

Compreendendo e abordando a resistência à vitamina D: uma abordagem abrangente que integra fatores genéticos, ambientais e nutricionais

Dr. Richard Z. Cheng, Ph.D.

Resumo

A resistência à vitamina D, uma condição em que o corpo responde inadequadamente à vitamina D, pode se manifestar tanto em formas hereditárias quanto adquiridas. Este artigo examina as complexidades da resistência à vitamina D, destacando a natureza multifatorial da condição, que envolve predisposições genéticas, fatores de estilo de vida, infecções, desequilíbrios hormonais e deficiências de micronutrientes. As formas hereditárias, embora raras, geralmente envolvem mutações no receptor de vitamina D (VDR), enquanto a resistência adquirida é cada vez mais comum e frequentemente associada a doenças crônicas e fatores ambientais.

O artigo ressalta a importância de entender esses diversos fatores contribuintes para abordar efetivamente a resistência à vitamina D. O conceito de nutrição de células inteiras, que enfatiza a sinergia entre vários nutrientes, é apresentado como uma abordagem crucial para mitigar a resistência à vitamina D. Além disso, o artigo defende a medicina ortomolecular integrativa, que otimiza a saúde por meio do equilíbrio preciso de nutrientes, modificações no estilo de vida, desintoxicação e tratamentos avançados, como equilíbrio hormonal bioidêntico, terapia de fotobiomodulação e transplante de células-tronco. Por meio de uma abordagem holística e integrativa, é possível aumentar a capacidade do corpo de utilizar a vitamina D de forma eficaz, levando a melhores resultados de saúde em condições que variam de osteoporose a doenças autoimunes.

1. Introdução

A vitamina D é essencial para inúmeras funções biológicas, incluindo homeostase do cálcio, saúde óssea, função imunológica e regulação celular. No entanto, alguns indivíduos apresentam resistência à vitamina D, onde o corpo não responde adequadamente a níveis normais ou mesmo elevados de vitamina D. Essa resistência pode ser categorizada em duas formas primárias: hereditária e adquirida. Entender os mecanismos subjacentes e os fatores contribuintes é crucial para o diagnóstico e tratamento eficazes.

2. Resistência à vitamina D, hereditária e adquirida

Embora as formas hereditárias de resistência à vitamina D, como aquelas causadas por mutações no receptor de vitamina D (VDR), sejam raras, a resistência adquirida à vitamina D é cada vez mais reconhecida e pode ser mais comum. Essa forma adquirida de resistência é frequentemente associada a condições crônicas de saúde, fatores de estilo de vida e desregulação do sistema imunológico. Pesquisas sugerem que uma parcela significativa de indivíduos pode não responder adequadamente a doses padrão de suplementação de vitamina D. Estudos mostraram que cerca de 25% dos indivíduos podem ser "baixa resposta" à vitamina D, exigindo doses maiores ou mais individualizadas para atingir os efeitos fisiológicos desejados [\(1\)](#).

2.1 Resistência hereditária à vitamina D

Resistência hereditária à vitamina D, também conhecida como Raquitismo Hereditário Resistente à Vitamina D (HVDRR), é uma doença genética rara causada por mutações no gene do receptor de vitamina D (VDR). Essas mutações levam a uma capacidade reduzida do VDR de se ligar à 1,25-

di-hidroxitamina D, a forma ativa da vitamina D, ou prejudicam a função do receptor, resultando em manifestações clínicas como raquitismo, hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário. A HVDRR geralmente se apresenta na primeira infância, com sintomas que incluem deformidades esqueléticas, retardo de crescimento e, em alguns casos, alopecia. O tratamento geralmente envolve altas doses de calcitriol (a forma ativa da vitamina D) e suplementos de cálcio para superar a resistência [\(2-7\)](#).

2.2 Resistência adquirida à vitamina D

A resistência adquirida à vitamina D ocorre mais tarde na vida e não é causada por mutações genéticas. Em vez disso, resulta de uma variedade de fatores externos e internos que prejudicam a capacidade do corpo de utilizar a vitamina D de forma eficaz. Essa forma de resistência é frequentemente associada a doenças crônicas, certos medicamentos ou condições que afetam o metabolismo da vitamina D. Pesquisas recentes indicam que fatores de estilo de vida, incluindo dieta, sono, exercícios, toxinas, nutrição e até mesmo desequilíbrio hormonal podem contribuir para a resistência à vitamina D. Exemplos de resistência adquirida à vitamina D incluem doença renal crônica, que prejudica a conversão da vitamina D em sua forma ativa, e certas condições autoimunes, onde a inflamação e a desregulação imunológica podem alterar o metabolismo da vitamina D e a função do receptor.

2.3 Diagnóstico de resistência à vitamina D

A resistência à vitamina D é um diagnóstico de exclusão e envolve uma combinação de avaliação clínica, testes laboratoriais (incluindo níveis séricos de 25(OH)D e PTH) e monitoramento da resposta à suplementação de vitamina D. Níveis elevados de PTH em conjunto com status suficiente de vitamina D são particularmente indicativos de resistência [\(1\)](#).

- Sintomas clínicos: Os pacientes podem apresentar sintomas indicativos de deficiência ou resistência à vitamina D, como dor óssea, fraqueza muscular ou sinais de raquitismo ou osteomalácia.
- Histórico médico: Um histórico médico abrangente deve incluir uma avaliação da ingestão alimentar de vitamina D, exposição ao sol e quaisquer doenças crônicas, como infecções orais/dentais, doença renal crônica ou distúrbios gastrointestinais. Outros fatores de estilo de vida que podem afetar adversamente o metabolismo da vitamina D também devem ser considerados.
- Níveis séricos de 25-hidroxitamina D (25(OH)D): Meça os níveis séricos de 25(OH)D para determinar o status da vitamina D. Níveis baixos podem indicar deficiência, mas não necessariamente resistência.
- Níveis de Hormônio da Paratireoide (PTH): Níveis elevados de PTH apesar de níveis adequados ou altos de 25(OH)D são uma marca registrada da resistência adquirida à vitamina D. Isso sugere que o corpo não está respondendo adequadamente à vitamina D, levando ao hiperparatireoidismo secundário [\(1\)](#).
- Níveis de Cálcio e Fosfato: Avaliar os níveis séricos de cálcio e fosfato. Em casos de resistência à vitamina D, a absorção de cálcio pode ser prejudicada, levando à hipocalcemia e ao metabolismo alterado do fosfato [\(8,9\)](#). O cálcio corrigido tem sido usado quando há baixa albumina presente. No entanto, alguns autores argumentam contra essa prática [\(10\)](#).
- Funcionalidade do receptor de vitamina D (VDR): Em alguns casos, testes genéticos para polimorfismos no receptor de vitamina D ou genes relacionados podem ser indicados para avaliar potenciais fatores hereditários que contribuem para a resistência.
- Ensaio de Suplementação de Vitamina D: Administrar altas doses de vitamina D (por exemplo, conforme o protocolo Coimbra) e monitorar alterações nos níveis séricos de 25(OH)D e PTH pode ajudar a avaliar a responsividade do corpo. A falta de resposta esperada pode indicar resistência [\(1\)](#).

- Monitoramento longitudinal: o acompanhamento regular com testes repetidos pode ajudar a determinar se o paciente tem baixa resposta à terapia com vitamina D, o que pode exigir doses mais altas para efeitos terapêuticos.

3. Fatores que contribuem para a resistência à vitamina D

3.1 Fatores genéticos

Além da HVDRR, vários polimorfismos genéticos influenciam significativamente o metabolismo da vitamina D e a função do receptor, contribuindo para variações na resistência à vitamina D.

- Variantes do CYP24A1: O gene CYP24A1 codifica uma enzima que degrada a vitamina D ativa. Polimorfismos neste gene podem levar a níveis circulantes mais baixos de vitamina D e eficácia reduzida. Variantes como rs3886163 foram associadas a níveis reduzidos de vitamina D, impactando o metabolismo geral da vitamina D e os resultados de saúde relacionados [\(11,12\)](#).
- Polimorfismos CYP2R1: O gene CYP2R1 é crucial para converter a vitamina D em sua forma ativa. Variantes neste gene, incluindo rs10500804 e rs12794714, foram associadas a níveis séricos mais baixos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), indicando um papel significativo no metabolismo da vitamina D [\(12,13\)](#).
- Polimorfismos do receptor de vitamina D (VDR): O gene VDR, que codifica o receptor de vitamina D, também exibe polimorfismos que podem afetar a sinalização da vitamina D. Variantes como Fok1 e outras na região 3' UTR podem alterar a expressão e a função do VDR, influenciando assim os efeitos biológicos da vitamina D [\(11,14\)](#).
- Impacto na saúde: Variações genéticas nessas vias têm sido associadas a várias condições de saúde, incluindo obesidade e diabetes tipo 2. Estudos destacam a importância desses polimorfismos na compreensão da deficiência de vitamina D e suas implicações mais amplas para doenças metabólicas [\(13,14\)](#).

3.2 Infecções

Infecções, particularmente as crônicas, podem contribuir para a resistência à vitamina D. Infecções dentárias, incluindo aquelas relacionadas a dentes tratados com canal radicular [\(15,16\)](#), têm sido implicadas na inflamação sistêmica que pode alterar o metabolismo da vitamina D. Além disso, infecções como tuberculose e infecções virais crônicas podem interferir na função do VDR e na regulação imunológica, exacerbando a resistência à vitamina D [\(1,17-23\)](#).

3.3 Condições Fisiológicas

A obesidade é um fator bem conhecido que contribui para a resistência à vitamina D. Em indivíduos obesos, a vitamina D é sequestrada no tecido adiposo, reduzindo sua biodisponibilidade. Isso leva a níveis circulantes mais baixos de vitamina D e a uma necessidade maior de suplementação [\(24-26\)](#).

3.4 Medicamentos prescritos

Vários medicamentos prescritos podem contribuir para a resistência à vitamina D, aumentando o metabolismo da vitamina D ou interferindo em sua absorção.

- Medicamentos antiepilépticos (AEDs)
 - Fenitoína: Este medicamento é conhecido por induzir enzimas do citocromo P450, que aceleram a degradação da vitamina D, levando a níveis mais baixos no corpo [\(27,28\)](#).
 - Carbamazepina: Semelhante à fenitoína, a carbamazepina aumenta o metabolismo hepático da vitamina D, resultando em deficiências ao longo do tempo [\(27-29\)](#).
 - Fenobarbital: Este medicamento também induz o metabolismo da vitamina D, contribuindo para sua deficiência [\(28,30\)](#).
- Tratamentos de câncer

- Tamoxifeno: Usado no tratamento do câncer de mama, o tamoxifeno tem sido associado à diminuição dos níveis de vitamina D [\(29\)](#) .
- Ciclofosfamida e taxanos (por exemplo, paclitaxel): esses agentes quimioterápicos também podem interromper o metabolismo da vitamina D, embora os mecanismos exatos sejam menos bem definidos [\(27\)](#) .
- Medicamentos cardiovasculares
 - Bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo, verapamil, diltiazem): esses medicamentos podem inibir a conversão dos precursores da vitamina D, levando a níveis séricos mais baixos de vitamina D [\(27\)](#) .
 - Inibidores da ECA: Alguns estudos sugerem que esses medicamentos podem estar associados a níveis mais baixos de vitamina D, embora a relação possa ser influenciada por condições de saúde subjacentes [\(27\)](#) .
- Outros medicamentos
 - Antibióticos: Certos antibióticos, particularmente a rifampicina, podem induzir enzimas hepáticas que metabolizam a vitamina D mais rapidamente [\(29,30\)](#) .
 - Sequestrantes de ácidos biliares (por exemplo, colestiramina): podem interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis, incluindo vitamina D [\(28\)](#) .
 - Orlistate: Este medicamento para perda de peso pode reduzir a absorção de gorduras alimentares, o que também pode afetar a absorção de vitamina D [\(28\)](#) .
 - Esteroides: Corticosteroides como a prednisona podem levar à diminuição do metabolismo e da absorção da vitamina D, contribuindo para deficiências [\(29\)](#) .

