

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 21 de fevereiro de 2012

(OMNS, 21 de fevereiro de 2012) *Uma maneira de aprender sobre medicina nutricional é usar a mídia ao contrário. Leia os próprios livros e sites que sites farmacêuticos, jornais e revistas dizem para você não ler. E, quando a mídia médica se entusiasma bastante com a aprovação de um novo livro, é hora de uma segunda opinião. O Orthomolecular Medicine News Service, famoso por segundas opiniões, apresenta sua primeira resenha. - Andrew W. Saul, Editor*

"O fim da doença" requer uma dose de vitamina D

por William B. Grant, Ph.D., Sunlight, Nutrition and Health Research Center, San Francisco, para Orthomolecular Medicine News Service

O livro *The End of Illness*, de David B. Agus, MD (Free Press, NY, 2011) pode ter alguns pontos positivos sobre as escolhas de estilo de vida, mas erra o alvo em relação à vitamina D por uma larga margem. A vitamina D é um composto natural que os humanos sempre precisam. Assim, muito do que sabemos sobre os papéis da vitamina D vem de estudos ecológicos (geográficos) e observacionais para doenças como câncer, [1-4] doenças cardiovasculares [5,6] e diabetes [5], bem como taxas de mortalidade por todas as causas. [7] Os benefícios da vitamina D são bem conhecidos, conforme mostrado nas revisões. [8,9]

Como o Dr. Agus é médico, ele espera que ensaios controlados randomizados (RCTs) sejam conduzidos para determinar os efeitos benéficos e adversos das drogas farmacêuticas, que são compostos artificiais aos quais o corpo humano não está acostumado. As mesmas expectativas para a vitamina D no Capítulo 6, *Prossiga com Cuidado*. Em vez de procurar RCTs bem-sucedidos, ele destacou dois RCTs com falha, um relacionado à dor associada à osteoartrite, um com uma dose anual muito alta para quedas e fraturas, [10] e um estudo observacional de 25-hidroxivitamina D sérica [25 (OH) D] e incidência de câncer de próstata. [11] Há uma série de ensaios clínicos randomizados que forneceram boas evidências de que a vitamina D reduz o risco de câncer, [12,13] fraturas de quadril, [14] influenza tipo A, [15] pneumonia, [16] aumento da sobrevivência após o diagnóstico de doença cardiovascular, [17] e reduziu a taxa de mortalidade por todas as causas. [18] Um ECR recente descobriu que mulheres grávidas e amamentando precisam de pelo menos 4000 UI / dia e que não há efeitos adversos. [19] Assim, o Dr. Agus escolheu alguns papéis para apoiar seu argumento, em vez de fazer uma revisão abrangente dos ensaios clínicos randomizados da suplementação de vitamina D. No entanto, nem todos os ensaios clínicos randomizados foram bem-sucedidos. As razões pelas quais não há mais RCTs bem-sucedidos com vitamina D relatados são várias: a maioria dos primeiros estudos usaram apenas 400 UI / d de vitamina D, o que é muito pouco para a maioria dos resultados de saúde, os efeitos benéficos da vitamina D para muitos tipos de doenças foram identificada nos últimos anos, há muitas fontes de vitamina D, como alimentos, suplementos e UVB solar, e há considerável variabilidade de pessoa para pessoa na 25 (OH) D sérica com relação à ingestão oral de vitamina D. [18] Um ECR recente descobriu que mulheres grávidas e amamentando precisam de pelo menos 4000 UI / dia e que não há efeitos adversos. [19] Assim, o Dr. Agus escolheu

