

VITAMINA D



ILSI

International Life
Sciences Institute
Brasil

SÉRIE DE PUBLICAÇÕES ILSI BRASIL:
Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes

Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos

VOLUME 2



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

© 2018 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil



Esta publicação foi possível graças ao apoio da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos, subordinada ao Comitê de Nutrição e este ao Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil.

Segundo o estatuto do ILSI Brasil, no mínimo 50% de seu Conselho Científico e de Administração deve ser composto por representantes de universidades, institutos e órgãos públicos, sendo os demais membros representantes de empresas associadas.

Na página 42, encontra-se a lista dos membros do Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil e na página 43, as empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos em 2018.

Para mais informações, entre em contato com o ILSI Brasil pelo telefone (11) 3035-5585 ou pelo e-mail: ilsibr@ilsi.org.br

As afirmações e opiniões expressas nesta publicação são de responsabilidade dos autores, não refletindo, necessariamente, as do ILSI Brasil. Além disso, a eventual menção de determinadas sociedades comerciais, marcas ou nomes comerciais de produtos não implica endosso pelo ILSI Brasil.

Autores:

Kelly Virecoulon Giudici

Barbara Santarosa Emo Peters

Lígia Araújo Martini

Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo

ÍNDICE

1. Contexto histórico	9
2. Estrutura	11
3. Metabolismo	12
4. Funções	13
4.1 Homeostase do cálcio	13
4.2 Metabolismo ósseo	14
4.3 Proliferação e diferenciação celular	15
4.4 Pele	15
4.5 Sistema imunológico	15
4.6 Neoplasias	16
4.7 Sistema neuromuscular	16
4.8 Secreção de insulina	17
4.9 Sistema cardiovascular	18
4.9.1 Regulação da pressão arterial	18
4.10 Obesidade	18
4.11 Esclerose múltipla	19
5. Efeitos da suplementação de vitamina D em doenças crônicas	21
6. Valores de referência para o status de vitamina D	23
7. Deficiência e insuficiência de vitamina D	25
8. Recomendações	27
9. Fontes	29
9.1 Luz solar	29
9.2 Fontes alimentares	29
9.3 Fortificação alimentar	30
10. Ingestão alimentar de vitamina D pela população brasileira	31
11. Toxicidade	33
12. Referências bibliográficas	34
13. Diretoria/Conselho	42
14. Empresas mantenedoras da Força-Tarefa de Alimentos Fortificados e Suplementos	43

1. CONTEXTO HISTÓRICO

A epidemia do raquitismo que ocorreu na Europa durante a revolução industrial foi alvo de pesquisas durante muitas décadas e em 1882, 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.

Em 1892, o cientista britânico T. A. Palm confirmou a relação entre a distribuição geográfica do raquitismo e a proporção de luz solar na região. Paralelamente, neste mesmo período, um pesquisador francês reportou cura entre aqueles a quem foi administrado um remédio caseiro, o óleo de fígado de bacalhau¹.

Apesar dessas descobertas, no início do século XX o raquitismo ainda era identificado em regiões da Europa. Em 1913, H. Steenbock e E. B. Hart, da Universidade de Wisconsin, demonstraram a relação entre a luz solar e a estrutura óssea 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, o cientista alemão K. Huldschinsky realizou um experimento inovador, com o qual 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, confirmaram a cura de doenças como o raquitismo com a exposição solar¹.

No campo da Nutrição, o médico inglês Sir Edward Mellanby acreditava ainda que o raquitismo pudesse ocorrer 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 óleos¹, o que foi posteriormente refutado por Elmer V. McCollum, ao identificar que aquecendo e oxigenando o óleo, este se tornava incapaz de curar a xeroftalmia, contudo permanecia eficaz contra o raquitismo.

E assim McCollum, na publicação de suas pesquisas em 1922, considerando as recém-nomeadas vitaminas A, B e C, chamou sua nova descoberta de "vitamina D"^{1,2}.

Mais tarde, outros estudos mostraram que alguns alimentos irradiados com luz ultravioleta funcionavam contra o raquitismo tão bem quanto o óleo de fígado de bacalhau.

A partir daí, iniciou-se a busca para encontrar nos alimentos e na pele qual era a substância exata ativada pela irradiação ultravioleta^{1,3}.

Ao final da década de 20, as estruturas químicas da vitamina D foram identificadas no laboratório do Professor Windaus, na Universidade de Göttingen (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.

Entretanto, ao contrário de vitaminas essenciais como a A, E e C, que os seres humanos têm que obter diretamente dos alimentos, a vitamina D pode ser produzida pelo organismo, por meio de uma reação fotossintética ao se expor a pele à luz solar⁵.

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 clivados⁶.

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 310 nm) na molécula de 7-dehidrocolesterol presente na pele.

Estima-se que em humanos 80 a 90% da vitamina D corpórea seja adquirida pela síntese cutânea, e o restante pela ingestão de alimentos que contenham esta vitamina⁵.

