

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 13 de fevereiro de 2017

Os 18 principais artigos sobre vitamina D em 2015-2016

por William B. Grant, PhD

(OMNS, 13 de fevereiro de 2017) A pesquisa sobre os benefícios da vitamina D para a saúde continua em um ritmo acelerado. Foram 4.356 artigos publicados em 2015 com vitamina D no título ou resumo e 4.388 em 2016 de acordo com as listagens em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Os incluídos nesta revisão são a ponta do iceberg. Os 18 artigos escolhidos foram considerados representativos daqueles com maior probabilidade de impactar as políticas médicas e as atitudes públicas em relação à vitamina D, bem como impactar as pesquisas em andamento. Os tópicos destacados nesta revisão incluem:

- Existem benefícios para a saúde decorrentes da exposição aos raios UVB não relacionados à vitamina D?
- Benefícios de concentrações mais altas de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] durante a gravidez e lactação
- Redução do risco de câncer por meio da suplementação de vitamina D
- Os sintomas da doença do espectro do autismo são reduzidos em concentrações mais altas de 25 (OH) D
- Ossos quebrados na infância: abuso infantil ou raquitismo?
- As altas concentrações de 25 (OH) D são prejudiciais?
- Compreensão pública da vitamina D
- Aumentando as concentrações de 25 (OH) D através do fornecimento de alimentos

Breves descrições dos papéis

Exposição UVB

Durante os últimos anos, aumentou o interesse nos benefícios para a saúde da exposição regular ao sol. A exposição solar UVB é a principal fonte de vitamina D para a maioria das pessoas. Estudos geográficos ecológicos encontraram taxas mais baixas para uma série de doenças em que as doses de UVB solar são mais altas "incluindo anafilaxia / alergia alimentar, dermatite atópica e eczema, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, autismo, dor nas costas, câncer, cárie dentária, diabetes mellitus tipo 1, hipertensão, doença inflamatória intestinal, lúpus, mononucleose, esclerose múltipla, doença de Parkinson, pneumonia, artrite reumatóide e sepse." [Grant, 2016]. Estudos observacionais encontraram concentrações mais altas de 25 (OH) D associadas a menor risco de muitas doenças. O fato de que os ensaios controlados randomizados (ECRs) com suplementação de vitamina D nem sempre apoiaram esses estudos levou vários pesquisadores a investigar se há benefícios para a saúde da exposição ao sol por meio de outros mecanismos que

não a produção de vitamina D. Cinco artigos que exploram essa questão estão incluídos na lista dos principais artigos sobre vitamina D para 2015-2016.

Um desses artigos é um resumo das apresentações em uma conferência organizada pela GrassrootsHealth em dezembro de 2014 [Baggerly, 2015]. Os vídeos da conferência estão disponíveis em <http://ucsd.tv/vitamin-d-public-health/>. A maioria das apresentações enfatizou estudos do papel da vitamina D da exposição solar UVB para uma saúde ideal, com exemplos de redução do risco de muitos tipos de câncer, diabetes mellitus tipo 1 e resultados adversos de gravidez e parto. Observou-se também que o organismo apresenta diversas adaptações fisiológicas à exposição regular ao sol que reduzem o risco de efeitos adversos, como câncer de pele e melanoma.

Uma revisão recente descobriu que os benefícios da exposição ao sol incluem taxas mais baixas de vários tipos de câncer, doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer / demência, miopia e degeneração macular, diabetes e esclerose múltipla. "A mensagem de evitar o sol deve ser alterada para a aceitação da exposição ao sol sem queima suficiente para atingir a concentração sérica de 25 (OH) D de 30 ng / mL ou mais na estação ensolarada e os benefícios gerais da exposição aos raios ultravioleta além daqueles da vitamina D ." [Hoel, 2016]. Eles também observaram que parte da razão para a redução da exposição ao sol é a mudança no estilo de vida nas últimas décadas, com mais tempo gasto em carros e edifícios do que no passado. Uma quantidade maior de exposição intermitente ao sol está associada a um risco aumentado de câncer de pele e melanoma. Contudo,

