.

### ***Estudos observacionais da vitamina D***

Os estudos observacionais fornecem algumas das evidências mais fortes até hoje para resultados benéficos à saúde relacionados à vitamina D. Os estudos observacionais medem o estado da vitamina D e os resultados de saúde para cada participante. Amostras de sangue são coletadas no momento da inscrição e as pessoas são acompanhadas por vários anos. A vitamina D é considerada eficaz se houver resultados positivos para a saúde.

### **Vitamina D e risco de morte por causa específica: revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte observacional e intervenção randomizada [Chowdhury, 2014]**

Este artigo foi uma revisão de estudos observacionais e de ECR que mostraram uma correlação entre a vitamina D e os resultados de mortalidade específicos. Uma conclusão foi que a suplementação com vitamina D3 reduz significativamente a mortalidade geral entre adultos mais velhos. Eles usaram dados de 73 estudos de coorte (849.412 participantes) e 22 ensaios clínicos randomizados (30.716 participantes). Nos ensaios clínicos randomizados, a taxa de mortalidade por todas as causas foi reduzida em 11% para a suplementação de vitamina D3, mas aumentou em 4% para a suplementação de vitamina D2. Além disso, sua meta-análise de incidência específica de câncer e taxas de mortalidade comparando aqueles que começaram no terço mais baixo das concentrações sanguíneas de vitamina D com aqueles no terço superior sugere que a vitamina D pode ter um impacto muito mais forte na sobrevivência após o desenvolvimento de câncer do que sobre a redução do risco de desenvolver câncer para começar.

### **Meta-análise de mortalidade por todas as causas de acordo com a 25-hidroxivitamina D sérica [Garland, 2014]**

Uma análise de 32 estudos observacionais descobriu que conforme as concentrações de 25 (OH) D aumentavam de 13 nmol / L (5 ng / ml) para 90 nmol / L (36 ng / ml), há uma redução linear na mortalidade por todas as causas. Em concentrações superiores a 90 nmol / L (36 ng / ml), nenhuma melhora adicional foi observada. Esse achado é importante porque não encontrou nenhuma evidência de uma relação em forma de U mostrando maior risco para concentrações baixas e altas de 25 (OH) D, como foi relatado em alguns estudos. Além disso, o risco de mortalidade por todas as causas para aqueles com concentração de 25 (OH) D <25 nmol / L (10 ng / mL) foi de 1,9 em comparação com aqueles com concentrações > 100 nmol / L (40 ng / mL) .

### **O baixo nível de vitamina D é um preditor independente de resultados ruins na diarreia associada ao Clostridium difficile [Wang, 2014]**

Um estudo em Nova York descobriu que a concentração de 25 (OH) D e a idade foram os únicos preditores independentes de resposta à diarreia associada ao Clostridium difficile (CDAD), altamente fatal. Indivíduos com concentração de 25 (OH) D <53 nmol / L (21 ng / mL) tiveram 4,75 vezes mais probabilidade de não resolver o CDAD após 30 dias do que indivíduos com concentrações de 25 (OH) D > 75 nmol / L (30 ng / mL). Este é um achado importante, uma vez que as taxas de CDAD estão aumentando devido a cepas de CD resistentes a antibióticos.

### **Evitar a exposição ao sol é um fator de risco para mortalidade por todas as causas: resultados da coorte MISS [Lindqvist, 2014]**

Um estudo observacional na Suécia envolvendo 29.518 mulheres acompanhadas por até 20 anos com 2.545 mortes relatadas descobriu que a taxa de mortalidade para aquelas que evitaram a exposição ao sol foi aproximadamente duas vezes maior do que aquelas que estavam mais expostas ao sol. Essa diferença explica 3% de todas as mortes e é importante, uma vez que as doses de UVB na Suécia são geralmente baixas e praticamente ausentes durante seis meses do ano. A produção de vitamina D pode explicar a maioria das diferenças entre as quantidades de exposição ao sol, embora existam outros efeitos benéficos da

radiação ultravioleta solar, como a liberação de óxido nítrico resultando na redução da pressão arterial, bem como efeitos independentes da vitamina D no sistema imunológico.