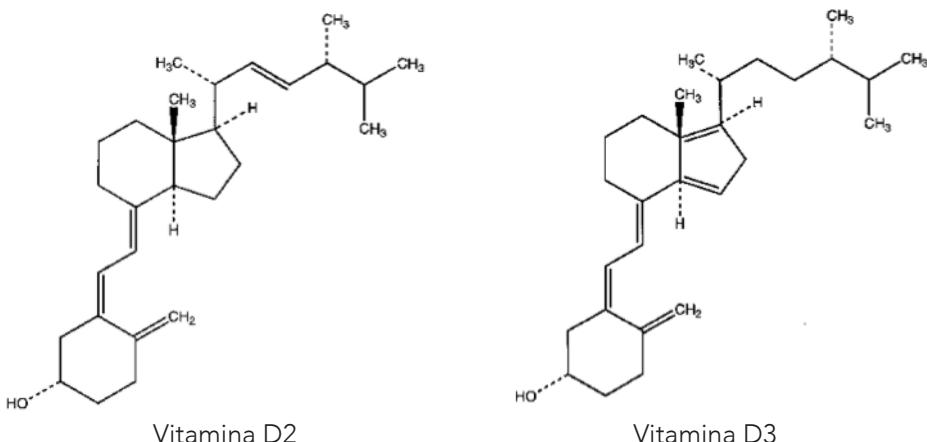


Figura 1. Estrutura química do ergocalciferol (vitamina D2) e do colecalciferol (vitamina D3).

3. METABOLISMO

A vitamina D ingerida ou sintetizada na pele a partir da radiação solar ultravioleta 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(OH)D], denominada calcidiol; depois nos rins, formando seus dois principais metabólitos: a 1 α ,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃], conhecida como calcitriol, e a 24R,25-dihidroxivitamina D₃ [24R,25(OH)₂D₃] também conhecida como 24-hidroxicalcidiol^{4,6}.

Ademais, já foram isolados e quimicamente caracterizados 37 diferentes metabólitos da vitamina D₃, entretanto suas funções ainda não estão bem esclarecidas⁴. 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 sua produção são a própria concentração da 1 α ,25-(OH)₂D₃, o paratormônio (PTH), e as concentrações séricas de cálcio e fósforo. O calcitriol também pode ser produzido em diversos outros tecidos do organismo. Os efeitos biológicos da 1 α ,25(OH)₂D₃ 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.

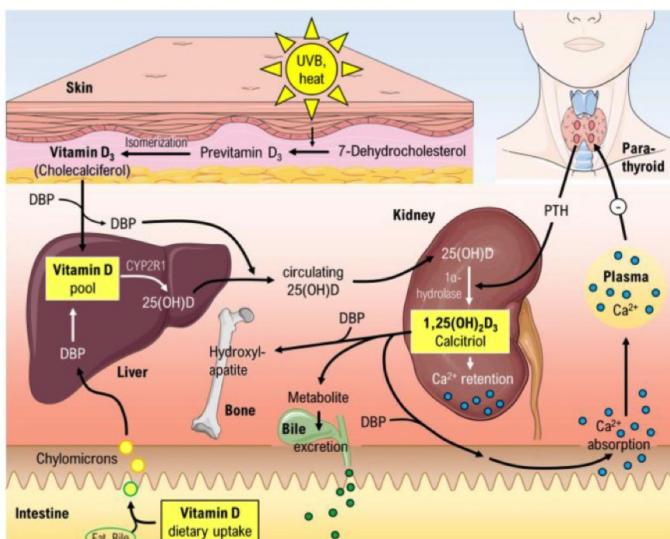


Figura 2. Metabolismo resumido da vitamina D. Adaptado de Legarth C et al., Int J Mol Sci. 2018 Feb 3;19(2). pii: E455. doi: 10.3390/ijms19020455.

4. FUNÇÕES

A $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, por meio de suas ações no intestino, rins, osso e glândulas paratireoides, é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e para o desenvolvimento de um esqueleto saudável.

Além disso, receptores desse hormônio (VDR) podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo, e diversas 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 a manutenção da densidade mineral óssea.

A vitamina D é essencial para uma eficiente utilização do cálcio e do fósforo pelo organismo.

Quando os níveis séricos de cálcio diminuem, as glândulas paratireóides secretam o PTH. A elevação das concentrações desse hormônio aumenta a atividade da enzima 1-hidroxilase nos rins, 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 proveniente da dieta. O calcitriol aumenta a absorção de cálcio no intestino delgado (principalmente no duodeno e no jejuno), bem como a de fósforo dietético ao longo do intestino, mas principalmente no jejuno e no íleo;
- Do aumento da reabsorção renal de cálcio;
- Da mobilização de cálcio dos ossos quando não há cálcio dietético suficiente para manter os níveis séricos 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 ossos⁹.

4.2 Metabolismo ósseo

Sabe-se que uma deficiência severa de vitamina D traz consequências graves à saúde óssea. Esta condição leva à diminuição dos níveis séricos de cálcio ionizado, provocando um aumento na produção e secreção do PTH¹⁰, o que resulta em inadequada mineralização ou desmineralização do esqueleto.

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 hiperparatiroidismo secundário.

Pesquisas conduzidas em diferentes partes do mundo sugerem que essa deficiência é mais comum do que se pensava, aumentando o risco de desenvolvimento de osteoprose 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, caracterizando o raquitismo.

Em bebês, fraturas podem resultar em retardamento no fechamento das fontanelas no crânio, e as costelas podem se tornar deformadas devido à ação do diafragma. Em casos severos, baixas concentrações de cálcio sérico (hipocalcemia) podem causar derrame cerebral¹².

Já em adultos não há mais crescimento ósseo, embora o esqueleto permaneça em constante remodelação. Neste caso, a deficiência de vitamina D provoca um defeito na mineralização óssea, levando à osteomalácia.

Assim, o colágeno da matriz óssea é preservado, mas o cálcio esquelético se perde progressivamente, resultando em dor. Além disso, o hiperparatiroidismo secundário associado com a deficiência de vitamina D aumenta a mobilização de cálcio do esqueleto, causando porosidade nos ossos¹⁰.