Outra revisão recente afirmava no resumo: "Durante as últimas décadas, novas associações, principalmente favoráveis, entre a luz solar e as doenças foram descobertas, inicialmente atribuídas à vitamina D. Há, no entanto, evidências acumuladas de que a formação de óxido nítrico, melatonina, serotonina, endorfina, fotodegradação de ácido fólico, imunomodulação, fotoadaptação e o efeito da luz (solar) em relógios circadianos também estão envolvidos. Após uma pesquisa sistemática na literatura, é fornecido um resumo de pesquisas (recentes) sobre os efeitos na saúde da exposição ao sol e os mecanismos possivelmente envolvidos. " [van der Rhee, 2016]. A revisão então analisa a literatura do periódico, concluindo que muita ou pouca luz solar pode ser prejudicial à nossa saúde.

É bem sabido que as taxas de mortalidade são maiores no inverno do que no verão. Os possíveis fatores contribuintes incluem mudanças sazonais na duração do dia (fotoperíodo), doses de radiação solar visível ou UV, concentração de 25 (OH) D e temperatura. Um artigo publicado em 2015 descobriu que "mais de 4.000 mRNAs codificadores de proteínas em células brancas do sangue e tecido adiposo têm perfis de expressão sazonais Com relação à função do tecido, o sistema imunológico tem um perfil transcriptômico pró-inflamatório profundo durante o inverno europeu, com níveis aumentados de receptor de IL-6 solúvel e proteína C reativa, biomarcadores de risco para doenças cardiovasculares, psiquiátricas e autoimunes que têm picos de incidência no inverno. Os ritmos circulares, portanto, requerem mais exploração como contribuintes para vários aspectos da fisiologia e doença humana. " [Dopico, 2015].

Um experimento muito interessante foi conduzido na Dinamarca para determinar a concentração máxima de 25 (OH) D obtida com a exposição ao UVB não-abrasivo a 80% do corpo [Datta, 2016]. Vinte e dois adoradores do sol dinamarqueses saudáveis com pele clara semelhante com idade entre 22 e 62 anos participaram. A concentração basal de 25 (OH) D era 85 ± 21 nmol / L ($34 \pm$

8 ng / mL). No final do tratamento de nove semanas, a concentração média de 25 (OH) D era de 134 nmol / L (54 ng / mL). Aumentos foram associados ao número de dias, altura e polimorfismos do gene do receptor de vitamina D. Os fatores que limitaram os aumentos foram a idade e o fator de proteção constitutivo da pigmentação da pele. Assim, este artigo mostra que diferentes pessoas aumentam as concentrações de 25 (OH) D em diferentes quantidades, dependendo de uma série de fatores pessoais.

Como a vitamina D é processada em seu corpo?

A vitamina D3 (coleciferol) é produzida pela ação da radiação UVB sobre o 7-desidrocolesterol da pele. A vitamina D então circula no sangue e é convertida em 25-di-hidroxitamina D [25 (OH) D ou calcidiol] no fígado pela adição de um grupo hidroxila (OH). Esta é a forma circulante da vitamina D que geralmente é medida para determinar o status da vitamina D. Outro grupo OH pode ser adicionado pelos rins para formar 1,25-dihidroxitamina D [1,25 (OH) 2D ou calcitriol]. Este é o metabólito ativo da vitamina D. Ele ajuda a regular as concentrações de cálcio no sangue. Também pode induzir a produção de catelicidina, um polipeptídeo com propriedades antimicrobianas e antiendotoxina (neutraliza a endotoxina bacteriana), que pode combater infecções. A maior parte da ação da vitamina D é por meio dos receptores de vitamina D ativadores do calcitriol (VDRs). Quase todas as células do corpo têm um VDR! Eles estão ligados aos cromossomos. Quando o VDR é ativado, a expressão de muitos genes é afetada, alguns são regulados positivamente, outros regulados negativamente. Órgãos que requerem calcitriol, como aqueles afetados pelo câncer, também podem converter calcidiol em calcitriol.

