

Série de Publicações ILSI Brasil

FUNÇÕES PLENAMENTE
RECONHECIDAS DE NUTRIENTES

VITAMINA D

Barbara Santarosa Emo Peters

*Nutricionista, Doutora em Saúde Pública e Pós-doutoranda do
Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública – FSP/USP*

Lígia Araújo Martini

*Profa. Livre-docente e Associada nível III do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública – FSP/USP;
membro do Núcleo de Apoio a Pesquisas em Alimentos e Nutrição – NAPAN – USP*



ILSI

International Life
Sciences Institute
Brasil

FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FORTIFICADOS E SUPLEMENTOS

COMITÊ DE NUTRIÇÃO

ILSI BRASIL

MAIO 2014

2ª EDIÇÃO REVISADA

© 2014 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil



ILSI

International Life
Sciences Institute
Brasil

ILSI BRASIL

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL

Rua Hungria, 664 - conj.113

01455-904 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035 5585 e-mail: ilsibr@ilsil.org.br

© 2014 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Peters, Bárbara Santarosa Emo
Vitamina D / Bárbara Santarosa Emo Peters,
Lígia Araújo Martini. -- 2. ed. -- São Paulo :
ILSI Brasil-International Life Sciences
Institute do Brasil, 2014. -- (Série de
publicações ILSI Brasil : funções plenamente
reconhecidas de nutrientes ; v. 2)

ISBN 978-85-86126-45-1

1. Ingestão de nutrientes 2. Nutrição
3. Nutrição - Necessidades 4. Saúde - Promoção
5. Vitaminas na nutrição humana I. Martini, Lígia
Araújo. II. Título. III. Série.

14-05761

CDD-613.2

Índices para catálogo sistemático:

1. Alimentos : Nutrientes : Nutrição aplicada :
Promoção da saúde 613.2

ISBN: 978-85-86126-45-1

1. INTRODUÇÃO

Com a revolução industrial na Inglaterra, várias famílias imigraram da vida rural para o trabalho nas fábricas das cidades industriais, e o raquitismo converteu-se em uma epidemia por toda a Europa (1).

Durante o século XIX, casos esporádicos de tratamentos para o raquitismo foram reportados, mas de pouca eficácia. Em 1882, por exemplo, um médico polonês observou que as crianças em Varsóvia padeciam de raquitismo grave, e que essa doença era praticamente desconhecida nas zonas rurais. Após pesquisar durante algum tempo crianças da cidade e da zona rural, o médico concluiu que os banhos de sol curavam a enfermidade. Cinco anos mais tarde, um pesquisador francês reportou cura entre aqueles a quem foi administrado um remédio caseiro, o óleo de fígado de bacalhau.

Nenhum destes tratamentos, porém, chamou muita atenção, em parte porque o conhecimento médico era que os indivíduos necessitavam somente de quantidades suficientes de proteínas, lipídeos e carboidratos para a manutenção da saúde. Mas, em pouco tempo, pesquisadores que estudaram as causas da pelagra e do beribéri começaram a suspeitar que esses macronutrientes pudessem não ser a solução e que, na realidade, havia mais sobre os alimentos comuns do que aparentava ter (1).

No final do século XIX e início do XX, vários estudos se voltaram novamente ao raquitismo, que continuava sendo um grave problema na Escócia e em outras partes do norte da Europa. Alguns pesquisadores voltaram ao tema da duvidosa informação a respeito da luz solar. Em 1892, o cientista britânico T. A. Palm encontrou uma relação entre a distribuição geográfica do raquitismo e a proporção de luz solar na região.

Em 1913, H. Steenbock e E. B. Hart, da Universidade de Wisconsin, acharam dados mais consistentes em relação à vitamina D ao mostrarem que cabras produtoras de leite mantidas em ambientes fechados perdiam grande quantidade de cálcio esquelético quando comparadas a cabras mantidas ao ar livre. Seis anos depois, em 1919, o cientista alemão K. Huldschinsky realizou um experimento inovador e curou o raquitismo de crianças utilizando luz ultravioleta produzida artificialmente. Dois anos depois, os pesquisadores Alfred F. Hess e L. F. Unger, da Universidade de Columbia, mostraram que a cura de doenças como o raquitismo podia ocorrer com a exposição solar (1).

No campo da nutrição, o médico inglês *sir* Edward Mellanby acreditava ainda que o raquitismo ocorresse devido a alguma deficiência dietética. Em 1918, induziu o raquitismo em cães, mantendo-os em espaços fechados e apenas se alimentando de aveia. Quando os animais foram curados recebendo óleo de fígado de bacalhau, Mellanby acreditou que a cura se devia à vitamina A, identificada nos óleos (1).

Elmer V. McCollum, ao se inteirar dos experimentos de Mellanby, decidiu levá-los mais adiante. Estudando também a vitamina A, ele observou que, aquecendo e oxigenando o óleo de fígado de bacalhau, este deixava de curar a xeroftalmia, mas, para surpresa de todos, continuou sendo eficaz contra o raquitismo. Aparentemente, o responsável era um nutriente essencial desconhecido. Na publicação de suas pesquisas em 1922, McCollum seguiu o nome das vitaminas em ordem alfabética e, como recentemente haviam sido descobertas e nomeadas as vitaminas A, B e C, ele chamou esse novo milagre de “vitamina D” (1,2).

Mais tarde, outros estudos mostraram que, irradiando alguns alimentos com luz ultravioleta, estes funcionavam contra o raquitismo tão bem quanto o óleo de fígado de bacalhau. A partir daí, começou a busca para encontrar nos alimentos e na pele qual era a substância exata ativada pela irradiação ultravioleta (1,3).

As estruturas químicas da vitamina D foram identificadas em 1930 no laboratório do Professor Windaus, na Universidade de Göttingen, na Alemanha, que recebeu o Prêmio Nobel de Química em 1928 por seu trabalho em esteróis e sua relação com vitaminas (2,4).

2. ESTRUTURA

Inicialmente, a vitamina D foi identificada como vitamina tradicional, ou seja, uma substância essencial que o nosso organismo não pode produzir, e que podemos obter somente a partir dos alimentos. Mas, ao contrário de vitaminas essenciais como A, E e C, que os seres humanos têm de obter diretamente dos alimentos, a vitamina D pode ser produzida pelo organismo, por meio de uma reação fotossintética ao expor a pele à luz solar (5).

Vitamina D é um nome genérico e indica uma molécula composta por 4 anéis (A,B,C e D) com diferentes cadeias laterais. Os anéis são derivados do colesterol, que forma a estrutura básica dos esteroides. Tecnicamente, a vitamina D é classificada como um seco-esteróide, pois apresenta um dos anéis clivados (6).