Embora ainda não haja consenso sobre qual nível de 25(OH)D é essencial para a manutenção do metabolismo de cálcio e otimização do pico de massa óssea em adolescentes e jovens adultos, 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(OH)D ser mantida entre 30 e 40 ng/mL (75 e 100 nmol/L)¹⁰.

Outras ações da vitamina D regulando positivamente a formação óssea incluem: inibição da síntese de colágeno tipo 1; indução da síntese de osteocalcina e a promoção da diferenciação, *in vitro*, de precursores celulares monócitos-macrófagos em osteoclastos.

Além disso, ela 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 cálcio¹³.

4.3 Proliferação e diferenciação celular

Em geral, a diferenciação celular leva à diminuição da proliferação celular. Enquanto a diferenciação é essencial para o crescimento e a especialização, uma descontrolada proliferação das células associada a mutações específicas pode acarretar doenças como o câncer¹⁰.

É consenso que a $1\alpha,25(OH)_2D^3$ é um potente hormônio antiproliferativo e pró-diferenciado. Portanto, a vitamina D inibe a proliferação e estimula a diferenciação celular^{9,10}.

4.4 Pele

Na pele, o calcitriol desenvolve importante papel inibindo a proliferação e estimulando a 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).

Ademais, análogos da vitamina D são usados no tratamento da psoríase^{5,14}.

4.5 Sistema imunológico

A $1\alpha,25(OH)_2D_3$ é um potente modulador do sistema imunológico. O VDR pode ser encontrado em diferentes células imunológicas, como linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas¹⁰.

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 insulinodependente (DMID), esclerose múltipla (EM), artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença inflamatória intestinal^{13,15}.

Sugere-se que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes como também possam ser utilizados no seu tratamento.

A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como em casos de encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, DMID, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e LES^{13,16}.

4.6 Neoplasias

Estudos epidemiológicos mostram associação entre baixas concentrações de 25(OH)D e risco aumentado do 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 $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ também tem ação inibitória na angiogênese (provavelmente pela inibição do fator de crescimento endotelial vascular), 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

Múltiplas evidências indicam 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 quedas¹⁹.

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 indivíduos que apresentavam dor musculoesquelética não-específica eram deficientes em vitamina D (20).

Outro estudo randomizado revelou que mulheres idosas que receberam suplementação de 800 UI/dia de vitamina D e 1.200 mg/dia de cálcio por 3 meses apresentaram aumento da força muscular e diminuição do risco de queda em 50%, quando comparadas ao grupo que recebeu apenas suplementação de cálcio (21).

4.8 Secreção de insulina

Atualmente, estudos em humanos sugerem que a 25(OH)D pode atuar como potente agente protetor contra o desenvolvimento do diabetes melito tipo 2 (DM2)²².

O desenvolvimento de DM2 envolve alterações na função das células-β do pâncreas e resistência periférica à ação da insulina.

A 25(OH)D pode atuar nesses mecanismos em virtude da presença de VDR nas células-β e de proteínas ligadoras de vitamina D (vitamin D binding protein – DBP) no tecido pancreático²³.

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 presente nas células-β. Alternativamente, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro das células-β pela enzima 1-hidroxilase, expressa nestas células²⁵.

O efeito indireto é mediado pelo fluxo de cálcio intra e extracelular nas células β. Zemel²⁶ demonstrou que o aumento nas concentrações de 1,25(OH)₂D₃ e de 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 desses, devido à insuficiência de 25(OH)D, pode reduzir a capacidade secretora dessas células²⁴.

Adicionalmente, a deficiência de 25(OH)D parece dificultar a capacidade das células-β na conversão da pró-insulina à insulina²⁷.

Com relação à ação da 25(OH)D na resistência à insulina, os efeitos também podem 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 demonstrada tanto em modelos animais quanto em seres humanos, e pode induzir à intolerância à glicose³⁰.

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 $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 concentrações séricas de $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ inversamente associados à pressão arterial ou à atividade da renina plasmática em indivíduos normotensos ou hipertensos^{31,33}.

A ação do calcitriol influenciando a expressão gênica ocorre por meio do VDR presente em vários tecidos/células, como no aparelho justaglomerular³⁴.

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 $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ inibe a expressão da renina no aparelho justaglomerular³⁶ e bloqueia a proliferação de célula muscular lisa vascular (vascular smooth muscle cells – VSMC)³⁷.

Assim, a relação entre a vitamina D e a pressão arterial pode ocorrer via sistema renina-angiotensina e função vascular.

Além disso, a 1-hydroxilase é expressa em diversos tecidos, como células endoteliais, VSMC, além das células renais³⁸, sugerindo um efeito paracrino da $25\text{(OH)}\text{D}$ independente dos níveis circulantes de $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$.

4.10 Obesidade

A insuficiência e a deficiência de vitamina D são frequentemente observadas em indivíduos obesos. Um estudo que avaliou dados de 21 coortes, totalizando 42.024 adultos, identificou que cada 1 kg/m² de IMC se associou à redução de 1,15% nas concentrações de $25\text{(OH)}\text{D}$ ³⁹.

Especula-se que tais condições não sejam apenas consequência da menor exposição solar em obesos, mas também um dos fatores que contribuem para a adipogênese²².

Em revisão sobre o tema, Schuch e col. destacam que uma das causas da deficiência de vitamina D em indivíduos obesos e com DM2 caracteriza-se pelo depósito desta vitamina lipossolúvel nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade²².