alguns papéis para apoiar seu argumento, em vez de fazer uma revisão abrangente dos ensaios clínicos randomizados da suplementação de vitamina D. No entanto, nem todos os ensaios clínicos randomizados foram bem-sucedidos. As razões pelas quais não há mais RCTs bem-sucedidos com vitamina D relatados são várias: a maioria dos primeiros estudos usaram apenas 400 UI / d de vitamina D, o que é muito pouco para a maioria dos resultados de saúde, os efeitos benéficos da vitamina D para muitos tipos de doenças foram identificada nos últimos anos, há muitas fontes de vitamina D, como alimentos, suplementos e UVB solar, e há considerável variabilidade de pessoa para pessoa na 25 (OH) D sérica com relação à ingestão oral de vitamina D. [18] Um ECR recente descobriu que mulheres grávidas e amamentando precisam de pelo menos 4000 UI / dia e que não há efeitos adversos. [19] Assim, o Dr. Agus escolheu alguns papéis para apoiar seu argumento, em vez de fazer uma revisão abrangente dos ensaios clínicos randomizados da suplementação de vitamina D. No entanto, nem todos os ensaios clínicos randomizados foram bem-sucedidos. As razões pelas quais não há mais RCTs bem-sucedidos com vitamina D relatados são várias: a maioria dos estudos iniciais usaram apenas 400 UI / d de vitamina D, o que é muito pouco para a maioria dos resultados de saúde, os efeitos benéficos da vitamina D para muitos tipos de doenças têm sido identificada nos últimos anos, há muitas fontes de vitamina D, como alimentos, suplementos e UVB solar, e há considerável variabilidade de pessoa para pessoa na 25 (OH) D sérica com relação à ingestão oral de vitamina D. Agus escolheu papéis para apoiar seu argumento, em vez de fazer uma revisão abrangente dos ensaios clínicos randomizados de suplementação de vitamina D. No entanto, nem todos os ensaios clínicos randomizados foram bem-sucedidos. As razões pelas quais não há mais RCTs bem-sucedidos com vitamina D relatados são várias: a maioria dos primeiros estudos usaram apenas 400 UI / d de vitamina D, o que é muito pouco para a maioria dos resultados de saúde, os efeitos benéficos da vitamina D para muitos tipos de doenças foram identificada nos últimos anos, há muitas fontes de vitamina D, como alimentos, suplementos e UVB solar, e há considerável variabilidade de pessoa para pessoa na 25 (OH) D sérica com relação à ingestão oral de vitamina D. Agus escolheu papéis para apoiar seu argumento, em vez de fazer uma revisão abrangente dos ensaios clínicos randomizados de suplementação de vitamina D. No entanto, nem todos os ensaios clínicos randomizados foram bem-sucedidos. As razões pelas quais não há mais RCTs bem-sucedidos com vitamina D relatados são várias: a maioria dos primeiros estudos usaram apenas 400 UI / d de vitamina D, o que é muito pouco para a maioria dos resultados de saúde, os efeitos benéficos da vitamina D para muitos tipos de doenças foram identificada nos últimos anos, há muitas fontes de vitamina D, como alimentos, suplementos e UVB solar, e há considerável variabilidade de pessoa para pessoa na 25 (OH) D sérica com relação à ingestão oral de vitamina D.

O Dr. Agus negligencia outra maneira de avaliar se algo como a vitamina D pode ser considerado causal em relação ao resultado da doença. O estimado presidente da British Medical Society, A. Bradford Hill, explicou os critérios de causalidade em um sistema biológico em seu discurso presidencial em 1965. [20] Esses critérios são: força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade (mecanismos), coerência, experimento (RCTs) e analogia. Posteriormente, foram adicionados fatores de confusão e viés de exclusão. [21] Nem todos os critérios precisam ser satisfeitos e alguns, como a especificidade, não se aplicam à vitamina D, mas quanto mais, melhor. Os critérios de Hill encontraram um bom suporte para muitos tipos de câncer, [22] doença periodontal [23] e esclerose múltipla. [24]

O Dr. Agus descarta o benefício da vitamina D para reduzir o risco de câncer com base em parte em um relatório de 2008 da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC). [25] Os autores desse relatório eram principalmente dermatologistas que consideram sua missão manter as pessoas longe do sol para prevenir o melanoma e o câncer de pele. Este relatório demonstrou ser altamente tendencioso. [26] O Dr. Agus também sugere que as taxas de câncer são mais altas em latitudes altas, talvez devido aos efeitos genômicos. Essa ideia pode ser mostrada incorreta com base em uma comparação das taxas de câncer nos países nórdicos com base na ocupação: aqueles com ocupações ao ar livre têm risco reduzido de pelo menos 13 tipos de câncer em comparação com aqueles com ocupações dentro de casa. [27] A medida de exposição aos raios ultravioleta foram as taxas de incidência padronizadas para câncer de lábio menos câncer de pulmão para homens,