A vitamina D é encontrada em duas formas (figura 1): como ergocalciferol (vitamina D₂), produzida pelas plantas, e como colecalciferol (vitamina D₃), produzida no tecido animal pela ação da luz ultravioleta (290 a 310nm) no 7-deidrocolesterol na pele humana. Estima-se que 80% a 90% da vitamina D corpórea seja adquirida pela síntese cutânea, e o restante pela ingestão de alimentos que contenham essa vitamina (5).

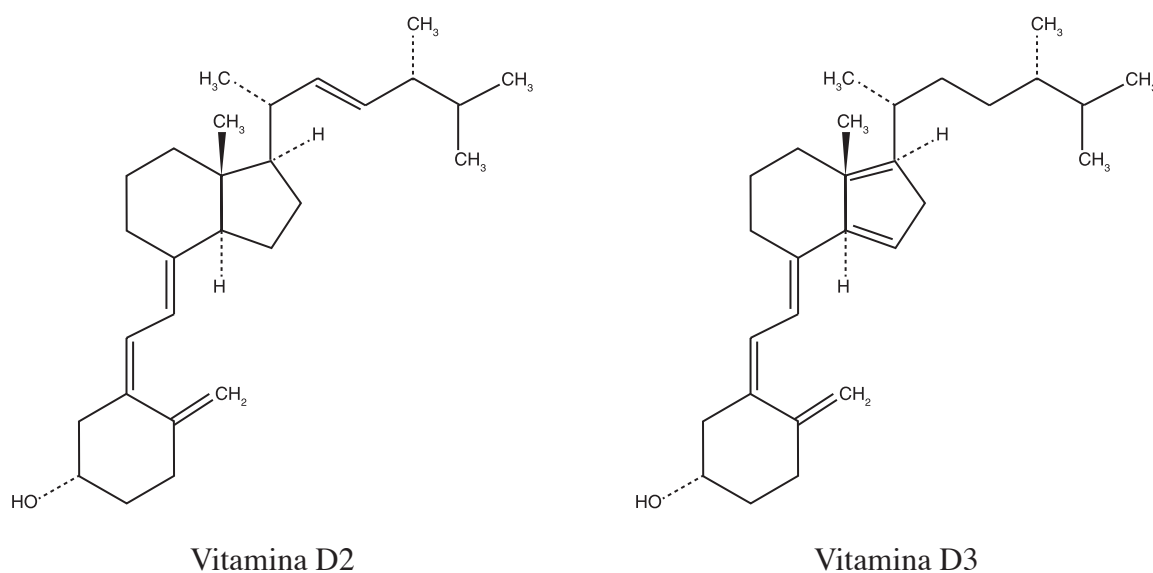


Figura 1. Estrutura química do ergocalciferol (vitamina D₂) e do colecalciferol (vitamina D₃).

3. METABOLISMO

A vitamina D é um pró-hormônio biologicamente inativo que, para se tornar ativo, deve passar por duas sucessivas hidroxilações: primeiro no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D (25-OHD3), denominada calcidiol; depois nos rins, formando seus dois principais metabólitos: a $1\alpha,25$ -dihidroxivitamina D [$1\alpha,25$ -(OH)2D3], conhecida como calcitriol, e o $24R,25$ -dihidroxivitamina D3 [$24R,25$ (OH)2D3], também conhecido como 24-hidroxicalcidiol (4,6). Já foram isolados e quimicamente caracterizados 37 diferentes metabólitos da vitamina D3, entretanto suas funções ainda não estão bem esclarecidas (4).

O ponto mais importante na regulação do sistema endócrino da vitamina D ocorre no rim, por meio do controle rigoroso da atividade da enzima 1-hidroxilase. A produção do calcitriol pode ser modulada de acordo com as concentrações de cálcio e outras necessidades endócrinas do organismo. Os principais fatores que regulam a produção do calcitriol são a própria concentração da $1\alpha,25$ -(OH)2D3, o paratormônio (PTH), e as concentrações séricas do cálcio e fosfato. O calcitriol também pode ser produzido em diversos outros tecidos do organismo. Os efeitos biológicos da $1\alpha,25$ (OH)2D são mediados pelo fator de transcrição nuclear conhecido como receptor de vitamina D (VDR) (4-8). O metabolismo da vitamina D, de forma resumida, está ilustrado na figura 2.

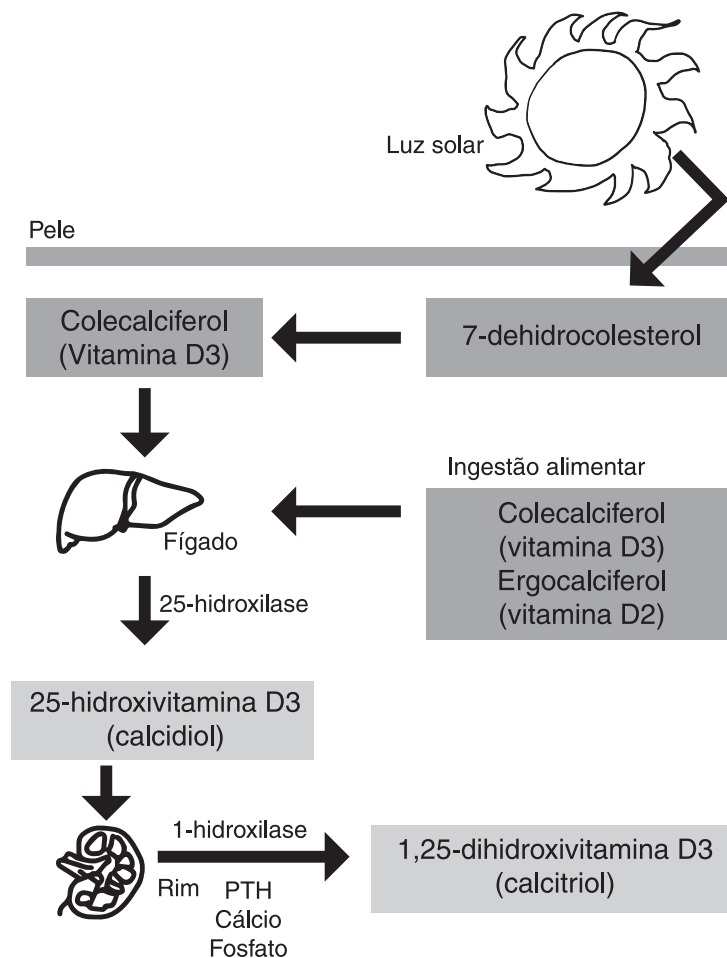


Figura 2. Metabolismo resumido da vitamina D.