Ademais, alguns fatores comportamentais frequentemente associados a indivíduos obesos contribuem para prejuízos no status de vitamina D, como o sedentarismo, a pouca prática de atividades físicas ao ar livre e uma consequente reduzida exposição solar⁴⁰.

Além disso, a reduzida concentração de vitamina D acionaria uma cascata de reações hipotalâmicas, resultando no aumento da sensação de fome e na diminuição do gasto energético.

Essa situação também estimula o aumento das concentrações séricas de PTH, resultando em diminuição da sensibilidade à insulina e aumento desproporcional na concentração de cálcio intracelular, favorecendo a lipogênese²².

4.11 Esclerose múltipla

Dados observacionais demonstram uma forte e consistente associação inversa entre concentrações de 25(OH)D e desenvolvimento e progressão de esclerose múltipla⁴¹.

Embora ainda não totalmente elucidado, acredita-se que o mecanismo biológico envolveria a capacidade anti-inflamatória da vitamina D, uma vez que os sintomas da esclerose múltipla estão associados à produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interferon γ (IFN- γ)⁴².

Esta relação foi reforçada por estudo de randomização mendeliana que identificou que, em população canadense, um aumento de 1,5 vezes nas concentrações de 25(OH)D reduz em 50% as chances de desenvolver esclerose múltipla⁴³.

Em resumo, os distúrbios metabólicos influenciados pela vitamina D podem ser resultantes de:

- Alterações na disponibilidade da vitamina D;
- Alterações na conversão da vitamina D3 em 25(OH)D;
- Alterações na conversão da 25(OH)D em 1α,25-(OH)₂D₃ e/ou em 24R,25(OH)₂D₃;
- Variações na capacidade de resposta do órgão alvo para a 1α,25-(OH)₂D₃, ou, possivelmente, para a 24R,25(OH)₂D₃⁽⁴⁾.

Na figura 3, encontra-se um resumo das respostas biológicas geradas pela $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ em diferentes sistemas fisiológicos, e doenças associadas com a 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, colôn 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	Em estudo – Presença de VDR e 1α -hidroxilase no cérebro	<i>In utero</i> – pode alterar o comportamento em ratos

Figura 3. Respostas biológicas geradas pela $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ em diferentes sistemas fisiológicos, e doenças associadas com deficiência de vitamina D.

Adaptado: Norman & Bouillon, 2010 (44).

5. EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM DOENÇAS CRÔNICAS

Diante do atual cenário de identificação das diversas vias de atuação da vitamina D no metabolismo, bem como de sua relação com a prevenção e tratamento de doenças crônicas, muitos estudos de suplementação vêm sendo conduzidos.

Os resultados são, contudo, ainda bastante divergentes devido às diferentes metodologias, dosagens, formulações, tempo de intervenção, tamanho amostral e características dos sujeitos de estudo.

Assim, visando proporcionar uma visão geral e atualizada (últimos 2 anos), a seguir são brevemente apresentados os principais resultados de recentes revisões sistemáticas e metanálises relacionadas à suplementação de vitamina D nas principais doenças crônicas:

- Obesidade: Uma metanálise realizada por Golzarand e col. comprovou que existe uma correlação inversa entre 25(OH)D e porcentagem de gordura corporal. Já a suplementação vitamina D3 tem efeito modesto, porém não significante na porcentagem de massa gorda⁴⁵.
- DM2: Revisão sistemática e metanálise realizada com 2703 indivíduos concluiu que a suplementação de vitamina D3 em doses médias de 2000 UI e por curto período (aproximadamente 3 meses) foi capaz de reduzir a resistência à insulina, principalmente em pacientes não obesos, deficientes em vitamina D e com controle glicêmico adequado⁴⁶.
- DCV: Segundo metanálise realizada por Zittermann⁴⁷, ensaios clínicos randomizados não excluem pequenos efeitos benéficos da suplementação de vitamina D (em doses diárias de 1.000 a 5.333 UI) em parâmetros como a rigidez arterial, contudo não foi observada redução na ocorrência de eventos cardiovasculares após suplementação. Por outro lado, alguns estudos alertam para potenciais efeitos nocivos de suplementação de vitamina D em eventos cardiovasculares quando as concentrações de 25(OH)D excedem 100 nmol/L (40 ng/mL).
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS): Ensaio clínico demonstraram efeitos mínimos ou inexistentes da suplementação de curto prazo na pressão arterial de indivíduos normotensos. Porém, suplementação de longo prazo poderia prevenir o desenvolvimento de HAS em indivíduos com maior susceptibilidade. A adequação do status de vitamina D em indivíduos deficientes por meio de suplementação significantivamente reduz a pressão arterial, principalmente naqueles com DM2 ou intolerância à glicose⁴⁸.

- Esclerose múltipla: Poucos estudos com suplementação foram publicados e outros estão sendo realizados, com achados inconsistentes até o momento. Porém, evidências apontam que a esclerose múltipla tem uma progressão mais atenuada na presença de concentrações mais elevadas de 25(OH)D (49).

6. VALORES DE REFERÊNCIA PARA O STATUS DE VITAMINA D

Como discutido anteriormente, a insuficiência e a deficiência de vitamina D não são somente um fator patogénico para doenças ósseas como o raquitismo, osteomalácia e osteoporose, mas também podem 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 senescênci a.

É consenso que o nível sérico da 25(OH)D é o melhor indicador de suficiência de vitamina D⁵⁰, porém os valores de referência considerados adequados ou não ainda são muito discutidos na literatura.