### **25-hidroxivitamina D na faixa de 20 a 100 ng / ml e incidência de pedras nos rins [Nguyen, 2014]**

GrassrootsHealth (510c3) iniciou um projeto de relatório voluntário denominado ação D \*. Há mais de 7.000 na coorte, dos quais 2.012 relataram seus dados para uma mediana de 19 meses. Nesta coorte, não houve evidência de uma associação de 25 (OH) D e cálculos renais. O que foi um fator de risco para pedras nos rins neste estudo foi o alto índice de massa corporal. Este estudo vai contra o estudo da Women's Health Initiative, que relatou um risco elevado de pedras nos rins para mulheres que tomam 400 UI / d de vitamina D3 e 1500 mg / d de cálcio.

### **Níveis de vitamina D circulantes pré-diagnósticos e risco de carcinoma hepatocelular em populações europeias: um estudo de caso-controle aninhado [Fedirko, 2014]**

Um estudo observacional envolvendo 520.000 participantes na coorte de Investigação Prospectiva Europeia em Câncer e Nutrição (EPIC), dos quais 138 desenvolveram carcinoma hepatocelular (HCC) ou câncer de fígado, descobriu que níveis mais elevados de 25 (OH) D reduziram a incidência de HCC. Cada aumento de 10 nmol / L (4 ng / mL) na concentração de 25 (OH) D foi associado a uma redução média de 20% no risco de CHC. O grande número de participantes do estudo com um número muito pequeno de casos indica a dificuldade de demonstrar o efeito benéfico da vitamina D para os cânceres raros. Os autores observaram que o resultado "não mudou após o ajuste para biomarcadores de dano hepático preexistente, nem infecção crônica pelos vírus da hepatite B ou C."

### **A concentração plasmática de vitamina D influencia o resultado de sobrevivência após um diagnóstico de câncer colorretal [Zgaga, 2014]**

Um estudo na Irlanda e na Escócia envolvendo 1.598 pacientes com câncer colorretal em estágio I a III, descobriu que as concentrações de 25 (OH) D (medidas aproximadamente 15 semanas após o diagnóstico de câncer colorretal) estavam associadas às taxas de sobrevivência. Aqueles no terço mais alto das concentrações de 25 (OH) D com uma concentração média de 51 nmol / L (20 ng / mL) em comparação com o terço mais baixo com uma concentração média de 10 nmol / L (4 ng / mL) tiveram um 32 % menor risco de taxa de mortalidade específica por câncer e 30% menor risco de taxa de mortalidade por todas as causas ao longo de um período de acompanhamento de dez anos. Este estudo fornece suporte para a ideia de que as pessoas com diagnóstico de câncer devem aumentar sua concentração de 25 (OH) D acima de um mínimo de 50 nmol / L (20 ng / mL),

### **Meta-análise da suficiência de vitamina D para melhorar a sobrevida de pacientes com câncer de mama [Mohr, 2014]**

Duas meta-análises encontraram taxas de sobrevivência ao câncer significativamente aumentadas com maior concentração de 25 (OH) D no momento do diagnóstico. Para câncer de mama, os resultados de cinco estudos descobriram que aqueles com concentração de 25

(OH) D de 75 nmol / L (30 ng / mL) tinham metade da taxa de mortalidade de 5-20 anos do que aqueles com uma concentração inferior de 30 nmol / L ( 12 ng / mL).

### **A suficiência de vitamina D pode melhorar a sobrevida de pacientes com câncer colorretal? [Mohr, 2014]**

Nesta meta-análise para câncer colorretal, os resultados de quatro estudos descobriram que aqueles com concentração de 25 (OH) D de 80 nmol / L (32 ng / mL) tinham 60% da taxa de mortalidade de 6-20 anos como aqueles com 45 nmol / L (18 ng / mL).