Concentração de 25 (OH) D durante a gravidez e lactação

Os resultados de dois ensaios clínicos randomizados de suplementação de vitamina D conduzidos com mulheres grávidas na Carolina do Sul foram reanalisados observando-se as concentrações de 25 (OH) D dentro de seis semanas de nascimento, em vez da dose de suplementação de vitamina D. Eles descobriram que os nascimentos prematuros diminuíram de forma constante à medida que a concentração de 25 (OH) D aumentou [Wagner, 2016]. A semana de gestação ao nascimento variou de 37 semanas para concentração de 25 (OH) D de 8 ng / mL a 39 semanas a 40 ng / mL, sem alteração significativa acima de 40 ng / mL. O aumento da concentração de 25 (OH) D de 20 para 40 ng / mL reduziu o risco de parto prematuro em 59%. Note-se que a análise estatística original desses conjuntos de dados foi baseada apenas na dose de vitamina D, que não encontrou um grande efeito.

Um RCT de vitamina D de 4400 UI / d vitamina D3vs 400 UI / d vitamina D3 foi conduzido em mulheres grávidas com alto risco de doença atópica em suas famílias em três centros nos Estados Unidos. A suplementação começou nas semanas 10-18. A hipótese era que uma dose maior de vitamina D3 reduziria o risco de desenvolver pré-eclâmpsia. No entanto, não houve diferença na pré-eclâmpsia associada às doses de vitamina D. No entanto, o risco de pré-eclâmpsia foi uma função forte da concentração sérica de 25 (OH) D, caindo de 11% próximo a 10 ng / mL para menos de 2% próximo a 70 ng / mL [Mirzakhani, 2016]. Este estudo é outro excelente exemplo de por que

os ensaios clínicos randomizados tradicionais de vitamina D, olhando apenas para a dose de vitamina D, não podem mais ser considerados confiáveis.

Em outro de uma série de ensaios clínicos randomizados de vitamina D3, mulheres que estavam amamentando receberam 400, 2.400 ou 6400 UI / d de vitamina D3. Os bebês das mães que receberam 400 UI / d de vitamina D3 receberam 400 UI / d de vitamina D3. As concentrações de 25 (OH) D dos bebês cujas mães receberam 400 ou 6400 UI / d eram as mesmas. As concentrações de 25 (OH) D para bebês cujas mães receberam 2.400 UI / d eram inadequadas. Não houve efeitos adversos de 6400 UI / d [Hollis, 2015].

Uma meta-análise de RCTs de vitamina D ou vitamina D mais suplementação de cálcio envolvendo mulheres grávidas usando a abordagem Cochrane descobriu que a suplementação de mulheres grávidas com vitamina D em uma dose única ou continuada aparentemente reduziu o risco de pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer e parto prematuro. No entanto, quando a vitamina D e altas doses de cálcio são combinadas, o risco de parto prematuro aumenta. [De-Regil, 2016].

Câncer

Dois dos principais artigos relataram descobertas sobre a incidência de câncer relacionadas à suplementação de 25 (OH) D ou vitamina D3. O primeiro foi uma análise conjunta da incidência de câncer de dois estudos, um estudo de suplementação de vitamina D envolvendo mulheres brancas não hispânicas na pós-menopausa que viviam em Nebraska, o outro da coorte voluntária de mulheres brancas não hispânicas participantes da coorte de GrassrootsHealth. Ele descobriu que a taxa de incidência diminuiu de 2% / ano a 18 ng / mL para 0,4% / ano a 63 ng / mL [McDonnell, 2016].