Bischoff-Ferrari e col., em 2006, avaliaram qual seria a concentração sérica ótima da 25(OH)D para resultados não-esqueléticos de significante 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 75nmol/L (30 ng/mL), sendo as concentrações entre 90 e 100 nmol/L (36-40 ng/mL) ainda mais benéficas⁽⁵¹⁾.

Em 2011, Holick e col. publicaram uma diretriz para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D, revisada e apoiada pela Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos⁵⁰.

Essa diretriz considera como deficiência de vitamina D as concentrações séricas de 25(OH)D menores de 50 nmol/L (20 ng/mL), insuficiência de vitamina D as 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(OH)D estão listados na tabela 1.

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

Concentração sérica de 25(OH)D ng/mL		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 sérica da 25(OH)D, como fatores que afetam a síntese cutânea da vitamina D sob a influência da radiação UVB (idade, concentração de melanina na pele, 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 ou fortificados 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), e excesso de adiposidade⁵².

7. DEFICIÊNCIA E INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Como visto acima, a deficiência e a insuficiência de vitamina D podem ser consideradas um importante problema de saúde pública devido a suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças⁵³, e afetam atualmente mais de 1 bilhão de indivíduos ao redor do mundo⁵⁴, principalmente os idosos⁵⁵.

Inicialmente, acreditava-se que países ensolarados e de menor latitude, como o Brasil, não apresentassem deficiência de vitamina D. Tal suposição foi, todavia, refutada por diversos estudos, conforme demonstrado em uma revisão sistemática de literatura que identificou altas prevalências da deficiência de vitamina D em países da América Latina, em diferentes faixas etárias⁵⁶.

No Brasil, uma metanálise de 72 estudos avaliando a distribuição espacial do status de vitamina D em diferentes faixas etárias observou concentrações médias de 25(OH)D de 67,7 nmol/L (27,1 ng/mL), e prevalências de insuficiência e de deficiência de, respectivamente, 45,3% e 28,2%.

As prevalências de deficiência mais elevadas foram encontradas nas regiões Sul e Sudeste, enquanto as maiores prevalências de insuficiência de vitamina D foram observadas nas regiões Sudeste e Nordeste do país⁵⁷.

Estes achados corroboram evidências da atual baixa ingestão dietética da vitamina D e exposição pouco frequente aos raios solares UVB da população brasileira, o que reforça a necessidade de esforços individuais e coletivos para a melhoria do status de vitamina D entre os brasileiros.

Em mulheres na pós-menopausa foi observada prevalência de insuficiência ou deficiência de vitamina D acima de 60% (58), assim como em pacientes hospitalizados⁵⁹.

Em idosos não-institucionalizados, a deficiência ou insuficiência de vitamina D ocorreu em mais de 57% dos pacientes (60,61).

Estudos brasileiros avaliando adolescentes observaram insuficiência e deficiência de vitamina D em mais de 60% da amostra^{62,63}. Martini e col., avaliando indivíduos de uma amostra representativa da cidade de São Paulo, mostraram que a maior concentração de 25(OH)D foi observada no outono (20,7 ng/mL) e a menor no verão (12,0 ng/mL).

Os autores também observaram que, somados à época do ano, gênero, cor da pele, índice de massa corporal, circunferência da cintura, atividade física, ingestão de álcool, tabagismo, estágio de vida e renda familiar foram fatores responsáveis por 22% da variabilidade de 25(OH)D⁶⁴.

Em indivíduos com doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico⁶⁵, artrite reumatoide⁶⁶ e doença inflamatória intestinal⁶⁷, elevadas prevalências de insuficiência de vitamina D também têm sido relatadas, especialmente naqueles com maior atividade da doença.

Além disso, a insuficiência / deficiência de vitamina D também é uma constante em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador não-dialítico⁶⁸, bem como em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica^{69,70} e epilepticos jovens em uso crônico de anticonvulsivantes⁷¹.

8. 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 vitamina D que representam a ingestão adequada (adequate intake – AI) suficiente para manter adequados os níveis séricos da 25(OH)D em indivíduos que apresentam limitada exposição solar⁷², de acordo com desfechos relacionados ao metabolismo ósseo.

Desde então, inúmeras evidências apontam para os efeitos benéficos não-calcêmicos da vitamina D, o que destaca a importância de se atualizar as suas recomendações de ingestão.

Apesar da deficiência e insuficiência de vitamina D serem condições repetidamente reportadas na literatura, os valores de AI, estabelecidos nas Dietary Reference Intakes (DRIs), não se mostraram suficientes para manter o PTH em níveis adequados e para a prevenção de diversas doenças crônicas³⁸.

Alóia e col., em 2008, revisando esta temática, publicaram artigo sugerindo que a recomendação de ingestão de vitamina D para indivíduos com 25(OH)D abaixo de 55 nmol/L (22 ng/mL) fosse de 125 µg/dia (5.000 UI/dia), e para indivíduos com 25(OH)D acima de 55 nmol/L fosse de 95 µg/dia (3.800 UI/dia)⁷³.

Mosekilde, também realizando revisão sobre este tema, sugeriu que a ingestão de vitamina D com a finalidade de manter os níveis séricos da 25(OH)D entre 75 e 100 nmol/L (30 e 40 ng/mL) deveria ser de 17,5 a 25 µg/dia (700 a 1.000 UI/dia)⁷⁴.

Visando esclarecer questões conflitantes acerca dos benefícios extraósseos da vitamina D e da sua real quantidade demandada pelo organismo, em 2010 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.

O comitê 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 insuficientes para o estabelecimento de novas recomendações nutricionais^{75,76}.