### **Redução de 25-hidroxivitamina D e risco de doença de Alzheimer e demência vascular [Afzal, 2014]**

Dois artigos relataram que aqueles com baixas concentrações de 25 (OH) D aumentaram o risco de desenvolver demência vascular e doença de Alzheimer. Este primeiro é da Dinamarca. Um estudo envolvendo 418 pessoas acompanhadas por 30 anos encontrou um aumento de 25% no risco de doença de Alzheimer e um aumento de 22% no risco de demência vascular para aqueles com concentração basal de 25 (OH) D <25 nmol / L (10 ng / ml) em comparação com > 50 nmol / L (20 ng / ml)

### **Vitamina D e o risco de demência e doença de Alzheimer [Littlejohns, 2014]**

Neste segundo artigo sobre demência e doença de Alzheimer, um estudo nos Estados Unidos envolvendo 1.658 participantes acompanhados por 5,6 anos encontrou um aumento de 125% no risco de doença de Alzheimer para aqueles com níveis severamente deficientes de 25 (OH) D (<25 nmol / L ( 10 ng / mL)), e um risco aumentado de 53% para aqueles com níveis deficientes ( $\geq 25$  a <50 nmol / L) em comparação com participantes com concentrações suficientes ( $\geq 50$  nmol / L (20 ng / mL)).

### **Gravidez**

#### **A comparação post-hoc do status de vitamina D em três pontos de tempo durante a gravidez demonstra menor risco de parto prematuro com vitamina D mais alta perto do parto [Wagner, 2014]**

Há um interesse considerável no papel da vitamina D durante a gravidez. Em uma reanálise dos resultados de dois ensaios de suplementação de vitamina D materna conduzidos na Carolina do Sul, foi descoberto que: "(1) o status de vitamina D materno mais próximo da data do parto foi mais significativamente associado ao nascimento prematuro, sugerindo que uma intervenção posterior como um tratamento de resgate pode impactar positivamente o risco de parto prematuro, e (2) uma concentração sérica de 100 nmol / L (40ng / mL) no terceiro trimestre foi associada a uma redução de 47% nos nascimentos prematuros. "

#### **Vitamina D no desenvolvimento fetal: resultados de um estudo de coorte de nascimentos [Hart, 2014]**

Um estudo na Austrália comparou a concentração materna de 25 (OH) D na gravidez de 18 semanas com os resultados dos filhos anos depois. Os autores descobriram que "a deficiência materna de vitamina D durante a gravidez foi associada ao comprometimento do desenvolvimento pulmonar na prole de 6 anos, dificuldades neurocognitivas aos 10 anos, aumento do risco de transtornos alimentares na adolescência e menor pico de massa óssea aos 20 anos."

### **Vitamina D e pré-eclâmpsia: dados originais, revisão sistemática e meta-análise [Hypponen, 2014]**

Uma revisão da suplementação de vitamina D e concentrações de 25 (OH) D durante a gravidez descobriu que a vitamina D reduz o risco de pré-eclâmpsia. Para a concentração de 25 (OH) D, a redução de risco combinada foi de 48% com níveis mais elevados de vitamina D circulante. Para RCTs de vitamina D, a redução de risco combinada foi de 34% para a suplementação de vitamina D versus um placebo. Esta revisão fornece mais suporte para a importância da suplementação de vitamina D e aumento das concentrações de 25 (OH) D durante a gravidez.

### ***Randomization***

Uma abordagem que está sendo aplicada recentemente para avaliar se a vitamina D pode ser considerada causalmente ligada aos resultados de saúde é a análise de randomização de Mendel. Nesta abordagem, as variantes genéticas conhecidas por serem afetadas pela vitamina D são comparadas aos resultados de saúde. A vantagem dessa abordagem é que os resultados devem ser independentes das concentrações basais de 25 (OH) D, que variam com o tempo. A desvantagem é que apenas alguns fatores são considerados e os mais importantes que afetam as concentrações de 25 (OH) D podem não ser incluídos.