O segundo foi um relatório de conferência dos resultados de um ECR de quatro anos no qual mulheres na pós-menopausa receberam 2.000 UI / d de vitamina D3 mais 1.500 mg / d de cálcio ou vitamina D e placebos de cálcio. As taxas de incidência de câncer foram reduzidas em um terço pelo tratamento [Lappe, 2016]. Com base no trabalho anterior do mesmo grupo, bem como nos achados de outros estudos, a suplementação de cálcio pode ter sido responsável por cerca de um terço da redução. No entanto, este estudo acrescenta à literatura que a vitamina D reduz o risco de câncer, conforme encontrado em muitos estudos geográficos de um único país e estudos observacionais. Doses mais altas de vitamina D3 reduziram ainda mais o risco com base em resultados de estudos observacionais.

Doença do espectro do autismo

O papel da vitamina D na redução do risco e / ou sintomas da doença do espectro do autismo tem sido estudado desde que John Cannell propôs a conexão em 2008. Dois artigos recentes do Egito encontraram efeitos benéficos sobre os sintomas do autismo com a suplementação de vitamina D.

No primeiro estudo, conduzido no Egito em 122 crianças de 3 a 9 anos com transtorno do espectro do autismo, as pontuações do autismo foram inversamente correlacionadas com a concentração de 25 (OH) D: as pontuações da Childhood Autism Rating Scale (CARS) melhoraram de 41 perto 8 ng /

mL, a 30 para concentração de 25 (OH) D próxima a 25 ng / mL [Saad, 2016a]. 106 das crianças participaram de um estudo aberto no qual receberam 300 UI / d de vitamina D3 / kg / d, não excedendo 5.000 UI / dia durante um período de três meses. Após a terapia com vitamina D, melhorias significativas foram encontradas na maioria das pontuações CARS.

Em um RCT de vitamina D, crianças autistas de 3-10 anos receberam 300 UI / d de vitamina D3 / kg / d, não excedendo 5.000 UI / d, durante um período de quatro meses. As concentrações de 25 (OH) D aumentaram de uma média de 26 ng / mL para 46 ng / mL. As pontuações para comportamento aberrante foram reduzidas em cerca de 50%, as para avaliação do tratamento do autismo foram reduzidas de zero para comunicação a 50% para comportamento, enquanto a escala de responsividade social melhorou de zero a 10% [Saad, 2016b].

Ossos quebrados na infância: abuso infantil ou raquitismo?

John Cannell e Michael Holick publicaram um artigo apontando que os raios X de ossos quebrados em bebês não devem ser usados como evidência definitiva de abuso infantil. Em vez disso, a biópsia óssea deve ser usada. Os raios X perdem o raquitismo 80% das vezes [Cannell, 2016]. Este artigo deve ajudar a reduzir a prática de aceitar bebês com ossos quebrados de pais suspeitos de abusar deles, quando na verdade o que eles precisam é de tratamento para o raquitismo.

As altas concentrações de 25 (OH) D são prejudiciais?

Uma das razões apresentadas pelo Institute of Medicine para recomendar que as concentrações de 25 (OH) D para uma boa saúde sejam de apenas 20 ng / mL e que não mais que 4000 UI / d de vitamina D sejam tomadas foi a preocupação com os efeitos adversos relatados em 25 (OH) D concentrações, muitas vezes na forma de curvas em forma de U ou J (ou seja, maior risco em concentrações baixas e altas). Em resposta, William Grant e outros pesquisadores da vitamina D revisaram muitos dos estudos relatando relações concentração de 25 (OH) D em forma de J ou U-resultado de saúde. Eles descobriram que muitos desses estudos não estavam de acordo com outros estudos do mesmo resultado, como para a taxa de mortalidade por todas as causas. [Grant et al., 2016] Havia pouca evidência robusta de que as concentrações de 25 (OH) D até 100 ng / mL (250 nmol / L) foram prejudiciais.