3.5 Fatores de estilo de vida

Vários fatores de estilo de vida influenciam o metabolismo da vitamina D e podem contribuir para a deficiência e resistência à vitamina D:

- **Dieta rica em carboidratos:** dietas ricas em carboidratos podem influenciar negativamente o status da vitamina D e contribuir para a resistência à vitamina D, particularmente em populações específicas, como mulheres grávidas. Pesquisas indicam que uma ingestão maior de carboidratos (≥ 300 g/dia) está significativamente correlacionada com níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), que é um marcador-chave para o status da vitamina D [\(31\)](#) . Um estudo envolvendo mulheres grávidas encontrou uma correlação negativa significativa entre a ingestão de carboidratos e os níveis de 25(OH)D, destacando o impacto potencial do alto consumo de carboidratos no status da vitamina D [\(31\)](#) . Outras pesquisas indicam que dietas com baixo teor de carboidratos estão associadas a níveis mais altos de 25(OH)D, sugerindo que reduzir a ingestão de carboidratos pode ser benéfico para melhorar o status da vitamina D [\(32,33\)](#) .
 - Mecanismos de Interação
 1. Composição Corporal e Sequestro de Gordura: O aumento da ingestão de carboidratos pode levar a uma maior composição de gordura corporal, o que pode diluir os níveis de vitamina D no corpo. O tecido adiposo pode sequestrar vitamina D, reduzindo sua biodisponibilidade e potencialmente prejudicando seu metabolismo no fígado [\(31,32\)](#) .
 2. Resistência à insulina: Dietas ricas em carboidratos podem promover resistência à insulina, que tem sido associada a vários distúrbios metabólicos. A resistência à insulina em si pode afetar o metabolismo da vitamina D, levando a níveis alterados de suas formas ativas no corpo [\(34\)](#) .
 3. Composição Dietética: Estudos sugerem que dietas com baixo teor de carboidratos, como dietas cetogênicas ou dietas com baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura (LCHF), podem melhorar o status da vitamina D. Essas dietas geralmente incluem maiores quantidades de alimentos ricos em vitamina D, o que pode contribuir para melhores níveis

gerais de vitamina D em comparação com dietas ricas em carboidratos [\(32,33\)](#).

- **Toxinas:** Toxinas ambientais também podem prejudicar a função de enzimas envolvidas na ativação da vitamina D.
 - Poluição do ar e exposição química: Um artigo de revisão discute como a poluição do ar, produtos químicos ambientais e tabagismo podem desencadear deficiência de vitamina D. Os autores sugerem mecanismos potenciais pelos quais esses fatores podem afetar o metabolismo da vitamina D, incluindo a interrupção da síntese de vitamina D na pele e alterações no metabolismo do fígado [\(35\)](#).
 - Impacto de fatores nutricionais e ambientais: Um estudo destacou a prevalência de deficiência de vitamina D entre uma população na Arábia Saudita, relacionando-a a vários fatores, incluindo ingestão alimentar e influências ambientais. As descobertas sugerem que, mesmo em regiões ensolaradas, fatores como obesidade e exposição limitada ao sol podem exacerbar a insuficiência de vitamina D [\(36\)](#).
 - Substâncias químicas disruptoras endócrinas (EDCs): substâncias como bisfenol A (BPA) e ftalatos, comumente encontradas em plásticos, podem perturbar funções endócrinas, incluindo aquelas relacionadas à vitamina D. Um estudo analisou a relação entre os níveis urinários de metabólitos de ftalato e bisfenol A com os níveis de vitamina D em adultos dos EUA. Os EDCs podem alterar a expressão de enzimas responsáveis pelo metabolismo da vitamina D, levando à redução da eficácia da vitamina D no corpo. Essas descobertas sugerem que concentrações mais altas dessas substâncias se correlacionam com níveis mais baixos de vitamina D, indicando que toxinas alimentares podem desempenhar um papel na resistência à vitamina D [\(35\)](#).
- **Alimentos ultraprocessados (AUP):** Estudos recentes indicaram uma relação preocupante entre o consumo de alimentos ultraprocessados (AUP) e a deficiência de vitamina D.
 - Impacto nos níveis de vitamina D:
 1. Associação com Deficiência: Um estudo transversal conduzido no Brasil descobriu que o alto consumo de UPFs foi significativamente associado a um risco aumentado de deficiência de vitamina D. Indivíduos que consumiram mais UPFs tiveram uma probabilidade 2,05 vezes maior de serem deficientes em vitamina D em comparação com aqueles com níveis de ingestão mais baixos. Isso sugere que os UPFs podem impactar negativamente as concentrações séricas de vitamina D, contribuindo para deficiências na população estudada [\(37\)](#).
 2. Conteúdo de micronutrientes: Outro estudo destacou que dietas ricas em UPFs estavam inversamente relacionadas à ingestão de vários micronutrientes, incluindo vitamina D. Foi observado que o conteúdo de micronutrientes em dietas ricas em UPFs era significativamente menor do que naquelas baseadas em alimentos naturais ou minimamente processados. Especificamente, o estudo observou que quanto maior a proporção de UPFs na dieta, menores os níveis de vitamina D e outros nutrientes essenciais [\(38\)](#).
 3. Implicações nutricionais mais amplas: Os efeitos prejudiciais dos UPFs vão além da vitamina D, pois foram associados à ingestão inadequada de vários micronutrientes essenciais para a saúde. Essa tendência representa preocupações significativas de saúde pública, particularmente em populações onde o consumo de UPF está aumentando rapidamente [\(39,40\)](#).

- **Excesso de Óleos de Sementes (PUFA Ômega-6 Dietético):** A alta ingestão alimentar de ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 (PUFAs) (encontrados principalmente em óleos de sementes) tem sido associada à resistência à vitamina D, principalmente devido ao metabolismo competitivo dos ácidos graxos ômega-6 e ômega-3. Os PUFAs ômega-6 e ômega-3 são metabolizados pelas mesmas enzimas, o que pode levar a um desequilíbrio quando a ingestão de ômega-6 é excessivamente alta em comparação à ingestão de ômega-3. Esse desequilíbrio pode exacerbar processos inflamatórios e potencialmente interferir na capacidade do corpo de utilizar a vitamina D de forma eficaz. As evidências sugerem que altas quantidades de PUFAs ômega-6 dietéticos podem contribuir para a resistência à vitamina D por meio de mecanismos que envolvem inflamação e desregulação metabólica. Uma ingestão equilibrada de ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 é crucial para manter a saúde ideal e garantir o metabolismo eficaz da vitamina D.
 - Os PUFAs ômega-6, particularmente aqueles derivados do ácido linoleico, tendem a promover inflamação. A inflamação crônica pode alterar as vias metabólicas, potencialmente levando à resistência à vitamina D ao afetar a expressão dos receptores de vitamina D ou as enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina D [\(41,42\)](#).
 - Desequilíbrio nutricional: A dieta moderna típica exibe uma alta proporção de ômega-6 para ômega-3, geralmente variando de 20:1 a 50:1, o que é significativamente maior do que a proporção recomendada de 4:1 a 5:1. Essa ingestão excessiva de ácidos graxos ômega-6 pode levar a uma superprodução de eicosanoides pró-inflamatórios, o que pode contribuir ainda mais para a desregulação metabólica e a resistência à vitamina D [\(41,42\)](#).
 - Fatores genéticos: Variantes em genes responsáveis pela dessaturação de ácidos graxos (como o cluster de genes FADS) podem influenciar como os indivíduos metabolizam esses ácidos graxos, potencialmente levando a respostas variadas à ingestão dietética de ômega-6 e ômega-3. Essas diferenças genéticas podem afetar a síntese de eicosanoides e, conseqüentemente, a resposta inflamatória, que está ligada ao metabolismo da vitamina D [\(42,43\)](#).
- **Sol e Exercícios:** A exposição adequada ao sol é crucial para a síntese endógena de vitamina D. No entanto, os estilos de vida modernos frequentemente limitam a exposição ao sol, contribuindo para a deficiência e resistência. Foi demonstrado que exercícios regulares melhoram o status da vitamina D ao aumentar o metabolismo e reduzir a inflamação.
 - A falta de exercício pode contribuir para a resistência à vitamina D, principalmente por meio de seu impacto na massa muscular e no metabolismo da vitamina D. Pesquisas indicam que a atividade física regular, particularmente o treinamento de resistência, pode melhorar o status da vitamina D aumentando a expressão dos receptores de vitamina D (VDRs) no tecido muscular e promovendo a liberação de vitamina D das células musculares para a circulação [\(44,45\)](#).
 - Mecanismos de resistência à vitamina D
 1. Massa muscular e armazenamento de vitamina D: o exercício de resistência está associado ao aumento da massa muscular, que pode servir como um reservatório de vitamina D. Esse tecido muscular pode ligar e armazenar vitamina D, levando potencialmente à redução dos níveis séricos de 25(OH)D (a principal forma circulante de vitamina D) se não for suplementado adequadamente [\(44\)](#).
 2. Alterações induzidas por exercícios: Foi demonstrado que períodos agudos de exercícios aumentam temporariamente os níveis séricos de 25(OH)D, indicando que a atividade física pode melhorar o metabolismo da vitamina D. Por exemplo, estudos demonstraram que mesmo uma única sessão de

- exercícios pode elevar as concentrações de vitamina D logo após a atividade [\(45,46\)](#) .
3. Receptores de vitamina D: Exercícios regulares podem regular positivamente a expressão de VDR nos músculos, aumentando a capacidade do corpo de utilizar a vitamina D de forma eficaz. Isso é crucial porque a vitamina D desempenha um papel significativo na função muscular e no desempenho físico geral [\(46,47\)](#) .
 4. Fatores sazonais e ambientais: Os benefícios do exercício no estado da vitamina D também podem ser influenciados por variações sazonais na exposição à luz solar, que é a principal fonte de vitamina D. Indivíduos mais sedentários podem perder a síntese natural de vitamina D que ocorre com a atividade física ao ar livre [\(44,46\)](#) .
- **Sono:** A má qualidade do sono pode interromper o ritmo circadiano, o que por sua vez afeta os níveis hormonais e o metabolismo da vitamina D. O sono adequado é essencial para manter os níveis ideais de vitamina D e reduzir a resistência.
 - O sono ruim tem sido associado à resistência à vitamina D, com evidências emergentes sugerindo que a deficiência de vitamina D (VDD) pode exacerbar distúrbios do sono e má qualidade do sono. A interação entre sono ruim e resistência à vitamina D destaca a importância de manter níveis adequados de vitamina D para uma saúde de sono ideal. Embora haja evidências promissoras que ligam a VDD aos distúrbios do sono, mais estudos de alta qualidade são necessários para estabelecer relações causais e esclarecer os mecanismos envolvidos
 - Relação entre vitamina D e sono
 1. Evidência epidemiológica: Estudos indicam que indivíduos com VDD apresentam risco significativamente maior de apresentar distúrbios do sono. Uma meta-análise envolvendo 9.397 participantes descobriu que aqueles com baixos níveis séricos de vitamina D tinham maiores chances de má qualidade do sono, curta duração do sono e sonolência diurna excessiva. Especificamente, participantes com níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL tinham um risco 1,5 vezes maior de distúrbios do sono [\(48,49\)](#) .
 2. Mecanismos biológicos: A associação entre vitamina D e regulação do sono é biologicamente plausível. Os receptores de vitamina D estão presentes no cérebro, e a vitamina D pode influenciar o sono por meio de seu papel na regulação do sistema serotoninérgico, que é crucial para os ciclos de sono-vigília [\(50,51\)](#) .
 3. Estudos Intervencionais: Alguns estudos intervencionais sugeriram que a suplementação de vitamina D pode melhorar a qualidade do sono. Por exemplo, um ensaio clínico randomizado e controlado relatou que a suplementação de vitamina D em veteranos aumentou a duração do sono. No entanto, os resultados foram inconsistentes em diferentes estudos, com alguns não mostrando nenhuma melhora significativa no sono com a suplementação de vitamina D [\(49,52\)](#) .
 - Implicações do sono ruim nos níveis de vitamina D
 1. O sono ruim também pode afetar o metabolismo da vitamina D e sua eficácia no corpo. A privação crônica do sono pode levar a alterações nos processos metabólicos, incluindo aqueles envolvidos na síntese e utilização da vitamina D, contribuindo potencialmente para um ciclo de deficiência e resistência [\(48,51\)](#) .