### **Concentrações de vitamina D geneticamente baixas e mortalidade aumentada: análise de randomização mendeliana em três grandes coortes [Azfal, 2014]**

Em um estudo envolvendo 95.766 participantes brancos de ascendência dinamarquesa, as variações genéticas de DHCR7 (relacionadas à síntese de vitamina D) e CYP2R1 (25-hidroxição hepática), que diminuiriam ligeiramente as concentrações plasmáticas de 25 (OH) D ao longo da vida dos indivíduos, foram examinadas. À medida que a 25 (OH) D aumentou, reduções significativas foram encontradas para todas as causas, câncer e outras taxas de mortalidade, mas não para mortalidade cardiovascular. Esses resultados são interessantes, mas o método não é forte o suficiente para descartar um papel protetor da vitamina D na redução do risco de doenças cardiovasculares. Alguns consideram esta abordagem particularmente fraca, uma vez que a concentração sérica de 25 (OH) D depende muito mais da exposição solar na população geral do que dos genes.

### **Diretrizes para otimizar o design e a análise de estudos clínicos dos efeitos dos nutrientes [Heaney, 2014]**

A maioria dos ensaios clínicos randomizados com vitamina D foi baseada em diretrizes elaboradas para medicamentos em que a única fonte do agente é o medicamento do estudo,

e há uma relação linear dose-resposta entre o agente e o resultado. Dr. Heaney afirma que nenhuma das suposições é válida para testes de vitamina D.

Em vez disso, os testes de vitamina D devem:

1. Comece com uma compreensão da relação entre concentração de 25 (OH) D e resultado de saúde. O que esperamos encontrar?
2. Meça as concentrações de 25 (OH) D de participantes do estudo em potencial e registre apenas aqueles com valores próximos ao limite inferior da relação.
3. Suplemento com vitamina D suficiente para elevar as concentrações de 25 (OH) D para perto do limite superior da relação.
4. Meça as concentrações de 25 (OH) D durante o ensaio.
5. Otimize o estado de outros nutrientes relacionados à vitamina D para que a vitamina D seja o único fator limitante na resposta.

Infelizmente, muitos dos testes de vitamina D em andamento não foram elaborados com essas diretrizes ou outras semelhantes em mente. Como resultado, pode levar algum tempo até que os ensaios clínicos randomizados de vitamina D sejam capazes de fornecer evidências adequadas para confirmar ou refutar os achados de estudos observacionais para doenças não esqueléticas.

### **Conclusão**

A pesquisa sobre os benefícios para a saúde da exposição aos raios solares UVB e à vitamina D continua em um ritmo acelerado. Parece que estamos no meio da era de ouro da pesquisa da vitamina D, um período com muito progresso na compreensão dos efeitos da exposição aos raios ultravioleta e da vitamina D para uma ampla gama de desfechos de saúde. Estamos mudando da descoberta para a avaliação de descobertas anteriores e testando o papel da vitamina D na prevenção e no tratamento de várias doenças.

Embora muitas das descobertas de estudos ecológicos e observacionais sejam fortes, parece que os sistemas de saúde e os formuladores de políticas estão aguardando os resultados de grandes ensaios clínicos randomizados em andamento antes de aceitarem a exposição aos raios ultravioleta e vitamina D como fatores válidos para a saúde. Infelizmente, a maioria dos RCTs em andamento e que devem ser concluídos antes do final da década, incluindo RCTs em grande escala em vários países, não foram projetados de forma adequada, portanto, podem não lançar luz sobre os poderes preventivos da vitamina D. Portanto, pode levar mais uma década para que os verdadeiros benefícios à saúde da vitamina D e da luz solar sejam aceitos. Enquanto isso, vários tipos de pesquisa continuarão e caberá aos indivíduos e aos profissionais de saúde avaliar as evidências disponíveis e agir de acordo.