Quanto às recomendações básicas listadas na sobrecapa, aspirina, estatinas e vacina anual contra a gripe, eles têm alguns problemas. Uma metanálise descobriu que a aspirina reduziu as taxas de mortalidade para aqueles que estão sendo tratados para várias doenças em cerca de 18%, mas não encontrou nenhum benefício para aqueles geralmente saudáveis. [28] Outra metanálise de mais de 100.000 participantes em ECRs encontrou benefícios para a taxa de mortalidade por todas as causas (redução de 6%), mas aumentou o risco de AVC hemorrágico, sangramento importante e sangramento do trato gastrointestinal. [29] Cerca de 1,3% dos que tomam aspirina em baixa dose por dez anos sofrem sangramento do trato gastrointestinal, [30] e cerca de 20% dos que tomam aspirina ou outros AINEs que desenvolvem sangramento do trato gastrointestinal superior morrem. [31] Portanto, o risco de efeitos adversos do uso de aspirina por aqueles que são saudáveis supera os benefícios.

O uso de estatinas para a população em geral apresenta melhor prognóstico. Uma revisão descobriu que o uso de estatinas reduziu as taxas de mortalidade por todas as causas em 10-17%. [32] No entanto, um dos efeitos importantes das estatinas é aumentar os efeitos da vitamina D, [33-35] então por que não apenas tomar vitamina D?

Quanto às vacinas contra a gripe, as evidências de que são eficazes são limitadas. Uma revisão de dez ECRs encontrou uma eficácia de 59% para adultos de 18 a 65 anos. [36] Outra revisão afirmou que "há evidências de boa qualidade surpreendentemente limitadas (todas GRADE B, C ou não existentes) da eficácia da vacinação contra influenza em complicações como pneumonia, hospitalização e mortalidade geral e específica para influenza." [37] uma revisão em 2004 descobriu que "a eficácia da vacina foi de 22% (IC de 95% = 16-28) para a prevenção de casos de influenza diagnosticados clinicamente e de 63% (IC de 95% = 53-71) para a prevenção de casos de influenza confirmados em laboratório." [38] Um problema com o relato da eficácia da vacina contra influenza é o viés de seleção. [39] Quem vai financiar e publicar um estudo mostrando que a vacinação contra influenza não é eficaz?

Por outro lado, um ECR em crianças em idade escolar no Japão mostrou que 1200 UI / d de vitamina D3 reduziu o risco de influenza tipo A em cerca de 64%. [40] Um ECR em Cabul mostrou que a vitamina D reduziu o risco de pneumonia entre crianças. [41] Um estudo ecológico descobriu que as doses de UVB solar explicaram metade das taxas de letalidade durante a pandemia de influenza de 1918-19 nos Estados Unidos, em grande parte devido à pneumonia. [42] Assim, as vacinas contra a gripe e a vitamina D parecem ter efeitos benéficos semelhantes para a influenza tipo A, incluindo a influenza H1N1 que atacou em 1918-19 e 2009.

O Dr. Agus considera a ingestão oral de vitamina D não natural. No entanto, foi a ingestão oral de vitamina D de peixes que permitiu que as pessoas vivessem no Ártico por milênios, [43,44] onde há um inverno de vitamina D de cinco meses. [45]

Ao contrário da aspirina, não há efeitos adversos da vitamina D, a menos que se ingira mais de 20.000 UI / d por um período prolongado, caso em que pode ocorrer hipercalcemia. Pesquisadores de vitamina D recomendaram concentrações séricas de 25 (OH) D de 30-40 ng / ml (75-100 nmol / l). [9] Esse valor é muito maior do que 20 ng / ml (50 nmol / l) e 600 IU / d recomendados pelo Institute of Medicine (IOM). [46] Infelizmente, o comitê do IOM baseou-se apenas em ensaios clínicos randomizados e não na riqueza de informações sobre os benefícios da vitamina D para a saúde a partir de estudos ecológicos, observacionais e de laboratório. [47] Além disso, o comitê do IOM optou por não incluir RCTs mostrando benefícios se os resultados discordassem de sua meta de definir a recomendação em 600 UI / d de vitamina D e 20 ng / ml, como o de Hollis e colegas, [19] levando a recomendações muito mais altas para mulheres grávidas e amamentando. [48] A Endocrine Society subsequentemente recomendou 30 ng / ml e 1500-2000 IU / d de vitamina D3. [49]