Sendo assim, baseada nas ações da vitamina D na saúde óssea, em novembro de 2010 foram atualizadas as recomendações para cálcio e vitamina D⁷⁵. A Ingestão Dietética Recomendada (Recommended Dietary Allowance – 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, ao invés de fixar um valor exato, o que seria irreal na prática clínica, recomendar uma faixa de ingestão é mais razoável.

Desta forma, recomenda para crianças de 0 a 1 ano a ingestão diária de 400 a 1.000 UI (10 a 25 µg) de vitamina D.

Para crianças acima de 1 ano de idade, a recomendação é de 600 a 1.000 UI/dia (15 a 25 µg/dia), e para adultos e idosos, de 1.500 a 2.000 UI/dia (37,5 a 50 µg/dia)⁵⁰.

Tabela 2. Recomendações nutricionais de vitamina D para indivíduos.

Estágio de vida	EAR UI/dia (µg/dia)	RDA UI/dia (µg/dia)	UL UI/dia (µg/dia)
0 a 6 meses	*	*	1.000 (25)
6 a 12 meses	*	*	1.500 (37,5)
1 a 3 anos	400 (10)	600 (15)	2.500 (62,5)
4 a 8 anos	400 (10)	600 (15)	3.000 (75)
9 a 13 anos	400 (10)	600 (15)	4.000 (100)
14 a 18 anos	400 (10)	600 (15)	4.000 (100)
19 a 30 anos	400 (10)	600 (15)	4.000 (100)
31 a 50 anos	400 (10)	600 (15)	4.000 (100)
51 a 70 anos (homens)	400 (10)	600 (15)	4.000 (100)
51 a 70 anos (mulheres)	400 (10)	600 (15)	4.000 (100)
>70 anos	400 (10)	800 (20)	4.000 (100)
14 a 18 anos (gestante / lactante)	400 (10)	600 (15)	4.000 (100)
19 a 50 anos (gestante / lactante)	400 (10)	600 (15)	4.000 (100)

Fonte: Institute of Medicine (IOM). Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2010 (75).

*Para lactentes, Ingestão Adequada (AI) de vitamina D é de 400 UI/dia para 0 a 6 meses de idade e 400 UI/dia para 6 a 12 meses de idade.

EAR – Necessidade Média Estimada.

RDA – Ingestão Dietética Recomendada.

UL – Nível Superior Tolerável de Ingestão.

9. FONTES

9.1 Luz solar

A exposição à luz solar fornece para a maioria das pessoas a quantidade necessária de vitamina D. A vitamina D produzida na pele pode durar, pelo menos, o dobro do tempo no sangue, comparada à sua forma ingerida⁷⁷.

Quando um adulto usando roupa de banho é exposto a uma dose eritematosamente mínima de radiação ultravioleta (aquele que causa uma leve 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 UI⁷⁸.

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 da 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 idosos⁷⁸.

O uso de protetor solar, importantíssimo e indispensável para a 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 reduzem em 95% e os de FPS 30 reduzem 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 março⁷⁸.

9.2 Fontes alimentares

Na sua forma natural, poucos alimentos contêm vitamina D. Estes incluem óleo de fígado de peixe, alguns tipos de peixe como sardinha, salmão, arenque e atum, e gema de ovo⁷⁹.

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 µg (200 a 600 UI) /100 g⁸⁰. Na tabela 3 estão listados alguns alimentos ricos em vitamina D.

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	100g	284
Cavalinha grelhada	100g	352
Atum enlatado em salmoura	100g	144
Sardinha enlatada em salmoura	100g	184
Ovo de galinha	50g (1 unidade média)	3
Fígado de boi frito	100g	36
Margarina fortificada	20g	62
Cereal matinal fortificado	30g (porção média)	52

Adaptado: International Osteoporosis Foundation, 2006 (80).

9.3 Fortificação alimentar

A fortificação com vitamina D para diferentes alimentos pode ser obrigatória ou voluntária. Portanto, regulamentações de alimentos devem impor o nível e o tipo de alimento que pode ser fortificado. Entretanto, quando a fortificação é voluntária, a variedade de alimentos fortificados com vitamina D pode determinar a ingestão da população.

Nos Estados Unidos, existe fortificação voluntária de um grande número de alimentos com vitamina D, como leite, margarina, cereais matinais, pães e massas. Na Europa e Oceania, a fortificação com vitamina D é diferente em cada país, o que causa grande variabilidade.

Na Finlândia, somente leite e derivados são fortificados com vitamina D⁸¹. No Reino Unido, o leite não é fortificado, mas a margarina, sim. Na Austrália, existe a fortificação obrigatória de alimentos do tipo margarinhas e a fortificação voluntária de creme de leite, leite em pó, iogurtes e queijos.

Já na Nova Zelândia, a fortificação voluntária de margarinhas, óleos e lácteos foi estabelecida em 1996⁸². Assim, a ingestão de vitamina D varia de acordo com as práticas de fortificação de cada país.

No Reino Unido, com o aumento da fortificação de cereais, estes produtos tornaram-se a principal fonte alimentar de vitamina D (33%) (83). Na Austrália, a Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) estimou que a margarina proporciona até 48% do total de ingestão de vitamina D, seguido de peixe enlatado (16%) e ovos (10%) (84).

10. INGESTÃO ALIMENTAR DE VITAMINA D PELA POPULAÇÃO BRASILEIRA

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

O estudo Nutri-Brasil Infância, realizado em 2008 com o objetivo de estimar a prevalência de inadequação nutricional da dieta de 3.111 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 atualmente recomendada⁸⁵.