4. FUNÇÕES

A $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, por meio de suas ações no intestino, rim, osso e glândulas paratireoides, é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e o desenvolvimento de um esqueleto saudável. Além disso, receptores desse hormônio (VDR) podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo, e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral têm sido imputadas a ele.

4.1 Homeostase do cálcio

Manter a homeostase do cálcio é vital para o funcionamento normal do sistema nervoso, para o crescimento ósseo e para manter a densidade óssea. A vitamina D é essencial para uma eficiente utilização do cálcio e do fósforo pelo organismo. Quando os níveis séricos de cálcio diminuem, a glândula paratireoide secreta paratormônio (PTH). A elevação desse hormônio aumenta a atividade da enzima 1-hidroxilase no rim, levando a um incremento da produção do calcitriol, para que o cálcio sérico seja normalizado por meio:

- do aumento da eficiência do intestino delgado na absorção desse mineral provindos da dieta. O calcitriol aumenta a absorção de cálcio no intestino delgado, principalmente no duodeno e no jejuno, e também a de fósforo dietético ao longo do intestino curto, mas principalmente no jejuno e no íleo;
- do aumento da reabsorção de cálcio filtrado pelos rins;
- da mobilização de cálcio dos ossos quando não há cálcio dietético suficiente para manter os níveis séricos de cálcio normais. O PTH irá mobilizar os monócitos da medula óssea para formar osteoclastos maduros. Esses osteoclastos serão estimulados, por uma variedade de citocinas e outros fatores, a aumentar a mobilização do estoque de cálcio dos ossos (9).

4.2 Metabolismo ósseo

A deficiência de vitamina D é caracterizada pela inadequada mineralização ou desmineralização do esqueleto. Essa deficiência leva à diminuição dos níveis séricos de cálcio ionizado, provocando um aumento na produção e secreção do PTH (10).

Elevados níveis de PTH provocam um aumento da reabsorção óssea, a fim de liberar cálcio para a corrente sanguínea e manter a homeostase do cálcio, condição conhecida como hiperparatireoidismo secundário. Sabe-se que uma deficiência severa de vitamina D traz consequências graves à saúde óssea. Pesquisas conduzidas em diferentes partes do mundo sugerem que essa deficiência é mais comum do que se pensava, aumentando o risco de desenvolvimento de osteoporose e outros problemas de saúde (10-11).

Em crianças, a deficiência de vitamina D severa resulta em mineralização óssea inadequada. O crescimento ósseo é seriamente afetado pelas fraturas. Os ossos continuam a se alargar, mas, com a ausência de uma adequada mineralização, os membros (braços e pernas) tornam-se curvados em arco. Em bebês, fraturas podem resultar em retardo no fechamento das fontanelas no crânio, e as costelas podem tornar-se deformadas devido à ação do diafragma. Em casos severos, baixos níveis

de cálcio sérico (hipocalcemia) podem causar derrame cerebral (12).

Já em adultos, não há mais crescimento ósseo, mas permanecem em constante remodelação. Neste caso, a deficiência de vitamina D provoca um defeito na mineralização óssea, levando à osteomalácia. Neste caso, o colágeno da matriz óssea é preservado, mas o cálcio esquelético se perde progressivamente, resultando em dor óssea e osteomalácia. Além disso, o hiperparatireoidismo secundário associado com a deficiência de vitamina D aumenta a mobilização de cálcio do esqueleto, resultando em osso porótico (10).

Não há consenso sobre qual nível de 25-OHD3 é essencial para manter normal o metabolismo de cálcio e o pico de massa óssea em adolescentes e jovens adultos. Por outro lado, evidências científicas comprovam que, nos idosos, ocorre aumento do requerimento de vitamina D com o propósito de manter normal o metabolismo de cálcio e maximizar a saúde óssea, devendo a concentração sérica de 25-OHD3 se manter entre 30 e 40 ng/mL (75 e 100 nmol/L) (10).

Outras ações da vitamina D regulando positivamente a formação de osso incluem: inibição da síntese de colágeno tipo 1; indução da síntese de osteocalcina; promoção da diferenciação, *in vitro*, de precursores celulares monócitos-macrófagos em osteoclastos. Além disso, estimula a produção do ligante RANK (RANK-L), o que resulta em um efeito que facilita a maturação dos precursores de osteoclastos em osteoclastos, que, por sua vez, mobilizam os depósitos de cálcio do esqueleto, para manter a homeostase do cálcio (13).

4.3 Proliferação e diferenciação celular

A proliferação celular é a divisão rápida de células; já a diferenciação celular é o resultado da especialização das células em funções específicas. Em geral, a diferenciação celular leva à diminuição da proliferação. Enquanto a proliferação celular é essencial para o crescimento e a especialização, uma descontrolada proliferação das células associada a mutações específicas pode acarretar doenças como o câncer (10).

É consenso que a $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ é um potente hormônio antiproliferativo e pró-diferenciativo. Portanto, a vitamina D inibe a proliferação e estimula a diferenciação celular (9-10).

4.4 Pele

Na pele, o calcitriol desenvolve importante papel por meio da inibição da proliferação e estimulação da diferenciação de queratinócitos (células diferenciadas do tecido epitelial e invaginações da epiderme para a derme – como os cabelos e unhas – responsáveis pela síntese da queratina), e pelos análogos da vitamina D que são usados no tratamento da psoríase (5,14).

4.5 Sistema imune

A $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ é um potente modulador do sistema imune. O VDR pode ser encontrado em diferentes células do sistema imune, como linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas (10).

De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida. Tem sido demonstrada uma relação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes, como diabetes melito insulino-dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença inflamatória intestinal (DII) (13,15).

Sugere-se que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes como também poderiam ser utilizados no seu tratamento. A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, diabetes melito tipo 1, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e LES (13,16).

4.6 Neoplasias

Estudos epidemiológicos mostram associação entre baixos níveis de 25-OHD3 e risco aumentado para o desenvolvimento de alguns tipos de cânceres, sendo os mais estudados os de mama, colorretal e de próstata (17), cujas células expressam a 1-hidroxilase. Como a $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ também tem ação inibitória na angiogênese (provavelmente pela inibição do fator de crescimento endotelial vascular), que é um processo fundamental para o crescimento de tumores sólidos, acredita-se que essa atividade antiangiogênica seja um dos mecanismos responsáveis por sua capacidade tumoral-supressiva (17-18).

4.7 Sistema neuromuscular

Há várias evidências de que a vitamina D participa de dois aspectos importantes da função neuromuscular: a força muscular e o equilíbrio. Especialmente no que se refere à célula muscular esquelética, sabe-se que a vitamina D atua por meio de um receptor específico, exercendo ações que envolvem desde a síntese proteica até a cinética de contração muscular, que repercutem na capacidade de realizar movimentos rápidos, evitando quedas (19).