3.6 Insuficiência/Deficiência de Outras Vitaminas e Micronutrientes

O metabolismo da vitamina D está intimamente ligado a outros micronutrientes, e deficiências destes podem agravar a resistência à vitamina D:

- **Deficiências Nutricionais:** Um estudo examinou a correlação entre a ingestão alimentar de vitamina D e cálcio e a prevalência de deficiência de vitamina D. Ele enfatizou que fontes alimentares inadequadas, agravadas por toxinas ambientais, podem levar a problemas de saúde significativos relacionados ao metabolismo da vitamina D [\(36\)](#).
- **Vitamina C:** Pesquisas indicam que a deficiência de vitamina C pode prejudicar os efeitos imunomoduladores da vitamina D. A vitamina C pode potencializar os efeitos da vitamina D, particularmente na melhoria da saúde metabólica e da função imunológica.
 1. Saúde Metabólica: Um estudo descobriu que tanto a suplementação de vitamina C quanto a de vitamina D3 melhoraram os parâmetros metabólicos em camundongos obesos, sugerindo um efeito sinérgico na saúde metabólica. A combinação dessas vitaminas alterou significativamente a microbiota intestinal, aumentando sua diversidade e saúde geral, o que é crucial para a regulação metabólica [\(53\)](#).
 2. Função imunológica: A vitamina C é conhecida por seu papel no suporte imunológico, e sua suplementação tem sido associada a respostas imunológicas melhoradas. Por exemplo, a vitamina C pode melhorar a função dos neutrófilos e outras células imunológicas, auxiliando potencialmente na resposta do corpo a infecções. Essa propriedade de reforço imunológico pode complementar os efeitos da vitamina D, que também desempenha um papel vital na regulação imunológica [\(54-56\)](#).
 3. Implicações clínicas: A suplementação combinada de vitamina C e vitamina D foi sugerida para melhorar os resultados em indivíduos com síndrome metabólica, destacando seus benefícios potenciais em cenários clínicos. A vitamina C pode ajudar a mitigar parte da resistência associada à deficiência de vitamina D, melhorando assim os resultados gerais de saúde [\(53,57\)](#).
- **Vitamina B:** As vitaminas B influenciam a atividade da vitamina D. Pesquisas indicam que a vitamina B pode desempenhar um papel benéfico na melhora da resistência à vitamina D, particularmente em relação à saúde óssea e às funções metabólicas. A interação entre a vitamina B e a vitamina D parece aumentar a eficácia da vitamina D, particularmente em contextos como saúde óssea e função cognitiva. Embora a vitamina D seja crucial para a absorção de cálcio e saúde óssea, a presença de vitaminas B pode ajudar a otimizar suas vias metabólicas e efeitos fisiológicos.
 - Interação entre vitaminas B e D
 - Efeitos da suplementação: Um estudo mostrou que a suplementação com vitamina D3 e vitaminas do complexo B diminuiu significativamente a renovação óssea em idosos. Especificamente, a combinação dessas vitaminas melhorou os níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D e reduziu os níveis de hormônio da paratireoide, que são essenciais para o metabolismo ósseo [\(58\)](#).
 - Correlação Positiva: Outro estudo destacou uma associação positiva entre os níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D e folato e vitamina B12 em adolescentes. Isso sugere que níveis adequados de vitaminas B podem dar suporte ao metabolismo e à eficácia da vitamina D [\(59,60\)](#).
 - Benefícios cognitivos e de memória: A pesquisa também indica que a vitamina B12 e o folato podem ajudar a reverter deficiências cognitivas associadas à deficiência de vitamina D. Isso ressalta o potencial das vitaminas B para aumentar a eficácia geral da vitamina D em vários processos fisiológicos, incluindo funções cognitivas [\(61\)](#).

- **A vitamina K2** atua sinergicamente com a vitamina D para regular a deposição de cálcio, e sua deficiência pode prejudicar a eficácia da vitamina D.
 - A vitamina K2 aumenta a eficácia da vitamina D: Pesquisas recentes indicam que a vitamina K2 pode aumentar a eficácia da vitamina D, particularmente na melhora da resistência à vitamina D e dos resultados gerais de saúde relacionados à saúde óssea e cardiovascular. A interação entre as vitaminas D e K2 sugere que sua suplementação combinada pode não apenas melhorar a saúde óssea e a sensibilidade à insulina, mas também melhorar a saúde cardiovascular e a função imunológica. Essa relação sinérgica ressalta a importância de considerar ambas as vitaminas juntas em estratégias alimentares e de suplementação, particularmente para indivíduos em risco de deficiências ou problemas de saúde relacionados.
 - Efeitos sinérgicos das vitaminas D e K2
 - Saúde óssea: A vitamina D é crucial para a absorção de cálcio, enquanto a vitamina K2 direciona o cálcio para os ossos e ajuda a prevenir sua deposição nas artérias. Estudos demonstraram que a suplementação combinada de vitaminas D3 e K2 pode levar a melhorias significativas na densidade mineral óssea (DMO) e a um risco reduzido de osteoporose. Acredita-se que esse efeito sinérgico seja devido ao papel da vitamina K2 na ativação de proteínas essenciais para a formação e mineralização óssea, como a osteocalcina, que requer vitamina K para sua ativação [\(62-64\)](#).
 - Sensibilidade à Insulina: A suplementação com vitamina K2 tem sido associada à melhora da sensibilidade à insulina, particularmente em indivíduos com diabetes tipo 2. Pesquisas indicam que a vitamina K2 pode reduzir a resistência à insulina, como evidenciado pela diminuição dos valores de HOMA-IR em pacientes recebendo suplementação de vitamina K2. Isso sugere que a vitamina K2 pode desempenhar um papel no aumento dos efeitos metabólicos da vitamina D, melhorando assim o metabolismo da glicose e potencialmente reduzindo o risco de complicações relacionadas ao diabetes [\(65\)](#).
 - Saúde cardiovascular: A combinação de vitaminas D e K2 também pode beneficiar a saúde cardiovascular ao prevenir a calcificação arterial. A vitamina K2 ativa a proteína GLA da matriz (MGP), que inibe a calcificação das artérias. Esse efeito protetor é particularmente importante, pois a vitamina D sozinha pode não fornecer o mesmo nível de proteção contra a calcificação arterial [\(63,64\)](#).
 - Função imunológica: Ambas as vitaminas estão implicadas no suporte à função imunológica. A vitamina D melhora a resposta imunológica, enquanto a vitamina K2 demonstrou modular a inflamação. Juntas, elas podem ajudar a melhorar as respostas imunológicas e reduzir o risco de doenças inflamatórias [\(63,66\)](#).
- **O magnésio** desempenha um papel crucial na ativação da vitamina D. É um cofator para as enzimas que convertem a vitamina D em sua forma ativa, o calcitriol. Baixos níveis de magnésio podem prejudicar o metabolismo da vitamina D, levando à redução da eficácia da suplementação de vitamina D e potencialmente contribuindo para a resistência à vitamina D [\(67,68\)](#).
- **O zinco** é outro micronutriente essencial que dá suporte ao sistema imunológico e pode influenciar o metabolismo da vitamina D. Ele está envolvido na atividade dos receptores de vitamina D (VDRs), que são necessários para as ações biológicas da vitamina D. Níveis adequados de zinco podem aumentar a resposta do corpo à vitamina D, potencialmente melhorando sua eficácia na promoção da saúde [\(68,69\)](#).

- **O selênio** tem propriedades antioxidantes e pode desempenhar um papel no aumento da resposta imunológica. Alguns estudos sugerem que o selênio pode influenciar o metabolismo da vitamina D e a atividade do receptor, embora mais pesquisas sejam necessárias para esclarecer essa relação [\(69\)](#).
- **O cálcio** está intimamente ligado à vitamina D, pois é essencial para a absorção de cálcio no intestino, que é uma das funções primárias da vitamina D. Níveis adequados de cálcio podem dar suporte à eficácia geral da vitamina D, particularmente na manutenção da saúde óssea e na prevenção de condições como a osteoporose [\(67,69\)](#).

4. Influências hormonais na resistência à vitamina D

4.1 Melatonina:

Foi demonstrado que a melatonina, o hormônio responsável pela regulação dos ciclos de sono-vigília, interage com o metabolismo da vitamina D. Níveis adequados de melatonina podem aumentar a expressão do receptor de vitamina D, reduzindo assim a resistência. A produção interrompida de melatonina, geralmente devido ao sono ruim, pode impactar negativamente o metabolismo da vitamina D.

- Insuficiência de melatonina e resistência à vitamina D: Há evidências crescentes de que a insuficiência de melatonina pode contribuir para a resistência à vitamina D. A insuficiência de melatonina, frequentemente causada por fatores como superexposição à luz artificial à noite, pode contribuir para a resistência à vitamina D ao interromper o funcionamento normal do receptor de vitamina D e das vias de sinalização. Garantir a produção adequada de melatonina ao manter ciclos adequados de luz/escuridão pode ser importante para otimizar o status e a função da vitamina D.
- A melatonina e a vitamina D têm muitas similaridades - ambas são hormônios que afetam múltiplos sistemas por meio de funções imunomoduladoras e anti-inflamatórias. A melatonina é frequentemente chamada de "hormônio da escuridão", já que sua produção é estimulada pela escuridão e suprimida pela exposição à luz [\(70\)](#).
- Os níveis de melatonina são inversamente relacionados à gravidade da esclerose múltipla e suas recaídas. A deficiência de vitamina D também está associada a um risco aumentado de EM. Tanto a melatonina quanto a vitamina D desempenham um papel crítico na integridade da barreira hematoencefálica [\(71\)](#).
- Um estudo descobriu que corrigir a insuficiência de vitamina D pode afetar positivamente os níveis de melatonina e contribuir para o tratamento de distúrbios do sono relacionados à deficiência de melatonina. Houve uma correlação positiva moderada entre os níveis de melatonina e vitamina D [\(72\)](#).
- A vitamina D atua na síntese de melatonina por meio de receptores centrais encontrados em áreas do cérebro que regulam o sono. Um relato de caso descobriu que o tratamento combinado de vitamina D com melatonina ajudou a melhorar os sintomas de insônia crônica [\(73\)](#).
- A melatonina pode se ligar ao receptor de vitamina D, resultando em um aumento dos efeitos de sinalização da vitamina D e atividades celulares subsequentes [\(74-76\)](#). Isso sugere que pode haver interferência entre os dois hormônios.

4.2 Eixo HPA

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) regula a resposta do corpo ao estresse, e o estresse crônico pode levar à desregulação desse eixo. O cortisol, o principal hormônio do estresse, pode inibir o metabolismo da vitamina D e reduzir a expressão de VDRs, contribuindo para a resistência.

- Insuficiência adrenal contribuindo para a resistência à vitamina D: A insuficiência adrenal e a resistência à vitamina D parecem estar interconectadas, com evidências sugerindo que a disfunção adrenal pode influenciar o metabolismo e a ação da vitamina D no corpo.

A insuficiência adrenal pode contribuir para a resistência à vitamina D por meio de interações complexas envolvendo regulação hormonal e resposta imune.