Estudos que avaliaram a ingestão de vitamina D em adolescentes pós-púberes observaram prevalências de inadequação de 84% a 100%^{86,88}.

Ademais, também foi observada uma correlação positiva e significativa entre a ingestão de produtos lácteos com a ingestão de vitamina D, sendo a ingestão deste nutriente maior entre os adolescentes que realizavam o desjejum diariamente⁸⁶.

Deste modo, a ingestão de leite e derivados e o hábito de realizar o desjejum devem ser incentivados tanto em crianças quanto em adolescentes.

Um estudo com adultos acima de 45 anos e idosos, de ambos os sexos e de todas as regiões brasileiras, observou que a ingestão média de vitamina D foi de 1,86 µg/dia (74,4 UI/dia) independentemente do sexo, faixa etária, região do país e classe socioeconômica₈₉.

Baixa ingestão de vitamina D também foi observada no Inquérito Nacional de Alimentação da Pesquisa de Orçamento Familiar 2008-2009 (POF 2008-2009), no qual 98,6% da amostra de 21.003 adultos (20 a 59 anos)⁹⁰ e 99% dos 4.322 idosos (≥ 60 anos)⁹¹ de todas as regiões do país apresentaram ingestão abaixo das recomendações.

Martini e col., 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 educacional⁶⁴.

Em outro estudo avaliando a ingestão alimentar de mulheres idosas com osteoporose, os autores observaram ingestão alimentar média de vitamina D de 4,2 µg/dia (168 UI/dia), também aquém do recomendado⁹².

Destaca-se que a fortificação de alimentos com vitamina D não é mandatória no Brasil, para tanto são necessários estudos amplos que demonstrem o status de vitamina D nas diferentes regiões.

De qualquer maneira, por ser um país com enorme diversidade de hábitos alimentares e de exposição solar, acredita-se que não haja necessidade de fortificação mandatória, mas sim de maior oferta de alimentos enriquecidos.

11. 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 à ingestão abusiva de suplementos¹⁰.

Longa exposição ao sol e excessiva ingestão de alimentos naturalmente ricos em vitamina D não são capazes de causar intoxicação desta vitamina.

A intoxicação de vitamina D pode levar à hipercalcemia e/ou hipercalciúria e hiperfosfatemia, resultando em perda óssea, litíase renal e calcificação de vasos sanguíneos e rins, se não for tratada por um longo período.

Os sintomas da toxicidade incluem perda de apetite, náuseas, vômito, constipação, poliúria, polidipsia, desorientação, perda de peso, e, em alguns casos, pode resultar em insuficiência renal¹⁰.

Estudos mostram que alterações bioquímicas clássicas por intoxicação de vitamina D (hipercalcemia e hiperfosfatemia) só ocorrem quando níveis séricos de 25(OH)D são maiores que 200 ng/mL (500 nmol/L), com exceção de pacientes com hiperparatiroidismo primário, sarcoidose, tuberculose e linfoma, que podem desenvolver hipercalcemia em resposta a um pequeno aumento nos níveis séricos de vitamina D^{10,93}.

Tanto o IOM quanto a Sociedade Americana de Endocrinologia concordam que o limite superior dos níveis séricos de 25(OH)D de até 100 ng/mL (250 nmol/L) são seguros e não provocam intoxicação^{50,75}.

Em relação à toxicidade causada pelo excesso de ingestão de vitamina D, pesquisas sugerem que o nível superior tolerável de ingestão (tolerable upper intake level – UL) fixado pelo IOM para adultos e idosos é excessivamente conservador, e que é muito improvável que aconteça intoxicação por vitamina D numa população saudável com níveis de ingestão diária menores que 10.000 UI (250 µg)^{94,96}.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Academy of Sciences. Unraveling the Enigma of Vitamin D. 2003. Disponível em:<www.nationalacademies.org>. Acessado em:
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. Holick 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>>. Acessado em:
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 extraskeletal 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, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. 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. Arnson 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. *Mol 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-hydroxivitamin 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, Campión J, Dávila 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: 1247-1257.
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-dihydroxvitamin D3 is a negative endocrine regulator of rennin-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 D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(12):2465-73
38. Merke J, Milde P, Lewieka S, Hügel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest.* 1989;83(6):1903-15.

39. Vimalesar 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.
40. Nakamura K, Kitamura K, Takachi R, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Watanabe Y, Tsugane S, Sasaki A, Yamazaki O. Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9084 Japanese adults. *Bone.* 2015;74:10-7.
41. Simpson Jr S, der Mei IV, Taylor B. The Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: Biology and Biochemistry, Epidemiology and Potential Roles in Treatment. *Med Chem.* 2018 ;14(2):129-143.
42. Killestein J, Den Drijver BF, Van der Graaff WL, Uitdehaag BM, Polman CH, Van Lier RA. Intracellular cytokine profile in T-cell subsets of multiple sclerosis patients: different features in primary progressive disease. *Mult Scler.* 2001;7(3):145-50.
43. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, Leong A, Greenwood CM, Thanassoulis G, Richards JB. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med* 2015;12(8): e1001866.
44. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235:1034–1045.
45. Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2018. doi: 10.1038/s41430-018-0132-z. [Epub ahead of print]
46. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018; 19:10(3) doi 10.3390/nu10030375.
47. Zittermann A. Vitamin D Status, Supplementation and Cardiovascular Disease. *An-ticancer Res.* 2018;38(2):1179-86.
48. Chen S. Effect of Vitamin D on the Treatment and Prevention of Essential Hypertension. *Drug Des* 2017;6(2):1000147.
49. Koduah P, Paul F, Dörr JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA J.* 2017;8(4):313-325.
50. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.