A deficiência de vitamina D pode provocar fraqueza e dor muscular em crianças e adultos. Em um estudo realizado em 150 pacientes de uma clínica em Minnesota (EUA), verificou-se que 93% dos pacientes que apresentavam dor musculoesquelética não específica tinham níveis deficientes de vitamina D (20). Outro estudo randomizado revelou que mulheres idosas que receberam suplementação de 800 UI/dia de vitamina D e 1200 mg/dia de cálcio por 3 meses apresentaram aumento da força muscular e diminuição do risco de queda em 50%, quando comparadas com o grupo que recebeu apenas suplementação de cálcio (21).

4.8 Secreção de insulina

Atualmente, estudos em humanos sugerem que a 25-OHD3 pode atuar como potente agente modificador do risco para o aparecimento do diabetes melito tipo 2 (DMT2) (22).

O desenvolvimento de DMT2 envolve alterações na função das células- β do pâncreas e resistência

periférica à ação da insulina. A 25-OHD3 pode atuar nesses mecanismos em virtude da presença de VDR nas células- β e de proteínas ligadoras de cálcio dependentes de vitamina D (DBP) no tecido pancreático (23).

A vitamina D pode afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose direta ou indiretamente (24). O efeito direto parece ser mediado pela ligação da 1,25(OH)2D3 ao VDR da célula- β . Alternativamente, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro das células- β pela enzima 1-hidroxilase, expressa nessas células (25). O efeito indireto é mediado pelo fluxo de cálcio intra e extracelular nas células- β . Zemel (26) demonstrou que o aumento na 1,25(OH)2D3 e no PTH induz maior influxo de cálcio para o interior das células. Como a secreção de insulina é um processo cálcio-dependente mediado pela 1,25(OH)2D3 e pelo PTH, o aumento nas concentrações destes, devido à insuficiência de 25-OHD3, pode reduzir a capacidade secretora dessas células (24). Adicionalmente, a deficiência de 25-OHD3 parece dificultar a capacidade das células- β na conversão da pró-insulina à insulina (27).

Com relação à ação da 25-OHD3 na resistência à insulina, os efeitos podem também ser diretos (via estímulo da vitamina D para expressão do receptor da insulina, aumentando, assim, a resposta insulínica ao estímulo da glicose) ou indiretos (via concentração de cálcio intracelular) (28). O cálcio intracelular é essencial para mediar a resposta insulínica nos tecidos muscular e adiposo; desse modo, alterações na concentração de cálcio nesses tecidos podem contribuir para elevar a resistência periférica à ação da insulina, via redução da transdução de sinal e redução na atividade do transportador de glicose 4 (GLUT-4) (29). A deficiência de vitamina D pode levar à diminuição da secreção de insulina, tanto em modelos animais quanto em seres humanos, e pode induzir à intolerância à glicose (30).

4.9 Sistema cardiovascular

Várias células que compõem o sistema cardiovascular expressam a 1-hidroxilase e/ou o VDR, como as células musculares lisas e endoteliais dos vasos sanguíneos, miócitos, e as células justaglomerulares do néfron (produtoras de renina). A 1 α ,25-(OH)2D3 participa do controle da função cardíaca e da pressão arterial por meio da regulação do crescimento das células musculares lisas, do grau de contratilidade miocárdica e da inibição da renina, interferindo na dinâmica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (10,18).

4.9.1 Regulação da pressão arterial

Vários estudos apontam níveis séricos de 1 α ,25-(OH)2D3 inversamente associados à pressão arterial ou à atividade da renina plasmática em normotensos e hipertensos (31-33). A ação do calcitriol influenciando a expressão gênica ocorre por meio do receptor de vitamina D (VDR) presente em vários tecidos/células, como no aparelho justaglomerular (34). Em 2008, Kong e cols. (35) demonstraram que a supressão da expressão de renina pelo calcitriol *in vivo* é independente do PTH e do cálcio.

Estudos experimentais demonstraram que a 1 α ,25-(OH)2D3 inibe a expressão da renina no

aparelho justaglomerular (36) e bloqueia a proliferação de célula vascular muscular lisa (VSMC) (37). Assim, a relação vitamina D/hipertensão pode ocorrer via sistema renina-angiotensina e função vascular. Além disso, a 1-hidroxilase tem expressão em diversos tecidos, como células endoteliais, VSMC, além das células renais (38), sugerindo efeito parácrino da 25-OHD3 independente dos níveis circulantes de $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$.

4.10 Cérebro

Em estudos realizados em animais de laboratório, demonstrou-se que a $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ apresenta ações estimulatórias do fator de crescimento neural e moduladoras do desenvolvimento cerebral (39). Como várias células do cérebro humano expressam a 1-hidroxilase e o VDR, acredita-se, a partir de estudos moleculares, que a $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ exerça ações na regulação do desenvolvimento e nas funções cerebrais (18,40).

4.11 Obesidade

Deficiência de vitamina D é frequentemente observada em indivíduos obesos (41). Especula-se que a insuficiência de vitamina D não seja apenas consequência da menor exposição solar em obesos, mas também um dos fatores que desencadeia o acúmulo de gordura corporal (22).

Revisando o tema, Schuch e col. (22) destacam que uma das causas da deficiência de vitamina D em indivíduos obesos e com DMT2 pode estar ligada ao depósito de vitamina D nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade e acionando o hipotálamo, resultando no aumento da sensação de fome e na diminuição do gasto energético. Essa situação também pode levar ao aumento dos níveis séricos de PTH, resultando em diminuição da sensibilidade à insulina e ao aumento desproporcional na concentração de cálcio intracelular (22).

Em resumo, os distúrbios clínicos que ocorrem em seres humanos relacionados com a vitamina D podem ser resultantes de:

- alterações na disponibilidade da vitamina D;
- alterações na conversão da vitamina D3 em 25-OHD3;
- alterações na conversão da 25-OHD3 em $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ e/ou em $24\text{R},25\text{(OH)}_2\text{D}_3$;
- variações na capacidade de resposta do órgão-alvo para a $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, ou, possivelmente, para a $24\text{R},25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ (4).

Na figura 3, encontra-se um resumo das respostas biológicas geradas pela $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ em diferentes sistemas fisiológicos, e doenças associadas com deficiência de vitamina D.