- Relação entre insuficiência adrenal e vitamina D
 - Papel da vitamina D na função adrenal: A vitamina D é essencial para várias funções corporais, incluindo resposta imune e regulação hormonal. Estudos indicam que a deficiência de vitamina D pode exacerbar a insuficiência adrenal, particularmente em cenários de doenças críticas, onde ambas as condições podem impactar negativamente os sistemas cardiovascular e imunológico [\(77,78\)](#).
 - Mecanismos de Resistência: Os mecanismos subjacentes à resistência à vitamina D no contexto da insuficiência adrenal não são totalmente compreendidos. No entanto, há a hipótese de que baixos níveis de vitamina D podem prejudicar a produção de hormônios adrenais, particularmente o cortisol, que é crucial para a resposta ao estresse e funções metabólicas. Algumas pesquisas sugerem que a vitamina D pode modular a resposta adrenal ao estresse, influenciando potencialmente a síntese e secreção de cortisol [\(79,80\)](#).
 - Observações clínicas: Em pacientes com condições como a doença de Addison, que é caracterizada por insuficiência adrenal, os níveis de vitamina D tendem a ser mais baixos. Essa deficiência pode contribuir para os sintomas e complicações da doença, sugerindo um papel terapêutico potencial para a suplementação de vitamina D no tratamento da insuficiência adrenal [\(77,81\)](#).
 - Resultados da pesquisa: Uma revisão sistemática destacou que a deficiência de vitamina D está associada a vários distúrbios adrenais, e a subexpressão dos receptores de vitamina D (VDR) nos tecidos adrenais pode contribuir para a resistência observada nesses pacientes. Além disso, os efeitos imunomoduladores da vitamina D podem desempenhar um papel protetor em doenças adrenais autoimunes, complicando ainda mais a relação entre esses dois fatores [\(77,78\)](#).

4.3 Tireoide

O status do hormônio tireoidiano influencia significativamente o metabolismo e a sensibilidade da vitamina D, contribuindo para a resistência à vitamina D. Essa relação é complexa e multifacetada, envolvendo mecanismos centrais e periféricos.

- **Interação entre hormônios da tireoide e vitamina D:** o hipotireoidismo tem sido associado à deficiência de vitamina D, e essa relação pode contribuir para a resistência à vitamina D em indivíduos afetados.
 - O hipotireoidismo, caracterizado pela produção insuficiente de hormônios tireoidianos, pode levar a vários desequilíbrios metabólicos, incluindo alterações no metabolismo da vitamina D. Estudos têm mostrado que indivíduos com hipotireoidismo, particularmente formas autoimunes como a tireoidite de Hashimoto, frequentemente apresentam níveis mais baixos de vitamina D. Por exemplo, uma porcentagem significativa de pacientes com hipotireoidismo manifesto ou subclínico apresentaram deficiência de vitamina D, destacando uma forte correlação entre essas condições [\(82,83\)](#).
 - Mecanismos de resistência à vitamina D: O papel da vitamina D na função da tireoide é complexo. Sabe-se que ela modula a secreção do hormônio tireoidiano e pode influenciar a resposta da tireoide aos hormônios estimulantes. Os receptores de vitamina D (VDR) e os receptores do hormônio estimulante da tireoide (TSH) compartilham similaridades estruturais, sugerindo que a vitamina D pode afetar diretamente a secreção de TSH e a produção do hormônio

tireoidiano. No entanto, em pacientes hipotireoidianos, a eficácia da vitamina D pode ser comprometida, levando a um estado de resistência em que as respostas fisiológicas esperadas à suplementação de vitamina D são diminuídas [\(84,85\)](#).

- Implicações para o tratamento: Pesquisas indicam que a suplementação de vitamina D pode melhorar os níveis séricos de vitamina D e pode ajudar a reduzir o TSH em pacientes hipotireoidianos. No entanto, a extensão de sua eficácia pode variar, e alguns indivíduos podem não responder adequadamente à suplementação devido a mecanismos de resistência subjacentes [\(84,86\)](#). Isso sugere que monitorar os níveis de vitamina D e considerar a suplementação pode ser benéfico, especialmente para aqueles com hipotireoidismo, mas a resposta pode não ser uniforme em todos os pacientes [\(87,88\)](#).
- **Resistência ao Hormônio Tireoidiano:** Estudos recentes indicam que a resistência ao hormônio tireoidiano pode estar associada ao metabolismo alterado da vitamina D. Níveis altos e baixos de vitamina D demonstraram afetar a sensibilidade do mecanismo de feedback do hormônio tireoidiano, indicado por mudanças no índice de quartil de feedback da tireoide (TFQI) e outras métricas relacionadas. Essas descobertas sugerem que os níveis de vitamina D estão intimamente associados à capacidade da tireoide de responder efetivamente ao hormônio estimulante da tireoide (TSH) [\(89,90\)](#).
 - Mecanismos de interação: A vitamina D parece exercer um efeito direto na função da tireoide ao se ligar aos receptores de vitamina D (VDR) nas células da tireoide. Essa ligação pode inibir a atividade do receptor de TSH, reduzindo assim a estimulação da produção do hormônio tireoidiano. Além disso, a vitamina D está envolvida na regulação das enzimas deiodinase, que são cruciais para converter a tiroxina (T4) na triiodotironina (T3) mais ativa. Essa conversão é essencial para manter os níveis e a função normais do hormônio tireoidiano [\(85,89,91\)](#).
 - Deficiência de vitamina D e disfunção da tireoide**: Há uma associação notável entre deficiência de vitamina D e vários distúrbios da tireoide, particularmente hipotireoidismo. Estudos demonstraram que indivíduos com hipotireoidismo frequentemente apresentam níveis séricos significativamente mais baixos de 25-hidroxivitamina D em comparação com controles saudáveis. Essa deficiência pode exacerbar a disfunção da tireoide, levando a um ciclo de piora do estado da vitamina D e resistência ao hormônio tireoidiano [\(85,90,92\)](#).
 - Implicações clínicas: Entender a interação entre hormônios da tireoide e vitamina D é crucial para o gerenciamento de condições como doenças autoimunes da tireoide e hipotireoidismo. Níveis adequados de vitamina D podem aumentar a sensibilidade do hormônio da tireoide e melhorar a função geral da tireoide. Por outro lado, a suplementação de vitamina D em indivíduos deficientes pode levar a níveis e sensibilidade do hormônio da tireoide melhorados, embora os mecanismos exatos exijam investigação adicional [\(84,90,91\)](#).

4.4 Hormônios Sexuais

- **Desequilíbrio de estrogênio contribui para a resistência à vitamina D:** O desequilíbrio de estrogênio pode influenciar significativamente a resistência à vitamina D, com ambos os hormônios interagindo de maneiras complexas que afetam a saúde geral, particularmente em mulheres. O desequilíbrio de estrogênio pode contribuir para a resistência à vitamina D por meio de seus efeitos regulatórios no metabolismo da vitamina D e na expressão do receptor. Abordar a deficiência de vitamina D e manter o equilíbrio hormonal é crucial para a saúde geral, particularmente em mulheres que sofrem de distúrbios hormonais. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente essas interações e suas implicações para estratégias de tratamento.
 - **Papel do estrogênio no metabolismo da vitamina D:** A vitamina D é essencial para a síntese do estrogênio, pois regula enzimas envolvidas na produção de

estrogênio, como a aromatase. Esta enzima converte andrógenos em estrogênios, influenciando assim os níveis de estrogênio no corpo. Estudos demonstraram que a deficiência de vitamina D pode levar à diminuição da atividade da aromatase, resultando em níveis mais baixos de estrogênio, o que pode contribuir para desequilíbrios hormonais [\(93-95\)](#).

- **Vitamina D e Regulação Hormonal:** Por outro lado, a vitamina D também desempenha um papel crucial na manutenção do equilíbrio hormonal. Foi descoberto que a deficiência de vitamina D é comum entre mulheres com condições como a síndrome do ovário policístico (SOP), que é caracterizada por hiperandrogenismo e ciclos menstruais irregulares. Nesses casos, a suplementação de vitamina D demonstrou melhorar a fertilidade e regular os ciclos menstruais influenciando positivamente os níveis de estrogênio [\(94,95\)](#).
- **Consequências do Desequilíbrio de Estrogênio:** Um desequilíbrio nos níveis de estrogênio pode levar a vários problemas de saúde, incluindo irregularidades menstruais, infertilidade e aumento do risco de síndrome metabólica. Mulheres com baixos níveis de vitamina D frequentemente apresentam níveis mais altos de andrógenos, o que pode exacerbar distúrbios relacionados ao estrogênio [\(94,96\)](#).
- **Resistência à vitamina D:** A resistência à vitamina D pode ocorrer na presença de desequilíbrios hormonais, particularmente quando os níveis de estrogênio são interrompidos. Essa resistência pode se manifestar como respostas biológicas insuficientes à vitamina D, apesar dos níveis adequados da vitamina na corrente sanguínea. Pesquisas indicam que o estrogênio influencia a expressão dos receptores de vitamina D, que são críticos para a ação do hormônio no corpo. Portanto, um desequilíbrio no estrogênio pode prejudicar a eficácia da vitamina D, levando à resistência [\(94,97\)](#).
- **Desequilíbrio de progesterona contribuindo para a resistência à vitamina D:** O desequilíbrio de progesterona e a resistência à vitamina D são problemas interconectados que podem impactar significativamente a saúde reprodutiva das mulheres. O desequilíbrio de progesterona pode contribuir para a resistência à vitamina D, e abordar a deficiência de vitamina D pode ser benéfico para restaurar o equilíbrio hormonal e melhorar os resultados da saúde reprodutiva. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer os mecanismos envolvidos e estabelecer protocolos de tratamento eficazes para mulheres que enfrentam esses problemas. Pesquisas indicam que a vitamina D desempenha um papel crucial na síntese e regulação dos hormônios reprodutivos, incluindo a progesterona.
 - **Interação entre progesterona e vitamina D:** Estudos demonstraram que a deficiência de vitamina D pode levar a desequilíbrios hormonais, o que pode agravar condições como a síndrome do ovário policístico (SOP). Mulheres com SOP frequentemente apresentam baixos níveis de vitamina D, o que está associado ao aumento da resistência à insulina e à desregulação hormonal, incluindo níveis elevados de andrógenos e síntese de progesterona interrompida [\(94,98\)](#).
 - **Foi descoberto que a vitamina D aumenta a síntese de progesterona** nas células ovarianas. No entanto, a correlação direta entre os níveis séricos de vitamina D e a produção de progesterona permanece obscura, pois os níveis de progesterona dependem principalmente da função do corpo lúteo durante o ciclo menstrual [\(97,98\)](#).
 - **Implicações para a saúde reprodutiva:** Níveis baixos de vitamina D têm sido associados a vários problemas reprodutivos, incluindo infertilidade e ciclos menstruais irregulares. Níveis adequados de vitamina D estão associados a melhores resultados de fertilidade, como embriões de maior qualidade em

pacientes de fertilização in vitro (FIV) e maiores chances de implantação e gravidez [\(98\)](#).

- **Proporção desequilibrada de progesterona/estrogênio e resistência à vitamina D:** uma proporção desequilibrada de progesterona e estrogênio, caracterizada pela resistência à progesterona e dominância do estrogênio, pode contribuir para a resistência à vitamina D por meio de alterações epigenéticas, mutações genéticas e interrupção dos complexos mecanismos regulatórios entre a vitamina D e o estrogênio.
 - **Resistência à progesterona no endométrio:** A resistência à progesterona, caracterizada pela falta de resposta endometrial à progesterona, leva à desregulação das redes de genes epiteliais e estromais no endométrio. Esse desequilíbrio entre as ações da progesterona e do estrogênio de um ciclo menstrual para outro induz mudanças anormais no endométrio, contribuindo potencialmente para o desenvolvimento de distúrbios endometriais como endometriose, adeniose, SOP e hiperplasia endometrial [\(99\)](#).
 - **Alterações epigenéticas:** Alterações epigenéticas, como hipermetilação, podem reduzir a expressão do receptor de progesterona (PGR) no endométrio [\(99\)](#). Isso leva à falta de resposta à progesterona e interrompe as funções normais do endométrio.
 - **Mutações genéticas:** Mutações somáticas em células epiteliais endometriais, particularmente no gene KRAS, são observadas em adeniose co-ocorrendo com endometriose [\(99\)](#). Essas mutações estão associadas à expressão de PGR regulada negativamente, contribuindo potencialmente para a resistência à progesterona.
 - **Interações entre vitamina D e estrogênio:**
 - A vitamina D regula a atividade de enzimas envolvidas na síntese de estrogênio, como a aromatase [\(95\)](#). Ao modular essas enzimas, a vitamina D influencia indiretamente os níveis de estrogênio no corpo. Os receptores de vitamina D estão presentes em vários tecidos reprodutivos e, quando ativados pela vitamina D, podem afetar a transcrição de genes que regulam a produção de hormônios, incluindo o estrogênio [\(95\)](#).
 - O estrogênio desempenha um papel crucial na regulação do ciclo menstrual, saúde reprodutiva, saúde óssea e saúde cardiovascular. Um desequilíbrio nos níveis de estrogênio pode impactar esses processos. A vitamina D, em conjunto com o estrogênio, ajuda a manter a saúde óssea [\(95\)](#).
- **Insuficiência de testosterona contribui para a resistência à vitamina D:** A insuficiência de testosterona e a resistência à vitamina D são problemas interconectados que têm atraído atenção significativa em pesquisas recentes.
 - **Deficiência de vitamina D e níveis de testosterona:** Vários estudos indicam que baixos níveis de vitamina D (especificamente 25-hidroxitamina D) se correlacionam com níveis mais baixos de testosterona em homens. Por exemplo, um estudo envolvendo homens com lesões crônicas da medula espinhal descobriu que a deficiência de vitamina D estava associada a níveis significativamente mais baixos de testosterona total e livre, sugerindo uma potencial ligação independente entre os dois hormônios [\(100\)](#).
 - **Impacto da suplementação de vitamina D:** Os efeitos da suplementação de vitamina D nos níveis de testosterona permanecem inconclusivos. Alguns ensaios clínicos randomizados não mostraram aumento significativo nos níveis de testosterona após a suplementação de vitamina D em homens com testosterona basal normal [\(101\)](#). Por outro lado, outros estudos sugerem que a suplementação de vitamina D pode ajudar a melhorar os níveis de testosterona em homens com

deficiência, particularmente em casos de obesidade, onde as deficiências de vitamina D e testosterona são prevalentes [\(102,103\)](#) .