Compreensão pública da vitamina D

Um jornal da França descobriu que o público em geral não entende muito bem a vitamina D. "Os participantes nem sempre citaram com precisão as fontes de vitamina D (por exemplo, 72% apenas para exposição ao sol, peixes gordurosos: 61%) ou efeitos na saúde estabelecidos (por exemplo, saúde dos ossos: 62% -78%). Por outro lado, eles mencionaram fontes incorretas e efeitos na saúde para os quais ainda não há consenso (por exemplo, câncer de pele). " [Deschasaux, 2016].

Aumentando as concentrações de 25 (OH) D através do fornecimento de alimentos

Um artigo de Hayes e Cashman defende o aumento das concentrações de 25 (OH) D no nível da população por meio da adição de vitamina D ao suprimento de alimentos, seja pela adição de vitamina D à comida ou pelo fornecimento de ração enriquecida com vitamina D para o gado para aumentar a concentração de 25 (OH) D em produtos de origem animal, como carne, leite e ovos (biofortificação) [Hayes, 2016]. Eles ressaltam que a população em geral não toma suplementos de vitamina D e que, com programas bem elaborados, as pessoas poderiam obter 400-800 UI / d de vitamina D por meio dos alimentos que ingerem.

Conclusão e recomendações

Há um consenso crescente de que as concentrações ideais de 25 (OH) D estão acima de 40 ng / mL (100 nmol / L). A exposição sensível aos raios solares UVB parece ser a melhor maneira de aumentar as concentrações de 25 (OH) D quando viável. Tomar 1000-5000 UI / d de vitamina D3 quando isso não for viável, por exemplo, no inverno, é uma boa alternativa. Também é útil medir a concentração de 25 (OH) D, pois há grandes variações devido ao corpo e a fatores genéticos. Tanto o GrassrootsHealth quanto o Vitamin D Council oferecem exames de sangue por correio a uma taxa razoável. Esses testes agora são tão precisos quanto aqueles realizados com coleta de sangue úmido.

Nos próximos anos, os resultados de uma série de ensaios clínicos randomizados com vitamina D3 em grande escala serão publicados. Embora a maioria dos RCTs não inclua as concentrações de 25 (OH) D como considerações importantes em seu projeto ou conduta, espera-se que eles adicionem suporte adicional para o papel da vitamina D para uma saúde ideal.

Para maiores informações

Essas organizações e sites são boas fontes de informações sobre a vitamina D:

Organizações

<http://grassrootshealth.net/>

<https://www.vitamindcouncil.org/>

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

Websites

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

<https://scholar.google.com/>

<http://www.vitamindwiki.com/VitaminDWiki>

Reconhecimentos:

Os seguintes pesquisadores de vitamina D ajudaram a determinar os documentos incluídos nesta revisão: Carole A. Baggerly, Barbara J. Boucher, John J. Cannell, Kevin D. Cashman, Cedric F. Garland, Bruce W. Hollis, Samantha Kimball, Marc Sorenson, e Jean-Claude Souberbille.

(William B. Grant dirige o Centro de Pesquisa em Luz Solar, Nutrição e Saúde (SUNARC) em São Francisco (<http://www.sunarc.org/>). Seu PhD é em Física pela UC Berkeley. O Dr. Grant era um cientista pesquisador sênior em ciências atmosféricas no NASA Langley Research Center. Ele é autor ou co-autor de mais de 230 publicações em revistas especializadas relacionadas à vitamina D.)

Referências:

URLs são fornecidos para artigos com acesso aberto. Os resumos de todos os artigos podem ser encontrados em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> e <https://scholar.google.com/>

Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB et al. Luz solar e vitamina D: necessárias para a saúde pública. J Am Coll Nutr. 2015; 34 (4): 359-65. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2015.1039866>

Cannell JJ, Holick MF. Múltiplas fraturas inexplicáveis em bebês e abuso físico infantil. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016, 15 de setembro. Pii: S0960-0760 (16) 30248-5. doi: 10.1016 / j.jsbmb.2016.09.012. [Epub ahead of print]

Cashman KD, Dowling KG, Škrábsková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J et al. Deficiência de vitamina D na Europa: pandemia? Am J Clin Nutr. Abril de 2016; 103 (4): 1033-44.