Sistemas Fisiológicos	Respostas Biológicas	Deficiência de Vitamina D Doenças Associadas
Celular	→ Regulação do ciclo celular Inibição da proliferação celular	Câncer próstata, seio, cólon Câncer (prevenção) Leucemia (tratamento)
Homeostase do cálcio	→ Absorção intestinal do cálcio Remodelação óssea	Raquitismo, osteomalácia, osteoporose
Sistema Imune Inato Adaptativo	→ Estimula a síntese de peptídeos antimicrobiais Função de células T e dendríticas	Aumento da prevalência de infecções, ex: tuberculose Aumento de doenças autoimunes ex: diabetes tipo 1, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, psoríase
Pâncreas células β	→ Estimula a secreção de insulina	Intolerância a glicose e diabetes tipo 2
Cardiovascular	→ Regulação da renina-angiotensina coagulação, fibrinólise, função do músculo cardíaco	Hipertensão: aumento de risco cardiovascular, trombogênese
Muscular	→ Promove desenvolvimento normal do músculo esquelético, melhora da força muscular	Miopatia muscular, aumento de quedas
Cerebral	→ <i>Em estudo</i> – Presença de VDR e 1 ^a hidroxilase no cérebro	<i>In utero</i> – pode alterar o comportamento em ratos

Fonte: Norman AW; Bouillon R, 2010 (adaptado) (42).

Figura 3. Respostas biológicas geradas pela 1 α ,25-(OH)2D3 em diferentes sistemas fisiológicos, e doenças associadas com deficiência de vitamina D.

5. DEFICIÊNCIA/INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Atualmente, a deficiência/insuficiência de vitamina D pode ser considerada um importante problema de saúde pública devido a suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças (43). Em 2008, uma publicação referente ao *22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D* relatou insuficiência de vitamina D em 1 bilhão de indivíduos ao redor do mundo, principalmente em idosos (44).

Inicialmente, acreditava-se que países ensolarados e de menor latitude, como o Brasil, não apresentavam deficiência de vitamina D. Em uma revisão sistemática realizada entre julho e agosto de 2011 por Brito e Mujica (45), com o objetivo de avaliar a prevalência da deficiência de vitamina D na América Latina, os autores mostraram que existem vários estudos locais mostrando alta prevalência de deficiência de vitamina D em diferentes faixas etárias.

No Brasil, não há estudo nacional com amostra representativa avaliando o estado nutricional da vitamina D. No entanto, na última década, vários estudos locais demonstraram deficiência ou insuficiência dessa vitamina em homens e mulheres, de diferentes faixas etárias e regiões do país, corroborando os achados de baixo consumo dietético da vitamina D e menor exposição aos raios solares UVB.

Em mulheres na pós-menopausa, a prevalência de insuficiência ou deficiência de vitamina D tem sido acima de 60% (46), assim como em pacientes hospitalizados (47). Nos idosos não institucionalizados, a deficiência de vitamina D ocorreu em 15,4% dos pacientes, insuficiência em 41,9% e hiperparatiroidismo secundário (HPS) em mais de 50% (48-50). Em adolescentes saudáveis, Peters e col. (51) mostraram insuficiência de vitamina D em 60% da amostra. Mais recentemente, Martini e col. (52), avaliando indivíduos de uma amostra representativa da cidade de São Paulo, mostraram que a maior concentração de 25-OHD3 foi observada no outono (20,7 ng/mL) e a menor no verão (12,0 ng/mL). Os autores também observaram que gênero, índice de massa corporal, atividade física, álcool e tabagismo, estágio de vida, renda familiar, cor da pele, circunferência da cintura e época do ano podem explicar 22% da variabilidade de 25-OHD3 (52).

Do mesmo modo, em doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (53), artrite reumatoide (54) e doença inflamatória intestinal (55), o achado de insuficiência de vitamina D também tem sido relatado, especialmente naqueles com maior atividade da doença. Premaor e col (56). encontraram, ainda, baixos valores de vitamina D em 57,4% dos residentes médicos de Porto Alegre-RS, com HPS em quase 40% deles, similar aos achados do estudo de Maeda e col. (57).

Além disso, a insuficiência/deficiência de vitamina D também é uma constante em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador não dialítico (58), bem como naqueles submetidos à cirurgia bariátrica (59-60) e epiléticos jovens em uso crônico de anticonvulsivantes (61).

6. NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D

Como discutido anteriormente, a vitamina D não é somente um fator patogênico para doenças ósseas como raquitismo, osteomalácia e osteoporose, mas também pode ter participação no desenvolvimento de doenças malignas, inflamatórias e autoimunes.

Adequada concentração sérica desta vitamina é muito importante para todos os estágios de vida, desde o desenvolvimento fetal até a senescência. É consenso que o nível sérico da 25-OHD3 é o melhor indicador de suficiência de vitamina D (62). Os níveis séricos tidos como adequados ou não ainda são muito discutidos na literatura.

Bischoff-Ferrari e col. (63), em 2006, avaliaram qual seria a concentração sérica ótima da 25-OHD3 para resultados não esqueléticos de significativa importância para a saúde pública, incluindo função das extremidades baixas, quedas, saúde dental e prevenção de câncer colorretal durante a vida adulta. Os autores concluíram que a concentração sérica que traria maiores benefícios seria aquela em torno de 75 nmol/l (30ng/ml), mas que melhor ainda seria entre 90 e 100 nmol/l (36-40 ng/ml) (63).

Em 2011, Holick e col. (62) publicaram uma diretriz para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D, revisada e apoiada pela Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos. A diretriz considera como deficiência de vitamina D concentrações séricas de 25-OHD3 menores de 50 nmol/L (20 ng/mL), insuficiência de vitamina D concentrações séricas de 25(OH)D entre 50 e 74,9 nmol/L (20-29,9 ng/mL), e suficiência entre 75 e 250 nmol/L (30 e 100 ng/mL). Os Indicadores de saúde para diferentes concentrações séricas de 25-OHD3 estão listados na tabela 1.

Tabela 1. Indicadores de saúde para diferentes concentrações séricas de 25(OH)D

Concentração sérica 25-OHD3 ng/mL	Concentração sérica 25-OHD3 nmol/L	Indicador de saúde
< 20	< 50	Deficiência
20 – 30	50 – 75	Insuficiência
30 – 100	75 – 250	Suficiência
> 100	> 250	Excesso
> 150	> 375	Risco de toxicidade

Vários elementos podem influenciar a concentração plasmática da 25-OHD3 como fatores que afetam a síntese cutânea da vitamina D sob a influência da radiação UVB (idade, concentração de melanina na pele, como estação do ano, latitude, altitude, condições do tempo, hora do dia, vestuário, uso de filtro solar e poluição atmosférica), fatores nutricionais (ingestão de alimentos ricos em vitamina D, alimentos enriquecidos com vitamina D e suplementos), fatores que afetam a absorção intestinal de vitamina D (*síndrome de má absorção intestinal*, *doença inflamatória intestinal*), fatores que afetam o metabolismo da vitamina D no fígado (insuficiência hepática, uso de corticosteroides), adiposidade (64).