Para obter informações adicionais sobre UVB solar e vitamina D:

<http://www.grassrootshealth.net/>  
<http://www.healthresearchforum.org.uk/>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>  
<http://scholar.google.com/>

<http://www.sunarc.org/>  
<http://www.vitamindcouncil.org/>  
<http://www.vitamindsociety.org/>  
<http://www.vitamindwiki.com/VitaminDWiki>

Outros comunicados de imprensa da OMNS sobre vitamina D

Este comunicado à imprensa é o quinto da série sobre vitamina D do Orthomolecular Medicine News Service. Artigos anteriores:

1. A vitamina D impede o câncer; Corta o risco pela metade. American Cancer Society arrasta seus pés. 2 de outubro de 2008. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v04n11.shtml>
2. Por que você precisa de mais vitamina D. Muito mais. 16 de setembro de 2011. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v07n07.shtml>
3. Principais artigos sobre vitamina D de 2011, recomendações de dosagem e aplicações clínicas. 10 de abril de 2012; <http://orthomolecular.org/resources/omns/v08n12.shtml>
4. A vitamina D é agora a vitamina mais popular. 17 de janeiro de 2013. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v09n01.shtml>

#### **Revisão por pares por:**

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

John J. Cannell, MD, Diretor, Vitamin D Council, San Luis Obispo, CA, <http://www.vitamindcouncil.org/>

Cedric F. Garland, DrPH, Professor, Departamento de Família e Medicina Preventiva, Divisão de Epidemiologia, University of California San Diego, La Jolla, CA

William B. Grant, Ph.D., Diretor, Sunlight, Nutrition and Health Research Center, San Francisco, CA, <http://www.sunarc.org/>

Michael F. Holick, MD, Ph.D., Departamento de Medicina, Seção de Endocrinologia, Nutrição e Diabetes e Laboratório de Pesquisa de Vitamina D, Pele e Ossos, Boston University Medical Center, Boston, MA, <http://drholick.com/>, Entrevista em <http://www.doctoryourself.com/holick.html>

Henry Lahore, Diretor, <http://www.vitaminDwiki.com>, Port Townsend, WA

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



## Referências:

Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Redução de 25-hidroxivitamina D e risco de doença de Alzheimer e demência vascular. *Alzheimers Dement*. Maio de 2014; 10 (3): 296-302.

Afzal S, Brondum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Concentrações geneticamente baixas de vitamina D e mortalidade aumentada: análise de randomização mendeliana em três grandes coortes. *BMJ*. 18 de novembro de 2014; 349: g6330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25406188>

Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamina D e risco de morte por causa específica: revisão sistemática e meta-análise de coorte observacional e estudos de intervenção randomizados. *BMJ*. 1 de abril de 2014; 348: g1903. <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g1903?view=long&pmid=24690623>

Fedirko V, Duarte-Salles T, Bamia C, Trichopoulou A, Aleksandrova K, Trichopoulos D, Trepo E, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Kvaskoff M, Kühn T, Lukanova A, Boeing H, Buijsse B, Klinaki E, Tsimakidi C, Naccarati A, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Palli D, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Peters PH, Lund E, Brustad M, Olsen KS, Weiderpass E, Zamora-Ros R, Sanchez MJ, Ardanaz E, Amiano P, Navarro C, Quirós JR, Werner M, Sund M, Lindkvist B, Malm J, Travis RC, Khaw KT, Stepien M, Scalbert A, Romieu J, Lagiou P, Riboli E, Jenab M. Prediagnostic níveis circulantes de vitamina D e risco de carcinoma hepatocelular em populações europeias: um estudo de caso-controle aninhado. *Hepatology*. Outubro de 2014; 60 (4): 1222-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644045>

Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Giovannucci EL, Baggerly L, Hofflich H, Ramsdell J, Zeng K, Heaney RP. Metanálise de mortalidade por todas as causas de acordo com 25-hidroxivitamina D. *Am J Pub Health*. Agosto de 2014; 104 (8): e43-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24922127>

Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, Zosky GR, Whitehouse AJ, Zhu K, Allen KL, Kusel MM, Anderson D, Mountain JA. Vitamina D no desenvolvimento fetal: resultados de um estudo de coorte de nascimentos. *Pediatrics*. Janeiro de 2015; 135 (1): e167-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511121>

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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330136>

Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, Bnhidy F, Lawlor D, Czeizel AE. Vitamina D e pré-eclâmpsia: dados originais, revisão sistemática e meta-análise. *Ann NutrMetab*. 2013; 63 (4): 331-40. (publicado em 2014) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603503>

Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, Stenbeck M, Olsson H. Evitar a exposição ao sol é um fator de risco para mortalidade por todas as causas: resultados da coorte MISS. *J Intern Med.* Julho de 2014; 276 (1): 77-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697969>

Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Lang KM, Lopez OL, Kos K, Soni M, Llewellyn DJ. Vitamina D e o risco de demência e doença de Alzheimer. *Neurologia.* 2 de setembro de 2014; 83 (10): 920-8.