- **Mecanismos comuns:** A relação entre vitamina D e testosterona pode ser influenciada por fatores de risco compartilhados, como obesidade e escolhas de estilo de vida. Por exemplo, o índice de massa corporal (IMC) demonstrou mediar a associação entre vitamina D e testosterona, indicando que a obesidade pode obscurecer os efeitos diretos da vitamina D na produção de testosterona [\(102\)](#) . Além disso, os receptores de vitamina D estão presentes nas células de Leydig, que são responsáveis pela produção de testosterona, sugerindo um papel potencial para a vitamina D na regulação da síntese de testosterona [\(101\)](#) .

5. Outros fatores que melhoram a resistência à vitamina D

5.1 Dieta cetogênica com baixo teor de carboidratos melhora a resistência à vitamina D

Pesquisas recentes indicam que dietas com baixo teor de carboidratos, particularmente dietas cetogênicas, podem melhorar o metabolismo e a resistência à vitamina D.

- **Efeitos das dietas com baixo teor de carboidratos na vitamina D**

- Aumento dos níveis de vitamina D: estudos demonstraram que dietas cetogênicas, que são pobres em carboidratos e ricas em gorduras, geralmente levam ao aumento dos níveis circulantes de vitamina D. Esse efeito é atribuído a vários mecanismos, incluindo alterações no metabolismo da gordura, perda de peso e alterações no ambiente hormonal que acompanha essas dietas [\(32,33\)](#) .
- Comparação com outras dietas: Um estudo comparando dietas de baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura (LCHF) com dietas tradicionais descobriu que os participantes da dieta LCHF tinham concentrações plasmáticas significativamente maiores de 25-hidroxicoлекаliferol (25(OH)D), um marcador-chave para o status da vitamina D. Especificamente, o grupo LCHF tinha uma concentração média de 34,9 ng/mL em comparação com 22,6 ng/mL naqueles que seguiam uma dieta tradicional do Leste Europeu [\(33\)](#) .
- Em um estudo com 56 adultos obesos, aqueles aos quais foi prescrita uma dieta cetogênica de muito baixas calorias (VLCKD) tiveram um aumento significativo nas concentrações séricas de 25(OH)D de $18,4 \pm 5,9$ para $29,3 \pm 6,8$ ng/mL após 12 meses, enquanto o grupo da dieta mediterrânea hipocalórica padrão não apresentou nenhuma mudança significativa [\(104\)](#) .
- Para cada quilo de perda de peso no VLCKD, os níveis de vitamina D aumentaram em 0,39 ng/mL, em comparação com apenas 0,13 ng/mL por kg perdido na dieta padrão [\(104\)](#) .
- A KD parece alterar o metabolismo da vitamina D por meio de vários mecanismos, incluindo alterações na ingestão de macronutrientes, estado de outras vitaminas lipossolúveis, perda de peso, alterações hormonais e efeitos na microbiota intestinal [\(32\)](#) .
- Mecanismos de ação: Os mecanismos potenciais pelos quais dietas com baixo teor de carboidratos melhoram o status da vitamina D incluem a produção de corpos cetônicos, que podem influenciar o metabolismo de vitaminas lipossolúveis, incluindo a vitamina D. Além disso, a perda de peso associada a essas dietas pode reduzir a massa gorda, que é inversamente relacionada aos níveis de vitamina D [\(32,33\)](#) .
 - Sensibilidade à insulina: dietas com baixo teor de carboidratos também demonstraram melhorar a sensibilidade à insulina, o que é benéfico para indivíduos com resistência à insulina. A sensibilidade à insulina melhorada

pode aumentar ainda mais o metabolismo e a utilização da vitamina D no corpo [\(34,105\)](#) .

- No entanto, alguns estudos sugeriram que a KD pode impactar negativamente a saúde óssea ao aumentar a excreção urinária de cálcio e potencialmente reduzir o conteúdo mineral ósseo, especialmente em crianças [\(106\)](#) . Mais pesquisas são necessárias sobre os efeitos de longo prazo.

5.2 O jejum intermitente melhora a resistência à vitamina D

Estudos recentes indicam que o jejum intermitente e o jejum prolongado podem melhorar os níveis de vitamina D e seu metabolismo, principalmente em indivíduos com diversos problemas de saúde.

- **Efeitos do jejum prolongado na vitamina D:** tanto o jejum intermitente quanto o prolongado têm se mostrado promissores no aumento dos níveis de vitamina D e podem servir como estratégias benéficas no controle da resistência à vitamina D e condições de saúde relacionadas.
 - Resultados do estudo: Um ensaio clínico randomizado envolvendo 52 participantes demonstrou que um regime de jejum supervisionado por médicos de 10 dias aumentou significativamente os níveis de vitamina D em comparação a uma dieta normal. O grupo de jejum (FG) mostrou um aumento notável nos níveis de vitamina D ($p = 0,003$) juntamente com melhorias nas métricas de vitalidade e qualidade de vida [\(107\)](#) .
 - Mecanismos de ação: O jejum parece estimular o metabolismo da vitamina D. Em um estudo separado, os participantes que passaram por 8 dias de jejum exibiram aumentos significativos em metabólitos específicos da vitamina D, sugerindo que o jejum pode aumentar a capacidade do corpo de utilizar a vitamina D de forma eficaz [\(108\)](#) .
 - Correlação com resultados de saúde: Os efeitos positivos do jejum nos níveis de vitamina D são particularmente relevantes no contexto da saúde metabólica. O status melhorado de vitamina D está associado a melhores resultados em condições como diabetes tipo 2, onde o jejum também pode aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir a inflamação [\(109\)](#) .
 - Implicações para a resistência à vitamina D: As descobertas sugerem que o jejum pode ser uma abordagem terapêutica potencial para tratar a resistência à vitamina D, que é frequentemente associada à obesidade e distúrbios metabólicos. Ao melhorar os níveis de vitamina D, o jejum pode ajudar a mitigar alguns dos problemas de saúde associados à deficiência de vitamina D, como disfunção imunológica e distúrbios metabólicos [\(107,109\)](#) .

5.3 Terapia de infravermelho próximo (NIR) e fotobiomodulação (PBMT)

Pesquisas recentes indicam que a terapia de infravermelho próximo (NIR) e a terapia de fotobiomodulação (PBMT) podem desempenhar um papel significativo na melhoria da resistência à vitamina D e nos benefícios gerais à saúde, por meio de mecanismos que aumentam a síntese de vitamina D e atenuam os fatores de doenças crônicas.

- Síntese de vitamina D: A exposição à luz NIR foi associada à síntese melhorada de vitamina D na pele. Estudos sugerem que a luz vermelha e NIR podem aumentar a capacidade da pele de produzir vitamina D quando exposta à luz UV, potencialmente levando a um melhor status de vitamina D em indivíduos que, de outra forma, podem ser resistentes aos seus efeitos [\(110,111\)](#) .
- Resultados de saúde: PBMT tem se mostrado promissor na melhoria de várias condições de saúde. Acredita-se que os benefícios associados à exposição à luz solar podem se estender além da produção de vitamina D para incluir outros efeitos fisiológicos mediados pela luz vermelha e NIR. Por exemplo, PBMT tem sido associado à redução do estresse oxidativo e inflamação, que são fatores críticos em doenças crônicas [\(112,113\)](#) .

- Evidências clínicas: Embora a visão tradicional tenha se concentrado na suplementação de vitamina D, evidências emergentes sugerem que os efeitos do NIR e do PBMT podem explicar os benefícios à saúde atribuídos à exposição à luz solar. Ensaios clínicos randomizados estão atualmente explorando a eficácia do PBMT no tratamento de doenças crônicas, indicando uma mudança de foco da suplementação exclusiva de vitamina D para as implicações mais amplas da terapia de luz [\(113,114\)](#).
- Saúde da pele: a PBMT também pode contribuir para a saúde da pele ao aumentar a espessura da epiderme, o que pode aumentar a capacidade da pele de sintetizar vitamina D. Esse processo sugere que indivíduos que usam PBMT podem experimentar melhor absorção de vitamina D durante a exposição subsequente aos raios UV, apoiando ainda mais a ideia de seu papel na resistência à vitamina D [\(111\)](#).

5.4 Azul de metileno e resistência à vitamina D

Pesquisas indicam que o azul de metileno pode desempenhar um papel no aumento da resistência à vitamina D, particularmente no contexto de infecções virais, como as causadas pelo citomegalovírus humano (HCMV).

- Mecanismo de ação: O azul de metileno tem sido estudado por seus efeitos em várias vias celulares. No contexto do HCMV, demonstrou-se que ele influencia a regulação transcricional do receptor de vitamina D (VDR), que é crucial para mediar os efeitos da vitamina D no corpo. Especificamente, a infecção por HCMV pode levar à desregulação do repressor transcricional Snail, que por sua vez afeta a função do VDR e contribui para a resistência à vitamina D. Isso sugere que o azul de metileno pode ajudar a neutralizar alguns dos mecanismos que levam à resistência à vitamina D durante infecções virais [\(115,116\)](#).
- Estresse oxidativo e inflamação: A vitamina D é conhecida por proteger contra o estresse oxidativo e a inflamação, que são frequentemente exacerbados durante infecções virais. As propriedades do azul de metileno como antioxidante podem potencialmente complementar os efeitos da vitamina D, melhorando assim as respostas celulares ao estresse oxidativo e à inflamação [\(116,117\)](#).
- Implicações clínicas: A combinação de azul de metileno com vitamina D pode ser explorada mais a fundo em cenários clínicos, particularmente para pacientes que sofrem de infecções que induzem resistência à vitamina D. Essa combinação pode melhorar os resultados terapêuticos ao restaurar a funcionalidade da via VDR, que é essencial para os efeitos protetores da vitamina D contra várias doenças, incluindo infecções virais [\(115,116\)](#).

5.5 Células-tronco

A administração de células-tronco em conjunto com vitamina D mostrou resultados promissores na melhoria da resistência à vitamina D, particularmente no contexto de condições metabólicas e inflamatórias, ao abordar o estresse oxidativo, melhorar a diferenciação e regular as respostas imunológicas.