7. RECOMENDAÇÕES

Em 1997, o *Food and Nutrition Board* (FNB), do *Institute of Medicine* (IOM) dos EUA, utilizando a bibliografia disponível naquele momento, estabeleceu valores de referência para μg de vitamina D que representam a ingestão adequada (AI – *adequate intake*) suficiente para manter adequados os níveis séricos da 25-OHD3 para indivíduos que apresentam limitada exposição solar (65). Esses valores foram muito discutidos por cientistas do mundo todo, pois as recomendações de vitamina D para as diversas faixas etárias eram baseadas apenas na manutenção da saúde óssea. Desde 1997, ano em que as DRIs (*dietary reference intakes*) foram publicadas, muito se tem aprendido sobre os efeitos benéficos não-calcêmicos da vitamina D, o que tornava as recomendações de ingestão de vitamina D inapropriadas.

Apesar da deficiência/insuficiência de vitamina D ser repetidamente reportada na literatura, a AI, tendo como base as DRIs, não era suficiente para manter o PTH em níveis adequados e para a prevenção de diversas doenças crônicas (38). Alóia e col., em 2008 (66), revisando esta temática, publicaram artigo sugerindo que a recomendação de ingestão de vitamina D para indivíduos com 25-OHD3 abaixo de 55 nmol/L (22 ng/mL) fosse de 125 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (5.000 UI/dia), e para indivíduos

com 25-OHD3 acima de 55 nmol/L fosse de 95 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (3.800 UI/dia). Mosekilde, em 2008 (67), também realizando revisão sobre este tema, sugeriu que a ingestão de vitamina D, com a finalidade de manter os níveis séricos da 25-OHD3 entre 75 e 100 nmol/L (30 e 40 ng/mL), deveria ser entre 17,5 a 25 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (700 a 1.000 UI/dia).

Além disso, em editorial publicado em 2007 no *American Journal Clinical Nutrition*, renomados pesquisadores da área da vitamina D evidenciaram que, mesmo ingerindo uma quantidade diária de 10.000 UI (250 μg), não havia efeitos tóxicos para o organismo, não acarretando efeitos adversos à saúde (68).

Ao longo dos últimos dez anos, pesquisas científicas mostraram vários dados conflitantes sobre os benefícios não ósseos da vitamina D e sobre o quanto se deveria ingerir desta vitamina para ser saudável. Para ajudar a esclarecer esta questão, o IOM encarregou um comitê de peritos para revisar os dados da literatura científica, bem como atualizar as recomendações nutricionais de cálcio e vitamina D para indivíduos, conhecida como DRIs (69-70).

O comitê do IOM concluiu que os dados científicos referentes ao papel da vitamina D na saúde óssea eram consistentes e que forneciam base sólida para determinar as necessidades de ingestão alimentar. Entretanto, os dados referentes às ações não ósseas do cálcio e da vitamina D, incluindo câncer, doenças cardiovasculares e hipertensão arterial, diabetes e síndrome metabólica, quedas, resposta imune, desempenho físico, pré-eclâmpsia, e dados reprodutivos, foram considerados inconsistentes, inconclusivos e insuficientes a fim de estabelecer recomendações nutricionais (69-70).

Sendo assim, baseadas nas ações da vitamina D na saúde óssea, em novembro de 2010, foram lançadas as novas recomendações para cálcio e vitamina D (69). A ingestão dietética recomendada (*recommended dietary allowances* – RDA) de vitamina D pelo IOM, para as diferentes faixas etárias, está presente na tabela 2.

Já a Sociedade Americana de Endocrinologia, com o objetivo de fazer recomendações para prevenir e tratar a deficiência/insuficiência de vitamina D, acredita que, em vez de fixar um valor exato, algo irreal na prática clínica, deve-se recomendar uma faixa de ingestão, algo mais razoável. Desta forma, recomenda para crianças de 0-1 ano a ingestão de 400-1000 UI (10-25 μg) de vitamina D por dia. Para crianças acima de 1 ano de idade, a recomendação é de 600-1000 UI/dia (15-25 $\mu\text{g}/\text{dia}$), e para adultos e idosos, de 1500-2000 UI/dia (37,5-50 $\mu\text{g}/\text{dia}$) (62).

Tabela 2. Ingestão diária recomendada de vitamina D para indivíduos

Estágio de vida	EAR UI/dia ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	RDA UI/dia ($\mu\text{g}/\text{dia}$)	UL UI/dia ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
0-6 meses	*	*	1000 (25)
6-12 meses	*	*	1500 (37,5)
1-3 anos	400 (10)	600 (15)	2500 (62,5)
4-8 anos	400 (10)	600 (15)	3000 (75)
9-13 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
14-18 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-30 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 anos (homens)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 anos (mulheres)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 anos	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
14-18 anos (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-50 anos (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

Fonte: Institute of Medicine. *Report Release: dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. November 30, 2010 (69).

*Para lactentes, AI de vitamina D é de 400UI/dia para 0-6 meses de idade e 400UI/dia para 6-12 meses de idade.

EAR – Necessidade média estimada.

RDA – Ingestão dietética recomendada.

UL – Nível superior tolerável de ingestão

8. TOXICIDADE

Casos de intoxicação por vitamina D são muito raros. Podem ocorrer devido a superdosagens em decorrência de erros na formulação de medicamentos, suplementos e alimentos fortificados, quando a vitamina D é adicionada em quantidade excessiva, ou devido ao abuso da ingestão de suplementos (10). Longa exposição ao sol e excessiva ingestão de alimentos naturalmente ricos em vitamina D não causam intoxicação dessa vitamina. A intoxicação de vitamina D pode levar à hipercalcemia e/ou hipercalcúria e hiperfosfatemia, resultando em perda óssea, litíase renal e calcificação de vasos sanguíneos e rins, se não for tratada por um longo período de tempo. Os sintomas da toxicidade incluem perda de apetite, náuseas, vômito, constipação, poliúria, polidipsia, desorientação, perda de peso e, em alguns casos, pode cursar em insuficiência renal (10).

Estudos mostram que alterações bioquímicas clássicas por intoxicação de vitamina D, ou seja, hipercalcemia e hiperfosfatemia, só ocorrem quando níveis séricos de 25-OHD3 são maiores que 200 ng/mL (500 nmol/L), com exceção de pacientes com hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, tuberculose e linfoma, que podem desenvolver hipercalcemia em resposta a um pequeno aumento

nos níveis séricos de vitamina D (10, 71). Tanto o IOM quanto a Sociedade Americana de Endocrinologia concordam que o limite superior dos níveis séricos de 25-OHD3 de até 100ng/mL (250 nmol/L) é seguro e não provoca intoxicação (62, 69)

Em relação à toxicidade causada pelo excesso de ingestão de vitamina D, pesquisas sugerem que a UL fixada pelo IOM para adultos e idosos é excessivamente conservadora e que é muito improvável acontecer intoxicação por vitamina D numa população saudável com níveis de ingestão menores que 10.000UI (250 μ g) por dia (72-73).