Datta P, Philipsen PA, Olsen P, Petersen B, Johansen P, Morling N, Wulf HC. Maior variação interpessoal no aumento e nível máximo de 25-hidroxivitamina D induzida por UVB. Photochem Photobiol Sci. Abril de 2016; 15 (4): 536-45.

Deschasaux M, Souberbielle JC, Partula V, Lécuyer L, Gonzalez R et al. O que as pessoas sabem e acreditam sobre a vitamina D? Nutrientes. 11 de novembro de 2016; 8 (11). pii: E718. <http://www.mdpi.com/resolver?pii=nu8110718>

De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Suplementação de vitamina D para mulheres durante a gravidez. Cochrane Database Syst Rev. 14 de janeiro de 2016; (1): CD008873.

Dopico XC, Evangelou M, Ferreira RC, Guo H, Pekalski ML et al. A expressão generalizada de genes sazonais revela diferenças anuais na imunidade e fisiologia humana. Nat Commun. 12 de maio de 2015; 6: 7000.

Grant WB. O papel dos estudos geográficos ecológicos na identificação de doenças associadas à exposição aos UVB e / ou vitamina D. Dermato-Endocrinologia. 8 de janeiro de 2016; 8 (1): e1137400. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19381980.2015.1137400>

Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA, Annweiler C, Boucher BJ et al. Os estudos que relatam relações de resultados de saúde com a 25-hidroxivitamina D sérica em forma de 'U' refletem efeitos adversos? Dermato-Endocrinologia, 2016; 8 (1): e1187349. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19381980.2016.1187349>

Hoel DG, Berwick M., de Gruijl FR, Holick MF. Os riscos e benefícios da exposição solar 2016. *Dermatoendocrinol.* 19 de outubro de 2016; 8 (1): e1248325. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19381980.2016.1248325>

Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR et al. Suplementação de vitamina D materna versus infantil durante a lactação: um ensaio clínico randomizado. *Pediatrics.* Outubro de 2015; 136 (4): 625-34.

Lappe J, Travers-Gustafon D, Garland C, Heaney R, Recker R, Watson P. A suplementação com vitamina D3 e cálcio diminui significativamente o risco de câncer em mulheres mais velhas. Poster 3352. O. Reunião da American Public Health Association 2016 em 31 de outubro de 2016. <https://apha.confex.com/apha/144am/meetingapp.cgi/Paper/368368>

McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF et al. As concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D ≥ 40 ng / ml estão associadas a $> 65\%$ de risco de câncer mais baixo: análise conjunta de ensaio clínico randomizado e estudo prospectivo de coorte. *PLoS One.* 6 de abril de 2016; 11 (4): e0152441. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152441>

Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A et al. Status de vitamina D no início da gravidez e risco de pré-eclâmpsia. *J Clin Invest.* 1 de dezembro de 2016; 126 (12): 4702-4715.

Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ et al. Status da vitamina D nos transtornos do espectro do autismo e a eficácia da suplementação de vitamina D em crianças autistas. *NutrNeurosci.* 2016a outubro; 19 (8): 346-351.

Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, El-Houfey AA et al. Ensaio controlado randomizado de suplementação de vitamina D em crianças com transtorno do espectro do autismo. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016b 21 de novembro: 10.1111 / jcpp.12652. [Epub ahead of print]

van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. A exposição regular ao sol beneficia a saúde. *Med Hypotheses.* Dezembro de 2016; 97: 34-37.

Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, Baggerly KA, French CB. Análise post-hoc do status da vitamina D e redução do risco de parto prematuro em duas coortes de gravidez com vitamina D, em comparação com as taxas de March of Dimes de 2009-2011 da Carolina do Sul. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Janeiro de 2016; 155 (Pt B): 245-51.

Medicina nutricional é medicina ortomolecular

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