- **Efeitos das células-tronco e da vitamina D**
 - Terapia combinada de células-tronco e vitamina D para diabetes: células-tronco mesenquimais (MSCs) e vitamina D mostraram efeitos promissores na melhora do diabetes quando usadas em combinação. A combinação de células-tronco e vitamina D mostra efeitos sinérgicos na melhora de vários aspectos do diabetes, incluindo diferenciação osteogênica, imunomodulação, anti-inflamação e osseointegração. Estudos em animais demonstram a eficácia dessa terapia combinada no tratamento do diabetes.
 - Efeito sinérgico na diferenciação osteogênica
 - Um estudo descobriu que a combinação de metformina e vitamina D3 acelerou a diferenciação osteogênica de MSCs derivadas do

- tecido adiposo humano de forma mais eficaz do que qualquer um dos agentes isoladamente em condições de alta glicose [\(118\)](#) .
- A vitamina D3 estimulou a proliferação, a expressão de marcadores de pluripotência e a osteogênese de MSCs da medula óssea humana, em parte por meio da sinalização SIRT1 [\(118\)](#) .
 - Efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios
 - A infusão de células-tronco mesenquimais e a suplementação de vitamina D podem ter ações imunomoduladoras que podem prolongar a preservação de células β residuais no diabetes tipo 1 [\(119\)](#) .
 - Níveis suficientes de vitamina D podem preservar células β residuais e ter efeitos imunomoduladores [\(120\)](#) .
 - A ativação do receptor de vitamina D pode desencadear a função anti-inflamatória dos genes para ajudar as células a sobreviver em condições de estresse [\(121\)](#) .
 - Osseointegração melhorada de implantes
 - O tratamento combinado com vitamina D3 e insulina promoveu a osseointegração de implantes de titânio em ratos diabéticos [\(122\)](#) .
 - Diferenciação Osteogênica: A vitamina D é conhecida por aumentar a diferenciação osteogênica de MSCs. Estudos demonstraram que a vitamina D promove a expressão de integrinas-chave envolvidas na adesão e diferenciação celular, que são cruciais para o comprometimento de MSCs com a linhagem osteoblástica. Esse efeito é vital para a regeneração óssea e pode desempenhar um papel em condições em que a resistência à vitamina D está presente [\(123,124\)](#) .
 - Regulação imunológica: A vitamina D também influencia a função das células imunológicas, o que é relevante em contextos como a doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD). Foi observado que a suplementação de vitamina D pode ajudar a superar a resistência a esteroides na GvHD ao aumentar os efeitos imunossupressores do tratamento, potencialmente por meio da modulação de citocinas inflamatórias [\(125\)](#) .

6. Conclusão

A resistência à vitamina D é uma condição complexa que pode surgir de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos e de estilo de vida. Esses fatores incluem hábitos alimentares ruins (como dietas ricas em carboidratos, óleos de sementes ricos em gorduras ômega-6 e alimentos ultraprocessados), sono inadequado, falta de exercícios e exposição ao sol, certos medicamentos prescritos, exposição a metais pesados e toxinas químicas, deficiências de vitaminas e micronutrientes, desequilíbrios hormonais e infecções crônicas. Entender e abordar esses fatores interconectados é essencial para superar a resistência à vitamina D e garantir o status ideal de vitamina D para a saúde.

A resistência à vitamina D, seja hereditária ou adquirida, é influenciada por uma miríade de fatores. Este artigo enfatiza a importância de uma abordagem holística que considere as interações complexas entre a vitamina D e outros nutrientes essenciais. O conceito de nutrição de células inteiras, que destaca a sinergia entre várias vitaminas, minerais e nutrientes, é essencial para abordar e potencialmente mitigar a resistência à vitamina D. A medicina ortomolecular integrativa, que se concentra na otimização da saúde por meio do equilíbrio preciso de nutrientes, bem como na incorporação de dietas saudáveis, outros fatores de estilo de vida e equilíbrio hormonal, apresenta uma estratégia promissora para gerenciar a resistência à vitamina D. Ao adotar uma abordagem abrangente e integrativa, podemos aumentar a

capacidade do corpo de utilizar a vitamina D de forma eficaz, levando a melhores resultados de saúde.

As causas da resistência à vitamina D discutidas neste artigo também são contribuintes importantes para muitas outras condições crônicas de saúde. A resistência à vitamina D é apenas um mecanismo pelo qual esses problemas subjacentes podem prejudicar a saúde. Alcançar a saúde ideal requer uma abordagem abrangente que inclua reconhecer, identificar e gerenciar essas causas raiz, além dos mecanismos intermediários e suas manifestações clínicas.

A medicina ortomolecular integrativa deve incluir não apenas nutrição ideal, mas também intervenções essenciais, como modificações no estilo de vida, desintoxicação, equilíbrio hormonal e tratamentos avançados, como transplante de células-tronco e outras terapias biológicas.

Com essa abordagem holística, desenvolvemos um Protocolo de Medicina Ortomolecular Integrativa (126) e gerenciamos com sucesso uma ampla gama de doenças. Nosso protocolo inclui testes regulares e suplementação de vitamina D, juntamente com um estilo de vida saudável que enfatiza uma dieta balanceada com baixo teor de carboidratos, óleos de sementes ômega-6 e alimentos ultraprocessados, bem como jejum intermitente, exercícios, exposição ao sol e sono de qualidade. Também priorizamos nutrição ideal, equilíbrio hormonal, desintoxicação, correção de outras causas raiz e a aplicação de terapias avançadas, como terapia de fotobiomodulação no infravermelho próximo (PBMT), azul de metileno e transplante de células-tronco.

Por meio dessa abordagem, observamos melhorias significativas e, em muitos casos, reversão completa de doenças crônicas, incluindo osteoporose, doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), câncer, doenças autoimunes, transtornos de humor e condições psiquiátricas.

Referências:

1. Lemke D, Klement RJ, Schweiger F, Schweiger B, Spitz J. Resistência à vitamina D como uma possível causa de doenças autoimunes: uma hipótese confirmada por um protocolo terapêutico de vitamina D em altas doses. *Front Immunol.* 2021;12:655739.
2. Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. O papel da vitamina D na saúde e na doença: uma revisão narrativa sobre os mecanismos que ligam a vitamina D à doença e os efeitos da suplementação. *Drugs.* 2023 Jun;83(8):665-85.
3. Ghazi AA, Zadeh-Vakili A, Zarif Yeganeh M, Alamdari S, Amouzegar A, Khorsandi AA, et al. Raquitismo hereditário resistente à vitamina D: características clínicas, laboratoriais e genéticas de 2 irmãos iranianos. *Int J Endocrinol Metab.* 2017 Jul 31;15(3):e12384.
4. Nicolescu RC, Lombet J, Cavalier E. Vitamin D-Resistant Rickets and Cinacalcet-One More Favorable Experience. *Front Pediatr [Internet].* 2018 Nov 28 [citado 2024 Aug 23];6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2018.00376/full>
5. Ahmad N, Ansari SA, Aleysae NA, Heaphy ELG, Sobaihi MM, Alghamdi BA, et al. Série de casos de raquitismo hereditário resistente à vitamina D (HVDRR): fenótipo, genótipo, tratamento convencional e terapia adjuvante com cinacalcet. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;30(2):74-83.
6. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. O receptor de vitamina D e a síndrome do raquitismo hereditário resistente à 1,25-di-hidroxivitamina D. *Endocr Rev.* 1999 Abr;20(2):156-88.
7. Ma NS, Malloy PJ, Pitukcheewanont P, Dreimane D, Geffner ME, Feldman D. Raquitismo hereditário resistente à vitamina D: identificação de uma nova mutação no sítio de splicing no gene do receptor de vitamina D e tratamento bem-sucedido com terapia oral de cálcio. *Bone.* 2009 Out;45(4):743-6.

8. Avioli LV, Birge SJ, Slatopolsky E. A natureza da resistência à vitamina D de pacientes com doença renal crônica. *Arch Intern Med.* 1969 Out;124(4):451-4.
9. Johnson LE. MSD Manual Professional Edition. [citado em 30 de agosto de 2024]. Deficiência e dependência de vitamina D - Distúrbios nutricionais. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency-dependency-and-toxicity/vitamin-d-deficiency-and-dependency>
10. Kenny CM, Murphy CE, Boyce DS, Ashley DM, Jahanmir J. Coisas que fazemos sem motivo: Calculando um nível de "cálcio corrigido". *J Hosp Med.* 2021 agosto;16(8):499-501.
11. Krasniqi E, Boshnjaku A, Wagner KH, Wessner B. Associação entre polimorfismos em genes relacionados à via da vitamina D, status da vitamina D, massa muscular e função: uma revisão sistemática. *Nutrientes.* 4 de setembro de 2021;13(9):3109.
12. Galvão AA, de Araújo Sena F, Andrade Belitardo EMM de, de Santana MBR, Costa GN de O, Cruz AA, et al. Polimorfismos genéticos na via da vitamina D influenciam os níveis de 25(OH)D e estão associados à atopia e à asma. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2020;16:62.
13. Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimalaswaran KS. Polimorfismos genéticos relacionados à via da vitamina D e sua associação com doenças metabólicas: Uma revisão da literatura. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 Dez;19(2):1701-29.
14. Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, Rojo-Tolosa S, Membrive-Jiménez C, Valverde-Merino MI, Martínez-Martínez F, et al. Polimorfismos nos genes VDR, CYP27B1, CYP2R1, GC e CYP24A1 como biomarcadores de sobrevivência no câncer de pulmão de células não pequenas: uma revisão sistemática. *Nutrientes.* 21 de março de 2023;15(6):1525.
15. Kulacz R, Levy T. O dente tóxico. Como um tratamento de canal pode estar deixando você doente. MedFox Publishing; 2014.
16. Levy TE. Epidemia Oculta: Infecções Orais Silenciosas Causam a Maioria dos Ataques Cardíacos e Cânceres de Mama: Levy, JD: 9780983772873: Amazon.com: Livros [Internet]. [citado em 14 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.amazon.com/Hidden-Epidemic-Inflections-Attacks-Cancers/dp/0983772873/>
17. Álvarez-Mercado AI, Mesa MD, Gil Á. Vitamin D: Role in chronic and acute diseases. *Encycl Hum Nutr.* 2023;535-44.
18. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, et al. A relação entre vitamina D e infecções, incluindo COVID-19: alguma esperança? *Int J Gen Med.* 2021 Jul 24;14:3849-70.
19. Cutuli SL, Ferrando ES, Cammarota F, Franchini E, Caroli A, Lombardi G, et al. Atualização sobre o papel da vitamina D em infecções graves e sepse. *J Anesth Analg Crit Care.* 23 de janeiro de 2024;4(1):4.
20. Yin K, Agrawal DK. Vitamina D e doenças inflamatórias. *J Inflamm Res.* 2014 29 de maio;7:69-87.
21. Mousa A, Misso M, Teede H, Scragg R, de Courten B. Efeito da suplementação de vitamina D na inflamação: protocolo para uma revisão sistemática. *BMJ Open.* 2016 Abr 5;6(4):e010804.
22. Krajewska M, Witkowska-Sędek E, Rumińska M, Stelmaszczyk-Emmel A, Sobol M, Majcher A, et al. Efeitos da vitamina D em marcadores antiinflamatórios e pró-inflamatórios selecionados de inflamação crônica relacionada à obesidade. *Endocrinol front.* 2022;13:920340.
23. Soares MJ, Pannu PK, Calton EK, Reid CM, Hills AP. Status de vitamina D e ingestão de cálcio na inflamação sistêmica, resistência à insulina e síndrome metabólica: Uma atualização sobre evidências atuais. *Trends Food Sci Technol.* 2017 Abr 1;62:79-90.
24. Williams SE. Suplementação de vitamina D: Pérolas para clínicos praticantes. *Cleve Clin J Med.* 2022 Mar 1;89(3):154-60.