9. FONTES

9.1 Luz solar

A exposição à luz solar fornece para a maioria das pessoas o requerimento necessário de vitamina D. A que é produzida na pele pode durar, pelo menos, o dobro do tempo no sangue, em comparação com a que é ingerida (74). Quando um adulto, usando roupa de banho, é exposto a uma dose eritematosa mínima de radiação ultravioleta (aquela que causa uma ligeira coloração rosa na pele após 24 horas da exposição), a quantidade de vitamina D produzida é equivalente à ingestão de 10.000 a 25.000 UI (75).

Crianças e adolescentes que praticam pelo menos duas ou três vezes por semana atividades ao ar livre geralmente sintetizam toda a vitamina D de que precisam. Em idosos, a capacidade de sintetizar vitamina D pela exposição à luz solar encontra-se diminuída, em decorrência de a pele do idoso perder progressivamente sua eficiência de síntese de vitamina D. Por isso, concentrações diminuídas de vitamina D são mais frequentes neste grupo etário, fato que pode ser agravado pela menor exposição solar comum em idosos (75).

O uso de protetor solar, importantíssimo e indispensável para prevenção de câncer de pele, diminui a síntese cutânea da vitamina D. A aplicação de protetor solar com fator de proteção solar (FPS) 8 reduz a síntese cutânea de vitamina D em 90%; os de FPS 15, em 95% e os de FPS 30, em 99%. Em latitudes ao redor de 45 graus norte ou 40 graus sul, a radiação de raios UVB disponível para a síntese de vitamina D é insuficiente entre os meses de novembro e março (75).

9.2 Fonte alimentar

Na forma natural, poucos alimentos contêm vitamina D. Entre estes se incluem óleo de fígado de peixe, alguns tipos de peixe como sardinha, salmão, arenque e atum, e gema de ovo (76). Em países onde há fortificação de alimentos com vitamina D, o maior consumo dessa vitamina provém de alimentos fortificados, como leite, margarina, pães, cereais matinais e suco de laranja. O conteúdo de vitamina D em alimentos não fortificados é geralmente baixo, com exceção de peixes como o salmão e a sardinha, que chegam a conter de 5 a 15 μ g (200 a 600 UI)/100 g (77). Na tabela 3 estão listados alguns alimentos ricos em vitamina D (em 100 g de alimento).

Tabela 3. Quantidade aproximada de vitamina D aproximada em alguns alimentos

Alimento	Tamanho da porção	Vitamina D (UI)
Óleo de fígado de peixe	23,1 mg/1 colher de sopa	924
Salmão grelhado	100 g	284
Cavalinha grelhada	100 g	352
Atum enlatado em salmoura	100 g	144
Sardinha enlatada em salmoura	100 g	184
Ovo de galinha	50 g/1 unidade média	3
Fígado de boi frito	100 g	36
Margarina fortificada	20 g	62
Cereal matinal fortificado	30 g/porção média	52

Fonte: International Osteoporosis Foundation, 2006 (adaptado) (77).

9.3 Fortificação alimentar

A fortificação com vitamina D para diferentes alimentos pode ser obrigatória (alimentos específicos devem conter certo nível de vitamina D) ou voluntária (é permitido adicionar vitaminas a alimentos específicos, mas não é obrigatório). Portanto, regulamentações de alimentos devem impor o nível e o tipo de alimento que pode ser fortificado. Entretanto, quando a fortificação é voluntária, o número de alimentos fortificados com vitamina D pode determinar a ingestão da população.

Nos Estados Unidos, existe produção voluntária de um grande número de alimentos com vitamina D, como leite, margarina, cereais matinais, pães e massas. Na Europa, a fortificação com vitamina D é diferente em cada país, e o nível de fortificação pode ser muito variado. Na Finlândia e Suécia, somente leite e derivados são fortificados com vitamina D. No Reino Unido, o leite não é fortificado, mas a margarina, sim (78). Na Austrália, existe a fortificação obrigatória de alimentos do tipo margarinas e a fortificação voluntária de creme de leite, leite em pó, iogurtes e queijos (62).

Assim, a ingestão de vitamina D varia de acordo com as práticas de fortificação. No Reino Unido, com o aumento da fortificação de cereais, a principal fonte alimentar de vitamina D são agora os produtos de cereais (33%) (79). Na Austrália, a Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) estimou que a margarina proporciona mais de 48% do total de ingestão de vitamina D entre os homens e mulheres, seguido de peixe enlatado (16%) e ovos (10%).

10. INGESTÃO ALIMENTAR DE VITAMINA D PELA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Estudos realizados no Brasil mostram que a ingestão alimentar de vitamina D é inferior à recomendação das DRIs.

O estudo Nutri-Brasil Infância, realizado em 2008 com o objetivo de estimar a prevalência de inadequação nutricional do cardápio de 3111 pré-escolares de 2 a 6 anos, mostrou que cerca de 57% das crianças entre 2 e 4 anos e 62% das crianças entre 4 e 6 anos apresentaram ingestão deficiente

de vitamina D ($59,2 \pm 41,2$ UI/dia), sendo que, quando o estudo foi realizado, a recomendação deste nutriente era um terço da quantidade recomendada hoje (80).

Em adolescentes pós-púberes, Peters e col. (81) avaliaram a ingestão de vitamina D e observaram que nenhum adolescente ingeria o recomendado ($124,0 \pm 28$ UI/dia). Além disso, também foi observada uma correlação positiva e significativa entre a ingestão de produtos lácteos com a ingestão de vitamina D, e a ingestão deste nutriente foi maior entre os adolescentes que realizavam o jejum diariamente. Sendo assim, a ingestão de leite e derivados e o hábito de realizar o jejum devem ser incentivados tanto em crianças quanto em adolescentes (81).

Em adultos com mais de 45 anos e idosos, de ambos os sexos, de todas as regiões brasileiras, a ingestão média de vitamina D foi de $1,86 \mu\text{g}/\text{dia}$ ($74,4$ UI/dia) independentemente do sexo, faixa etária, região do país e classe socioeconômica (82). Martini e col. (52), avaliando adolescentes, adultos e idosos de uma amostra representativa da cidade de São Paulo, mostraram que nenhum indivíduo ingeria a quantidade recomendada de vitamina D para sua faixa etária, mesmo aqueles com maior renda familiar e nível educacional. Em outro estudo avaliando a ingestão alimentar de mulheres idosas com osteoporose, os autores observaram ingestão alimentar média de vitamina D de $4,2 \mu\text{g}/\text{dia}$ (168 UI/dia), também aquém do recomendado (48). Como agravante para a nossa população, a fortificação de alimentos com vitamina D não é estabelecida no Brasil.