51. 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.
52. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):115-24.
53. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45(4):339-414.
54. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65.
55. 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 São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord.* 2013;13(1):14.
56. 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.
57. Pereira-Santos M, Santos JYGD, Carvalho GO, Santos DBD, Oliveira AM. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;1-8. doi: 10.1080/10408398.2018.1437711. [Epub ahead of print]
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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 São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.

62. 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.
63. Giudici KV, Fisberg RM, Marchioni DML, Peters BSE, Martini LA. Crosstalk between bone and fat tissue: associations between vitamin D, osteocalcin, adipokines, and markers of glucose metabolism among adolescents. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(4):273-80.
64. 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.
65. 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.
66. 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).
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Pajecki 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 post-operatively. *Obes Surg.* 2007;17(5):601-7.
71. 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.
72. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary reference intakes (DRI) for calcium, phosphorus, magnesiumvitamin D and fluoride.* Washington, DC: National Academy Press; 1997. p. 250-87.

73. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun;87(6):1952-8.
74. Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutr Rev.* 2008;66(suppl2):S170-S177.
75. Institute of Medicine. Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. November 30, 2010.
76. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. 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.
77. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 1993;91:2552–2555.
78. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S–1086S.
79. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005;10(2):94-111.
80. International Osteoporosis Foundation (IOF). 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>>. Acessado em:
81. 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.
82. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust.* 2002;177(3):149-52.
83. Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M. *The Dietary and Nutritional Survey of British Adults.* London: HMSO, 1990.
84. Baghurst K, Record S. Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) National Dietary Survey of 1998–99. Personal communication, 2001.
85. Danone Research e col. Estudo Nutri-Brasil Infância. 2008.

86. 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.
87. Oliveira RM, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido AP, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr.* 2014;17(4):787-94.
88. Giudici KV, Fisberg RM, Marchioni DM, Martini LA. Comparisons of physical activity, adipokines, vitamin D status and dietary vitamin D intake among adolescents. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(3):369-77.
89. 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.
90. Araujo MC, Bezerra IN, Barbosa F dos S, Junger WL, Yokoo EM, Pereira RA, Sichieri R. Macronutrient consumption and inadequate micronutrient intake in adults. *Rev Saude Publica.* 2013;47 Suppl 1:177S-89S.
91. Fisberg RM, Marchioni DM, Castro MA, Verly E Jr, Araújo MC, Bezerra IN, Pereira RA, Sichieri R. Inadequate nutrient intake among the Brazilian elderly: National Dietary Survey 2008-2009. *Rev Saude Publica.* 2013;47 Suppl 1:222S-30S.
92. 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.
93. 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.
94. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):6-18.
95. 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.
96. 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.

13. DIRETORIA/CONSELHO

Diretoria e Conselho Científico e de Administração do ILSI Brasil
Board of Directors and Board of Trustees of ILSI Brazil

Presidente do Conselho Científico e de Administração (Chair)
- Dr. Franco Lajolo - FCF - USP

Presidente / President
- Ary Bucione (DuPont)

Diretoria Financeira / Executive Finance
Mariela Weingarten Berezovsky – Danone Ltda

Diretoria / Board of Directors
- Amanda Poldi – Cargill
- Elizabeth Vargas – Unilever
- Dr. Helio Vannucchi – FMUSP - RP
- Dra. Maria Cecília Toledo – UNICAMP
- Dr. Mauro Fisberg – UNIFESP
- Dr. Paulo Stringheta – Universidade Federal de Viçosa
- Taiana Trovão - Mondelēz

**Conselho Científico e de Administração/
Board of Trustees**
- Alexandre Novachi – Mead Johnson
- Amanda Poldi – Cargill
- Ary Bucione – DuPont
- Dra. Bernadette Franco – FCF USP
- Dr. Carlos Nogueira-de-Almeida – FMUSP RP
- Cristiana Leslie Corrêa – IBTox
- Dra. Deise M. F. Capalbo - EMBRAPA
- Elizabeth Vargas – Unilever
- Dr. Felix Reyes – FEA UNICAMP
- Dr. Flávio Zambrone - IBTox
- Dr. Franco Lajolo – FCF USP
- Dr. Helio Vannucchi – FMUSP RP

Vice-Presidente do Conselho Científico e de Administração (Vice-Chair)
- Dr. Flávio Zambrone – IBTox

Vice-Presidente / Vice-President
- Alexandre Novachi – Mead Johnson

Diretoria Executiva/Executive Director
- Flavia Franciscato Cozzolino Goldfinger

- Dra. Ione Lemonica – UNESP Botucatu
- Luiz Henrique Fernandes - Pfizer
- Dra. Maria Cecília Toledo – Fac. Eng. Alimentos / UNICAMP
- Mariela Weingarten Berezovsky – Danone Ltda.
- Dr. Mauro Fisberg – UNIFESP
- Othon Abrahão - Futuragene
- Dr. Paulo Stringheta – UFV
- Dra. Silvia Maria Franciscato Cozzolino – FCF USP
- Taiana Trovão - Mondelēz
- Tatiana da Costa Raposo Pires – Herbalife

14. EMPRESAS MANTENEDORAS DA FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FORTIFICADOS E SUPLEMENTOS 2018

AJINOMOTO
AMWAY
BASF
DANONE
DSM
HERBALIFE
PFIZER
VIGOR