25. Moukayed M, Grant WB. Ligando a síndrome metabólica e a obesidade com o status da vitamina D: riscos e oportunidades para melhorar a saúde cardiometabólica e o bem-estar. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019 Aug 16;12:1437-47.
26. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Anagnostis P, Alexandrou A, Goulis DG, et al. Estratégias terapêuticas para diabetes mellitus tipo 2 em mulheres após a menopausa. *Maturitas*. Agosto de 2019;126:69-72.
27. Wakeman M. Uma revisão da literatura sobre o impacto potencial da medicação no estado da vitamina D. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:3357-81.
28. Jung JW, Park SY, Kim H. Deficiência de vitaminas induzida por medicamentos. *Ann Clin Nutr Metab*. 2022 Jun 1;14(1):20-31.
29. Liao S. Seus medicamentos estão causando deficiência de vitamina D? [Internet]. Disponível em: <https://www.healthcentral.com/article/getting-the-most-from-your-vitamin-d-drugs-that-interfere-with-its-absorption>
30. Tangpricha V. Deficiência de vitamina D e distúrbios relacionados [Internet]. 2024. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/128762-overview?form=fpf>
31. Lin CH, Lin PS, Lee MS, Lin CY, Sung YH, Li ST, et al. Associações entre deficiência de vitamina D e ingestão de carboidratos e fatores dietéticos em mulheres grávidas taiwanesas. *Med Kaunas Lith*. 2023 Jan 3;59(1):107.
32. Detopoulou P, Papadopoulou SK, Voulgaridou G, Dedes V, Tsoumana D, Gioxari A, et al. Dieta cetogênica e metabolismo da vitamina D: uma revisão de evidências. *Metabolites*. 2022 Dez 19;12(12):1288.
33. Bolestawska I, Kowalówka M, Dobrzyńska M, Karaźniewicz-Łada M, Przystawski J. Diferenças na concentração de metabólitos da vitamina D no plasma devido à dieta pobre em carboidratos e rica em gordura e à dieta do Leste Europeu - um estudo piloto. *Nutrientes*. 13 de agosto de 2021;13(8):2774.
34. Volek JS, Yancy WS, Gower BA, Phinney SD, Slavin J, Koutnik AP, et al. Consenso de especialistas sobre nutrição e dietas com baixo teor de carboidratos: Uma abordagem baseada em evidências e equidade para orientação dietética. *Front Nutr*. 2024;11:1376098.
35. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Poluição do ar, produtos químicos ambientais e tabagismo podem desencadear deficiência de vitamina D: Evidências e mecanismos potenciais. *Environ Int*. 2019 Jan;122:67-90.
36. Altowijri A, Alloubani A, Abdulhafiz I, Saleh A. Impacto de fatores nutricionais e ambientais na deficiência de vitamina D. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 26 de setembro de 2018;19(9):2569-74.
37. Nascimento LM, Lavôr LC de C, Sousa PV de L, Luzia LA, Viola PC de AF, Paiva A de A, et al. Consumo de produtos ultraprocessados está associado à deficiência de vitamina D em adultos e idosos brasileiros. *Br J Nutr*. 2023 dez 28;130(12):2198-205.
38. Louzada ML da C, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Impacto de alimentos ultraprocessados no conteúdo de micronutrientes na dieta brasileira. *Rev Saude Publica*. 2015;49:45.
39. García-Blanco L, de la OV, Santiago S, Pouso A, Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. Alto consumo de alimentos ultraprocessados está associado ao aumento do risco de inadequação de micronutrientes em crianças: Projeto SENDO. *Eur J Pediatr*. 2023 agosto;182(8):3537-47.
40. Menezes CA, Magalhães LB, da Silva JT, da Silva Lago RMR, Gomes AN, Ladeia AMT, et al. Consumo de alimentos ultraprocessados está relacionado a maiores ácidos graxos trans, ingestão de açúcar e status de micronutrientes prejudicado em escolares da Bahia, Brasil. *Nutrientes*. 2023 Jan 12;15(2):381.
41. Mariamenatu AH, Abdu EM. Consumo excessivo de ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 (PUFAs) versus deficiência de PUFAs ômega-3 em dietas modernas: o fator perturbador para suas "funções metabólicas antagônicas balanceadas" no corpo humano. *J Lipids*. 2021;2021:8848161.

42. Cadario F. Vitamina D e ácidos graxos poliinsaturados ω -3 em direção a uma nutrição personalizada de diabetes juvenil: uma palestra narrativa. *Nutrientes*. 18 de novembro de 2022;14(22):4887.
43. Schulze MB, Minihane AM, Saleh RNM, Risérus U. Ingestão e metabolismo de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: implicações nutricionais para doenças cardiometabólicas. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Nov;8(11):915-30.
44. Zhang J, Cao ZB. Exercício: Uma maneira possivelmente eficaz de melhorar o estado nutricional da vitamina D. *Nutrientes*. 27 de junho de 2022;14(13):2652.
45. Dzik KP, Grzywacz T, Łuszczczyk M, Kujach S, Flis DJ, Kaczor JJ. Uma única sessão de exercício desencadeia o aumento da concentração sanguínea de vitamina D em meninos adolescentes treinados: um estudo piloto. *Sci Rep*. 2022 3 de fev;12(1):1825.
46. Colorado University. Exercício e vitamina D [Internet]. Disponível em: <https://chhs.source.colostate.edu/exercise-and-vitamin-d/>
47. Wiciński M, Adamkiewicz D, Adamkiewicz M, Śniegocki M, Podhorecka M, Szychta P, et al. Impacto da vitamina D na eficiência física e no desempenho do exercício - Uma revisão. *Nutrientes*. 19 de novembro de 2019;11(11):2826.
48. Abboud M. Suplementação de vitamina D e sono: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos de intervenção. *Nutrientes*. 2022 Mar 3;14(5):1076.
49. Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. A associação entre deficiência de vitamina D e distúrbios do sono: uma revisão sistemática e meta-análise. *Nutrientes*. 2018 Out 1;10(10):1395.
50. Zhou R, Chen Z, Yang T, Gu H, Yang X, Cheng S. Deficiência de vitamina D agrava resultados de sono ruins com exposição a produtos químicos desreguladores endócrinos: um grande estudo populacional americano. *Nutrientes*. 26 de abril de 2024;16(9):1291.
51. Radlberger RF, Kunz AB. Deficiência de vitamina D promovendo transtorno de sono-vigília não 24 h: relato de caso. *Front Neurol*. 2023;14:1141835.
52. Larsen AU, Hopstock LA, Jorde R, Grimnes G. Nenhuma melhora do sono com suplementação de vitamina D: insights de um ensaio clínico randomizado. *Sleep Med X*. 2021 Dez;3:100040.
53. Chen Q, Zhao L. Vitamina C e vitamina D3 aliviam doença hepática gordurosa associada ao metabolismo regulando a microbiota intestinal e o metabolismo do ácido biliar por meio do eixo intestino-fígado - PubMed [Internet]. [citado em 23 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37089915/>
54. Carr AC, Maggini S. Vitamina C e função imunológica. *Nutrientes*. 2017 Nov 3;9(11):1211.
55. Cheng RZ, Passwater M, Yang T. Consideração do estado nutricional do hospedeiro como um fator atenuante contra pandemias atuais e futuras: uma revisão de estudos de nutrientes e experiências com doenças infecciosas, incluindo Covid-19. *Med Res Arch* [Internet]. 28 de setembro de 2023 [citado em 23 de agosto de 2024];11(9). Disponível em: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/4419>
56. Bae M, Kim H. Mini-revisão sobre os papéis da vitamina C, vitamina D e selênio no sistema imunológico contra a COVID-19. *Mol Basel Switz*. 2020 Nov 16;25(22):5346.
57. Farag HAM, Hosseinzadeh-Attar MJ, Muhammad BA, Esmailzadeh A, Bilbeisi AHE. Efeitos comparativos de suplementação de vitamina D e vitamina C com e sem atividade física de resistência em pacientes com síndrome metabólica: um ensaio clínico randomizado. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:80.
58. Herrmann W, Kirsch SH, Kruse V, Eckert R, Gräber S, Geisel J, et al. Um ano de suplementação de vitaminas B e D melhora marcadores ósseos metabólicos. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Mar 1;51(3):639-47.
59. Rahman A, Al-Taiar A, Shaban L, Al-Sabah R, Mojiminiyi O. A 25-hidroxivitamina D plasmática está positivamente associada aos níveis de folato e vitamina B12 em adolescentes. *Nutr Res NY N*. 2020 julho;79:87-99.

60. Konuksever D, Yücel Karakaya SP. Avaliação da correlação entre vitamina D com vitamina B12 e folato em crianças. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2022;99-100:111683.
61. Wang L, Zhou C, Yu H, Hao L, Ju M, Feng W, et al. Vitamina D, ácido fólico e vitamina B12 podem reverter o comprometimento da aprendizagem e da memória induzido pela deficiência de vitamina D alterando o 27-hidroxicolesterol e a S-adenosilmetionina. *Nutrientes*. 27 de dezembro de 2022;15(1):132.
62. van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Grübler MR, Verheyen N. A interação sinérgica entre as vitaminas D e K para a saúde óssea e cardiovascular: uma revisão narrativa. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:7454376.
63. Rupa Health. A ciência por trás da ingestão de vitamina D e K juntas [Internet]. Disponível em: <https://www.rupahealth.com/post/the-science-behind-taking-vitamin-d-and-k-together-for-enhanced-health-outcomes>
64. Nutriadvanced. Pensando em suplementar com vitamina D? ...Pense em vitamina K2 também! [Internet]. Disponível em: <https://www.nutriadvanced.co.uk/news/thinking-of-supplementing-with-vitamin-d-think-vitamin-k2-too/>
65. Aguayo-Ruiz JI, García-Cobián TA, Pascoe-González S, Sánchez-Enríquez S, Llamas-Covarrubias IM, García-Iglesias T, et al. Efeito da suplementação com vitaminas D3 e K2 nos níveis séricos de osteocalcina e insulina subcarboxilados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:73.
66. Healthline. A vitamina D é prejudicial sem vitamina K? [Internet]. Disponível em: <https://www.healthline.com/nutrition/vitamin-d-and-vitamin-k>
67. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Deficiência de vitamina D. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado em 24 de agosto de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
68. Wimalawansa SJ. Base fisiológica para usar vitamina D para melhorar a saúde. *Biomedicina*. 26 de maio de 2023;11(6):1542.
69. Narayanam H, Chinni SV, Samuggam S. O impacto dos micronutrientes — cálcio, vitamina D, selênio, zinco na saúde cardiovascular: uma mini revisão. 2021;12:742425.
70. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. A melatonina é a "próxima vitamina D"? Uma revisão da ciência emergente, usos clínicos, segurança e suplementos alimentares. *Nutrientes*. 22 de setembro de 2022;14(19):3934.
71. Ghareghani M, Reiter RJ, Zibara K, Farhadi N. Latitude, vitamina D, melatonina e microbiota intestinal agem em conjunto para iniciar a esclerose múltipla: uma nova via mecanicista. *Front Immunol*. 2018;9:2484.
72. İncedal Sonkaya Z, Yazgan B, Kurtgöz A, Demir AD, İncedal Irgat S. Exame de correlações entre níveis de vitamina D e melatonina com sono entre mulheres de 18 a 49 anos. *Cent Eur J Public Health*. 2023 Mar;31(1):19-24.
73. Sahakyan G. O papel da vitamina D no tratamento da insônia crônica com melatonina (P5.320). *Neurologia*. 2018 Abr 10;90(15_suplemento):P5.320.
74. Fang N, Hu C, Sun W, Xu Y, Gu Y, Wu L, et al. Identificação de um novo receptor nuclear de ligação à melatonina: receptor de vitamina D. *J Pineal Res*. 2020 Jan;68(1):e12618.
75. Liu L, Labani N, Cecon E, Jockers R. Proteínas-alvo da melatonina: muitas ou poucas? *Front Endocrinol*. 2019;10:791.
76. Menezes-Júnior LAA de, Sabião T da S, Moura SS de, Batista AP, Menezes MC de, Carraro JCC, et al. O papel da interação entre a vitamina D e o polimorfismo do gene VDR FokI (rs2228570) na qualidade do sono de adultos. *Sci Rep*. 2024 Abr 7;14(1):8141.
77. Al Refaie A, Baldassini L, De Vita M, Gonnelli S, Cappellolli C. Vitamina D e glândula adrenal: Mito ou realidade? Uma revisão sistemática. *Endocrinol frontal*. 2022;13:1001065.
78. McNally JD, Doherty DR, Lawson ML, Al-Dirbashi OY, Chakraborty P, Ramsay T, et al. A relação entre o estado da vitamina D e a insuficiência adrenal em crianças gravemente doentes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 maio;98(5):E877-881.