BIBLIOGRAFIA

1. National Academy of Sciences. *Unraveling the Enigma of Vitamin D*, 2003. Disponível em: <www.nationalacademies.org>.
2. Martins e Silva J. Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. *Acta Reumatol Port* 2007;32(3):205-29.
3. Hollick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003;88:296-307.
4. University of California, Riverside. *History of vitamin D*. Disponível em: <<http://vitamind.ucr.edu/about>>.
5. Holick MF. Evolution, biologic function, and recommended dietary allowances for vitamin D. Em: *Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications*. Totowa: Humana Press, 1999; p. 1-16.
6. Chiellini G, DeLuca HF. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. *Curr Top Med Chem* 2011;11(7):840-59.
7. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone. *Mol Endocrinol* 2003;17(5):777-791.
8. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-48.
9. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):362-71.

10. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;28: doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.004. [Epub ahead of print].
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
12. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
13. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(1):67-80.
14. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky S. Vitamin D. Invited Review. *Am J Physiol* 1999;277.
15. Cantorna MT, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Bio Med* 2004;229(11):1136-42.
16. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42.
17. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7(9):684-700.
18. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011;55(8):566-575.
19. Pedrosa MAC, Castro ML. Vitamina D e função Neuromuscular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(4).
20. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78(12):1463-70.
21. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18(2):343-51.
22. Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(5):625-633.
23. Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat pancreas. *Moll Cell Endocrinol* 1988;60(2-3):109-17.
24. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;17(3):509-11.
25. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90(1-5):121-5.
26. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 2003;133:252S-256S.
27. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14(2):78-84.

28. Maestro B, Campi3n J, D3vila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47(4):383-91.
29. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017-29.
30. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57.
31. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. Calcium metabolism in essential hypertension: relationship to altered renin system activity. *Fed Proc* 1986;45(12):2739-45.
32. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3(12):903-5.
33. Imaoka M, Morimoto S, Kitano S, Fukuo F, Ogihara T. Calcium metabolism in elderly hypertensive patients: possible participation of exaggerated sodium, calcium and phosphate excretion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18(9):631-641.
34. Li YC. Vitamin D regulation of the rennin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88(2):327-31.
35. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008;74(12):1577-81.
36. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-38.
37. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(12):2465-73.
38. Merke J, Milde P, Lewieka S, H3gel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* 1989;83(6):1903-15.
39. Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, Voccoli V, Baviglia MG, Magni MV et al. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in embryonic hippocampal cells. *Hippocampus* 2010;20(6):696-705.
40. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanatomy* 2005;29:21-30.
41. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med* 2013;10(2):e1001383.
42. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Experimental Biology and Medicine* 2010;235:1034-45.

43. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45(4):339-414.
44. James WP. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nut Rev* 2008;66(5):286-90.
45. Brito A, Mujica MF. Technical Report – *Vitamin D deficiency in Latin America and the Caribbean: a systematic review*. Manuscript presented to DSM Nutritional Products Ltd. 2011.
46. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Internal Med* 2006;260(3):245.
47. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine* 2004;24(1):47-53.
48. Genaro PS, Pereira GAP, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Relationship between nutrient intake and vitamin D status in osteoporotic women. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77(6):376-81.
49. Scalco R, Premaor MO, Fröhlich PE, Furlanetto TW. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine* 2008;33(1):95-100.
50. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 o 34'S), Brazil. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1649-54.
51. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54(1):15-21.
52. Martini LA, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-São Paulo. *Nutrition* 2013;16:1-6.
53. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* 2009;20(3):427-33.
54. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, Martini LA. Rheumatoid arthritis and bone mineral density. Which factors are associated? *São Paulo Med J*. (no prelo).
55. Souza HN, Lora FL, Kulak CA, Mañas NC, Amarante HM, Borba VZ. Low levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in patients with inflammatory bowel disease and its correlation with bone mineral density. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(4):684-91.
56. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, Furlanetto TW. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(11):991-5.
57. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Lazaretti-Castro M. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of Sao Paulo, Brazil: the Sao Paulo vitamin D

Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord* 2013;13(1):14.

58. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country. *J Ren Nutr* 2008;18(5):408-14.

59. El-Kadre LJ, Rocha PR, de Almeida Tinoco AC, Tinoco RC. Calcium metabolism in pre- and postmenopausal morbidly obese women at baseline and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2004;14(8):1062-6.

60. Pajacki D, Dalcanalle L, Souza de Oliveira CP, Zilberstein B, Halpern A, Garrido AB Jr, Cecconello I. Follow-up of Roux-en-Y gastric bypass patients at 5 or more years postoperatively. *Obes Surg* 2007;17(5):601-7.

61. Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP, Silvado CE, Paola L, Boguszewski CL. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(4):940-8.

62. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.

63. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.

64. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91(2):115-24.

65. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary reference intakes (DRI) for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride*. Washington, DC: National Academy Press; 1997. p. 250-87.

66. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008 Jun;87(6):1952-8.

67. Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutr Rev* 2008;66(suppl2):S170-S177.

68. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):6-18.

69. Institute of Medicine. *Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2010*.

70. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-8.

71. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3603-8.
72. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):288-294.
73. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):204-210.
74. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 1993;91:2552-5.
75. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-1086S.
76. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94-111.
77. International Osteoporosis Foundation. *Invest in your bones. Bone Appétit – The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones.* 2006. Disponível em <<http://www.iofbonehealth.org/publications/bone-appetit.html>>.
78. Lethonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:746-51.
79. Kinyamu HK, Gallagher JC, Rafferty KA, et al. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. *Am J Clin Nutr* 1998;67:342-8.
80. Danone Research et al. *Estudo Nutri-Brasil Infância*, 2008.
81. Peters BS, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg M, Martini LA. The influence of breakfast and dairy products on dietary calcium and vitamin D intake in postpubertal adolescents and young adults. *J Hum Nutr Diet* 2012;25(1):69-74.
82. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Risk factors for recurrent falls among Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Cad Saude Pública* 2010;26(1):89-96.

ISBN: 978-85-86126-45-1



ILSI

International Life
Sciences Institute

Brasil

ILSI BRASIL

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL

Rua Hungria, 664 - conj. 113 - 01455-904 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 - e-mail: ilsibr@ilsi.org.br