Dr. Agus também recomenda atividade física, apontando para estudos de risco de morte por doença coronariana por ocupação; aqueles em ocupações com trabalhos pesados envolvidos tiveram cerca de metade da taxa de mortalidade daqueles com trabalhos leves em um jornal de 1953. [50] Como já discutido, trabalhadores em ocupações com grande parte do trabalho feito ao ar livre nos países nórdicos têm taxas de incidência de câncer mais baixas. Assim, a atividade física realizada ao ar livre implica a produção de vitamina D.

Aqui está uma palavra final sobre a importância da vitamina D. É a troca entre a proteção contra os danos UV e a produção de vitamina D é a razão pela qual a pigmentação da pele varia de muito escuro nas planícies tropicais e muito pálido no norte da Europa. [43,44] Nosso estilo de vida moderno não permite que a maioria das pessoas obtenha vitamina D suficiente do sol, embora 90% de nossa vitamina D venha do sol. [51] Portanto, os suplementos são uma forma eficaz de obter vitamina D suficiente para uma saúde ideal. [52,53]

A razão pela qual o sistema médico não gosta da vitamina D é que ela é muito barata e muito eficaz na redução do risco de muitos tipos de doenças, o que diminui a renda e o lucro.

Referências:

Os resumos de quase todas as referências estão disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (pesquisar nomes dos autores, parte do título). Links para artigos de texto completo gratuitos são fornecidos abaixo.

1. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamina D na prevenção do câncer: perspectiva global. *Ann Epi.* 2009; 19 (7): 468-83.
2. Grant WB. Relação entre o nível sérico de 25-hidroxivitamina D pré-diagnóstico e a incidência de câncer de mama, colorretal e outros. *J Photochem Photobiol B,* 2010; 101 (2): 130-6.

3. Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-análise de estudos observacionais de níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e câncer colorretal, de mama e de próstata e adenoma colorretal. *Int J Cancer*. 2011; 128 (6): 1414-24.
4. Grant WB. Estudos ecológicos da hipótese do câncer UVB-vitamina D; Reveja. *Anticancer Res*. 2012; 32 (1) 223-36.
5. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Níveis de vitamina D e distúrbios cardiometabólicos: revisão sistemática e meta-análise. *Maturitas*. 2010; 65 (3): 225-36.
6. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relação da deficiência de vitamina D com fatores de risco cardiovascular, estado da doença e eventos incidentes em uma população de saúde em geral. *Am J Cardiol*. 2010; 106 (7): 963-8.
7. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, et al. Deficiência de vitamina D e risco de mortalidade na população em geral: uma meta-análise de estudos de coorte prospectivos. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95 (1): 91-100.
8. Holick MF. Deficiência de vitamina D. *N Engl J Med*. 2007; 357 (3): 266-81.
9. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamina D e saúde musculoesquelética, doenças cardiovasculares, autoimunidade e câncer: Recomendações para a prática clínica. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 709-15.
10. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Vitamina D oral em alta dose anual e quedas e fraturas em mulheres mais velhas: um ensaio clínico randomizado. *JAMA*. 2010; 303 (18): 1815-22.
11. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Concentração sérica de vitamina D e risco de câncer de próstata: um estudo de caso-controle aninhado. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 11: 796-804. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://jnci.oxfordjournals.org/content/100/11/796.full.pdf+html>
12. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. A suplementação com vitamina D e cálcio reduz o risco de câncer: resultados de um ensaio clínico randomizado. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (6): 1586-91. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.ajcn.org/content/85/6/1586.full.pdf+html>
13. Bolland MJ, Gray A, Gamble GD, Reid IR. Suplementos de cálcio e vitamina D e resultados de saúde: uma reanálise do conjunto de dados de acesso limitado da Women's Health Initiative (WHI). *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 (4): 1144-9.
14. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevenção de fraturas não vertebrais com vitamina D oral e dependência de dose: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (6): 551-61. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/169/6/551>

15. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., et al. Ensaio randomizado de suplementação de vitamina D para prevenir a influenza A sazonal em escolares. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91 (5): 1255-60. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.ajcn.org/content/91/5/1255.full.pdf+html>
16. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. Efeitos da suplementação de vitamina D em crianças com diagnóstico de pneumonia em Cabul: um ensaio clínico randomizado. *Trop Med Int Health.* 2010; 15 (10): 1148-55.
17. Vacek JL, Vanga SR, Good M, et al. Deficiência e suplementação de vitamina D e relação com a saúde cardiovascular. *Am J Cardiol.* 2012; 109 (3): 359-63.
18. Autier P, suplementação de vitamina D de Gandini S. e mortalidade total: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Arch Intern Med.* 2007; 167 (16): 1730-7.
19. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Suplementação de vitamina D durante a gravidez: ensaio clínico duplo-cego randomizado de segurança e eficácia. *J Bone Miner Res.* 2011; 26 (10): 2341-57.
20. Hill AB. Meio ambiente e doença: associação ou causa? *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 295-300.
21. Potischman N, Weed DL. Critérios causais em epidemiologia nutricional. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69 (6): 1309S-1314S. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.ajcn.org/content/69/6/1309S.full.pdf+html>
22. Grant WB. Quão forte é a evidência de que o ultravioleta solar B e a vitamina D reduzem o risco de câncer? Um exame usando os critérios de Hill para causalidade. *Dermato-Endocrinology.* 2009; 1 (1): 17-24. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.landesbioscience.com/journals/dermatoendocrinology/006-Grant2DE1-1.pdf>
23. Grant WB, Boucher BJ. Os critérios de Hill para causalidade são satisfeitos para vitamina D e doença periodontal? *Dermato-Endocrinology.* 2010; 2 (1): 30-36. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084963/pdf/de0201_0030.pdf
24. Hanwell HE, Banwell B. Avaliação de evidências para um papel protetor da vitamina D na esclerose múltipla. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812 (2): 202-12.
25. Relatório 5 do Grupo de Trabalho IARC: Vitamina D e Câncer, Lyon, França (25 de novembro de 2008) O artigo completo está disponível para download gratuito em <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/index.php>
26. Grant WB. Uma revisão crítica da vitamina D e do câncer: um relatório do grupo de trabalho da IARC sobre a vitamina D. *Dermato-endocrinologia.* 2009; 1 (1): 25-33. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.landesbioscience.com/journals/dermatoendocrinology/007-Grant3DE1-1.pdf>

27. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al. Ocupação e câncer - acompanhamento de 15 milhões de pessoas em cinco países nórdicos. *Acta Oncol.* 2009; 48: 646-790.
28. Simpson SH, Gamble JM, Mereu L, Chambers T. Efeito da dose de aspirina na mortalidade e eventos cardiovasculares em pessoas com diabetes: uma meta-análise. *J Gen Intern Med.* 2011; 26 (11): 1336-44.
29. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Efeito da aspirina na mortalidade na prevenção primária de doenças cardiovasculares. *Am J Med.* 2011; 124 (7): 621-9.
30. McQuaid KR, Laine L. Revisão sistemática e meta-análise de eventos adversos de aspirina em baixa dose e clopidogrel em ensaios clínicos randomizados. *Am J Med.* 2006; 119 (8): 624-38.
31. Straube S, Tramèr MR, Moore RA, et al. Mortalidade com sangramento gastrointestinal alto e perfuração: efeitos do tempo e uso de AINE. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 41.
32. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al. Eficácia das estatinas para prevenção primária em pessoas com baixo risco cardiovascular: uma meta-análise. *CMAJ.* 2011; 183 (16): E1189-202.
33. Bhattacharyya S, Bhattacharyya K, Maitra A. Possíveis mecanismos de interação entre estatinas e vitamina D. *QJM.* 9 de fevereiro de 2012 [Epub ahead of print]
34. Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, et al. A atorvastatina aumenta as concentrações de 25-hidroxivitamina D em pacientes com síndrome dos ovários policísticos. *Clin Chem.* 2010; 56 (11): 1696-700.
35. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, et al. Níveis aumentados de 25 hidroxivitamina D e 1,25-dihidroxivitamina D após tratamento com rosuvastatina: um novo efeito pleiotrópico das estatinas? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009; 23 (4): 295-9.
36. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Eficácia e eficácia das vacinas contra influenza: uma revisão sistemática e meta-análise. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (1): 36-44.
37. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, et al. Uma revisão sistemática das evidências sobre a eficácia e os riscos das vacinas inativadas contra influenza em diferentes grupos-alvo. *Vacina.* 2011; 29 (49): 9159-70.
38. Villari P, Manzoli L, Boccia A. Qualidade metodológica dos estudos e idade do paciente como principais fontes de variação nas estimativas de eficácia da vacinação contra influenza em adultos saudáveis: uma meta-análise. *Vacina.* 2004; 22 (25-26): 3475-86.
39. Baxter R, Lee J, Fireman B. Evidência de viés em estudos de eficácia da vacina contra influenza em pacientes idosos. *J Infect Dis.* 2010; 201 (2): 186-9.
40. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., et al. Ensaio randomizado de suplementação de vitamina D para prevenir a influenza A sazonal em escolares. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91 (5): 1255-

60. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.ajcn.org/content/91/5/1255.full.pdf+html>
41. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. Efeitos da suplementação de vitamina D em crianças com diagnóstico de pneumonia em Cabul: um ensaio clínico randomizado. *Trop Med Int Health*. 2010; 15 (10): 1148-55.
42. Grant WB, Giovannucci E. Os possíveis papéis da radiação ultravioleta B solar e da vitamina D na redução das taxas de letalidade da pandemia de influenza de 1918-1919 nos Estados Unidos. *Dermato-Endocrinology* 2009; 1 (4): 215-9. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.landesbioscience.com/journals/dermatoendocrinology/Grant1DE1-4.pdf>
43. Jablonski NG, Chaplin G. A evolução da coloração da pele humana. *J Hum Evol*. 2000; 39 (1): 57-106. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.pnas.org/content/107/suppl.2/8962.full.pdf+html>
44. Jablonski NG, papel de Chaplin G. Colloquium: pigmentação da pele humana como uma adaptação à radiação UV. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2010; 107 Suppl 2: 8962-8. 45. Webb AR, Engelsen O. Níveis de exposição ultravioleta calculados para um status de vitamina D saudável. *Photochem Photobiol*. 2006; 82 (6): 1697-703.
46. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. O relatório de 2011 sobre a ingestão de referência na dieta de cálcio e vitamina D do Instituto de Medicina: o que os médicos precisam saber. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (1): 53-8. O artigo em texto completo está disponível para download gratuito em <http://jcem.endojournals.org/content/96/1/53.full.pdf+html>
47. Holick MF. Relatório do Instituto de Medicina D-batable: uma perspectiva D-lightful. *Endocr Pract*. 2011; 17 (1): 143-9.
48. Hollis BW, Wagner CL. Necessidades de vitamina D e suplementação durante a gravidez. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18 (6): 371-5.
49. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D: uma Diretriz de Prática Clínica da Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96 (7): 1911-30.
50. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, et al. Doença cardíaca coronariana e atividade física de trabalho. *Lancet* 1953; 2: 1053-7.
51. Holick MF. Vitamina D e luz solar: estratégias para prevenção do câncer e outros benefícios à saúde. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (5): 1548-54.
52. Grant WB. Em defesa do sol: Uma estimativa das mudanças nas taxas de mortalidade nos Estados Unidos se os níveis séricos médios de 25-hidroxivitamina D aumentassem para 45 ng / mL pela radiação ultravioleta-B solar. *Dermato-Endocrinology*, 2009; 1 (4): 207-14. O artigo em

texto completo está disponível para download gratuito em <http://www.landesbioscience.com/journals/dermatoendocrinology/Grant3DE1-4.pdf>

53. Grant WB. Uma estimativa da redução global nas taxas de mortalidade por meio da duplicação dos níveis de vitamina D. Eur J Clin Nutr. 2011; 65: 1016-26.

Medicina nutricional é medicina ortomolecular

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