79. Holtorf Medical Group. Disfunção Adrenal [Internet]. Disponível em: <https://holtorfmed.com/articles/nutrient-deficiencies-associated-with-adrenal-dysfunction/>
80. Muscogiuri G, Altieri B, Penna-Martinez M, Badenhoop K. Foco na vitamina D e na glândula adrenal. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2015 Abr;47(4):239-46.
81. Maidana P, Fritzler A, Mocarbel Y, Perez Lana MB, González D, Rosales M, et al. Associação entre vitamina D e parâmetros adrenais com marcadores metabólicos e inflamatórios na síndrome do ovário policístico. *Sci Rep*. 2019 Mar 8;9(1):3968.
82. Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, Tonse R, Veledar E, et al. Associação entre deficiência de vitamina D e hipotireoidismo: resultados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) 2007-2012. *BMC Endocr Disord*. 2021 Nov 12;21(1):224.
83. Ashok T, Palyam V, Azam AT, Odeyinka O, Alhashimi R, Thoota S, et al. Relação entre vitamina D e tireóide: um enigma. *Cureus*. 2022 janeiro;14(1):e21069.
84. Safari S, Rafraf M, Malekian M, Molani-Gol R, Asghari-Jafarabadi M, Mobasseri M. Efeitos da suplementação de vitamina D em parâmetros metabólicos, irisina sérica e valores de obesidade em mulheres com hipotireoidismo subclínico: um ensaio clínico randomizado duplo-cego. *Front Endocrinol*. 2023;14:1306470.
85. Babić Leko M, Jureško I, Rozić I, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. Vitamina D e a tireóide: uma revisão crítica das evidências atuais. *Int J Mol Sci*. 10 de fevereiro de 2023;24(4):3586.
86. ThyroidUK. Deficiência de vitamina D [Internet]. Disponível em: <https://thyroiduk.org/if-you-are-hypothyroid/the-importance-of-vitamins-and-minerals-hypo/vitamin-d/>
87. British Thyroid Foundation. Vitamina D e doença da tireoide [Internet]. Disponível em: <https://www.btf-thyroid.org/vitamin-d-and-thyroid-disease>
88. Paloma Health. Relação entre baixa vitamina D e hipotireoidismo [Internet]. Disponível em: <https://www.palomahealth.com/learn/vitamin-d-hypothyroidism>
89. Chen S, Yang W, Guo Z, Lv X, Zou Y. Associação entre níveis séricos de vitamina D e sensibilidade aos índices de hormônio tireoidiano: um estudo observacional transversal no NHANES 2007-2012. *Front Endocrinol*. 2023;14:1243999.
90. Zhou L, Wang Y, Su J, An Y, Liu J, Wang G. A deficiência de vitamina D está associada à sensibilidade prejudicada aos hormônios tireoidianos em adultos eutireoides. *Nutrientes*. 24 de agosto de 2023;15(17):3697.
91. Vassalle C, Parlanti A, Pingitore A, Berti S, Iervasi G, Sabatino L. Vitamina D, hormônios tireoidianos e risco cardiovascular: explorando os componentes deste novo triângulo de doenças. *Front Physiol*. 2021;12:722912.
92. Mackawy AMH, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Deficiência de vitamina D e sua associação com doença da tireoide. *Int J Health Sci*. 2013 Nov;7(3):267-75. [Artigo gratuito PMC] [PubMed]
93. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. A vitamina D é um fator importante na biossíntese de estrogênio das gônadas femininas e masculinas. *Endocrinologia*. Abril de 2000;141(4):1317-24.
94. News Medical Life Sciences. O papel da vitamina D no equilíbrio hormonal [Internet]. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/The-Role-of-Vitamin-D-in-Hormonal-Balance.aspx>
95. Elara Care. Importância da vitamina D para os hormônios femininos [Internet]. Disponível em: <https://elara.care/hormones/importance-of-vitamin-d-for-female-hormones/>
96. Mei Z, Hu H, Zou Y, Li D. O papel da vitamina D na saúde de mulheres na menopausa. *Front Physiol*. 2023;14:1211896.
97. Chu C, Tsuprykov O, Chen X, Elitok S, Krämer BK, Hocher B. Relação entre vitamina D e hormônios importantes para a fertilidade humana em mulheres em idade reprodutiva. *Front Endocrinol*. 2021;12:666687.
98. Kolcsár M, Berecki B, Gáll Z. Relação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e o estado hormonal em mulheres inférteis: um estudo retrospectivo. *Diagn Basel Switz*. 2023 22 de setembro;13(19):3024.

99. MacLean JA, Hayashi K. Ações e resistência da progesterona em distúrbios ginecológicos. *Células*. 13 de fevereiro de 2022;11(4):647.
100. Barbonetti A, Vassallo MRC, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F. Associação entre 25(OH)-vitamina D e níveis de testosterona: Evidências de homens com lesão medular crônica. *J Spinal Cord Med*. 2016 maio;39(3):246-52.
102. Damas-Fuentes M, Boughanem H, Molina-Vega M, Tinahones FJ, Fernández-García JC, Macías-González M. Associação dos níveis de 25-hidroxivitamina D e testosterona por meio do índice de massa corporal: Um estudo transversal de homens jovens com obesidade. *Front Endocrinol*. 2022;13:960222.
103. Testosterone Centers of Texas. Vitamina D e testosterona baixa: a pesquisa apoia uma conexão? [Internet]. Disponível em: <https://tctmed.com/vitamin-d-low-testosterone/>
101. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pachernegg O, Heijboer AC, et al. Vitamina D e testosterona em homens saudáveis: um ensaio clínico randomizado. *J Clin Endocrinol Metab*. 1º de novembro de 2017;102(11):4292-302.
104. Perticone M, Maio R, Sciacqua A, Suraci E, Pinto A, Pujia R, et al. Perda de peso induzida por dieta cetogênica está associada a um aumento nos níveis de vitamina D em adultos obesos. *Mol Basel Switz*. 2019 Jul 9;24(13):2499.
105. Barber TM, Hanson P, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. A dieta de baixo teor de carboidratos: eficácia metabólica de curto prazo versus limitações de longo prazo. *Nutrientes*. 2021 Abr 3;13(4):1187.
106. Garofalo V, Barbagallo F, Cannarella R, Calogero AE, La Vignera S, Condorelli RA. Efeitos da dieta cetogênica na saúde óssea: Uma revisão sistemática. *Front Endocrinol*. 2023;14:1042744.
107. Tewani GR, Silwal K, Sharma G, Yadav D, Siddiqui A, Kriplani S, et al. Efeito da terapia de jejum prolongado supervisionado clinicamente na vitamina D, B12, peso corporal, índice de massa corporal, vitalidade e qualidade de vida: um ensaio de controle randomizado. *Nutr Metab Insights*. 2022;15:11786388221130560.
108. Żychowska M, Rola R, Borkowska A, Tomczyk M, Kortas J, Anczykowska K, et al. O jejum e o exercício induzem alterações nos metabólitos séricos da vitamina D em homens saudáveis. *Nutrientes*. 8 de junho de 2021;13(6):1963.
109. Nair PM, Silwal K, Kodali P, Tewani GR. Jejum terapêutico e níveis de vitamina D: uma nova dimensão na prevenção e tratamento do diabetes mellitus tipo 2 - um breve relatório [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0044-1778717.pdf>
110. Giménez MC, Luxwolda M, Van Stipriaan EG, Bollen PP, Hoekman RL, Koopmans MA, et al. Efeitos da luz infravermelha próxima no bem-estar e na saúde em indivíduos humanos com queixas leves relacionadas ao sono: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. *Biologia*. 29 de dezembro de 2022;12(1):60.
111. Ioannou C. Como aumentar os níveis de vitamina D com terapia de luz vermelha [Internet]. Disponível em: <https://www.exercisinghealth.net/blog/how-to-increase-vitamin-d-levels-with-red-light-therapy>
112. De Marchi T, Ferlito JV, Ferlito MV, Salvador M, Leal-Junior ECP. A terapia de fotobiomodulação (PBMT) pode minimizar o estresse oxidativo induzido por exercício? Uma revisão sistemática e meta-análise. *Antioxid Basel Switz*. 2022 27 de agosto;11(9):1671.
113. Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T. Luz solar e saúde: mudando o foco da vitamina D3 para a fotobiomodulação por luz vermelha e infravermelha próxima. *Ageing Res Rev*. 2020 agosto;61:101089.
114. Hamblin MR. Fotobiomodulação para distúrbios de pigmentação da pele: um tratamento de dupla função. *Fotobiomodulação Photomed Laser Surg*. 2023 maio;41(5):199-200.
115. Zhu W, Zhang H, Wang S. A vitamina D3 suprime a apoptose endotelial vascular induzida por citomegalovírus humano por meio da retificação da modificação paradoxal m6A do mRNA

do uniportador de cálcio mitocondrial, que é regulado por METTL3 e YTHDF3. *Front Microbiol.* 2022;13:861734.

116. Stecher C, Maurer KP, Kastner MT, Steininger C. O citomegalovírus humano induz resistência à vitamina D in vitro pela desregulação do caracol repressor transcricional. *Vírus.* 10 de setembro de 2022;14(9):2004.

117. Fernandez-Robredo P, González-Zamora J, Recalde S, Bilbao-Malavé V, Bezunartea J, Hernandez M, et al. A vitamina D protege contra o estresse oxidativo e a inflamação nas células da retina humana. *Antióxido Basel Switz.* 8 de setembro de 2020;9(9):838.

118. Ha NNY, Huynh TKT, Phan NUP, Nguyen TH, Vong LB, Trinh NT. Efeito sinérgico da metformina e da vitamina D3 na diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo humano sob condições de alta d-glicose. *Regen Ther.* 2024 Mar;25:147-56.

119. Leão IS, Dantas JR, Araújo DB, Ramos MEN, Silva KR, Batista LS, et al. Avaliação da remissão clínica parcial do diabetes tipo 1 após três anos de transplante heterólogo de células-tronco/estromais derivadas de tecido adiposo associado à suplementação de vitamina D. *Diabetol Metab Syndr.* 2024 24 de maio;16(1):114.

120. Araujo DB, Dantas JR, Silva KR, Souto DL, Pereira M de FC, Moreira JP, et al. Células estromais/tronco derivadas de tecido adiposo alogênico e suplementação de vitamina D em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 de início recente: um estudo piloto de acompanhamento de 3 meses. *Front Immunol.* 2020;11:993.

121. Portal de células-tronco. Aumentando os efeitos da vitamina D para combater o diabetes [Internet]. 2018. Disponível em: <https://stemcellportal.com/news/boosting-effects-vitamin-d-tackle-diabetes>

122. Wu Y ying, Yu T, Yang X yong, Li F, Ma L, Yang Y, et al. O tratamento combinado com vitamina D3 e insulina promove a osseointegração de implantes de titânio em ratos com diabetes mellitus. *Ossos.* Janeiro de 2013;52(1):1-8.

123. Posa F, Di Benedetto A, Cavalcanti-Adam EA, Colaianni G, Porro C, Trotta T, et al. Vitamina D promove diferenciação osteogênica de MSC estimulando adesão celular e expressão de $\alpha V\beta 3$. *Stem Cells Int.* 2018;2018:6958713.

124. Lee HJ, Song YM, Baek S, Park YH, Park JB. A vitamina D aumentou a diferenciação osteogênica de esferoides celulares compostos de células-tronco da medula óssea. *Med Kaunas Lith.* 2021 Nov 19;57(11):1271.

125. Soto JR, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Insights sobre o papel da vitamina D como biomarcador no transplante de células-tronco. *Front Immunol.* 2020;11:966.

126. Cheng RZ. Protocolo de Medicina Ortomolecular Integrativa para ASCVD [Internet]. Disponível em: <https://www.drwlc.com/blog/2024/08/01/integrative-orthomolecular-medicine-protocol-for-ascvd/>

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

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