Martineau AR, James WY, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, Islam K, McLaughlin D, Bhowmik A, Timms PM, Rajakulasingam RK, Rowe M, Venton TR, Choudhury AB, Simcock DE, Wilks M, Degun A, Sadique Z, Monteiro WR, Corrigan CJ, Hawrylowicz CM, Griffiths CJ. Suplementação de vitamina D3 em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (ViDiCO): um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado randomizado. *Lancet Respir Med.* 1 de dezembro de 2014. pii: S2213-2600 (14) 70255-3. doi: 10.1016 / S2213-2600 (14) 70255-3. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25476069>

Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Cuomo RE, Garland CF. A suficiência de vitamina D pode melhorar a sobrevida de pacientes com câncer colorretal? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 19 de dezembro de 2014. pii: S0960-0760 (14) 00316-1. doi: 10.1016 / j.jsbmb.2014.12.010. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25533386>  
Mohr SB, Gorham ED, Kim J, Hofflich H, Garland CF. Meta-análise da suficiência de vitamina D para melhorar a sobrevida de pacientes com câncer de mama. *Anticancer Res.* Março de 2014; 34 (3): 1163-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24596354>

Nguyen S, Baggerly L, French C, Heaney RP, Gorham ED, Garland CF. 25-hidroxivitamina D na faixa de 20 a 100 ng / mL e incidência de cálculos renais. *Am J Public Health.* Set 2014; 104 (9): 1783-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24134366>

Spedding S. Vitamina D e depressão: uma revisão sistemática e meta-análise comparando estudos com e sem falhas biológicas. *Nutrientes.* 11 de abril de 2014; 6 (4): 1501-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732019>

Tran B, Armstrong BK, Ebeling PR, Inglês DR, Kimlin MG, van der Pols JC, Venn A, GebSKI V, Whiteman DC, Webb PM, Neale RE. Efeito da suplementação de vitamina D no uso de antibióticos: um ensaio clínico randomizado. *Am J Clin Nutr.* Janeiro de 2014; 99 (1): 156-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108783>

Wagner CL, Baggerly C, McDonnell SL, Baggerly L, Hamilton SA, Winkler J, Warner G, Rodriguez C, Shary JR, Smith PG, Hollis BW. A comparação post-hoc do status de vitamina D em três momentos durante a gravidez demonstra menor risco de parto prematuro com vitamina D mais alta perto do parto. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 13 de novembro de 2014. pii: S0960-0760 (14) 00268-4. doi: 10.1016 / j.jsbmb.2014.11.013. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25448734>

Wang WJ, Gray S, Sison C, Arramraju S, John BK, Hussain SA, Kim SH, Mehta P, Rubin M. O baixo nível de vitamina D é um preditor independente de maus resultados na diarreia associada ao Clostridium difficile. Therap Adv Gastroenterol. Janeiro de 2014; 7 (1): 14-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24381644>

Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, Vogel J, Schürmann C, Dehne N, Weigert A, Herrmann E, Brüne B, Shah AM, Steinhilber D, Offermanns S, Carmeliet G, Badenhoop K, Schröder K, Brandes RP. A vitamina D promove a regeneração vascular. Circulação. 16 de setembro de 2014; 130 (12): 976-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015343>

Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FV, Ooi LY, Glodzik D, Johnston S, Tenesa A, Campbell H, Dunlop MG. A concentração plasmática de vitamina D influencia o resultado de sobrevivência após o diagnóstico de câncer colorretal. J Clin Oncol. 10 de agosto de 2014; 32 (23): 2430-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002714>

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

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