

Serie de Publicaciones ILSI Brasil

FUNCIONES PLENAMENTE  
RECONOCIDAS DE NUTRIENTES  
  
VITAMINA D

Barbara Santarosa Emo Peters

*Nutricionista, Doctora en Salud Pública y Post-doctorada del  
Departamento de Nutrición de la Facultad de Salud Pública – FSP/USP*

Lígia Araújo Martini

*Prof. Libre-docente y Asociada nivel III del Departamento de Nutrición de la Facultad de Salud Pública – FSP/USP;  
miembro del Núcleo de Apoyo a Investigaciones en Alimentos y Nutrición – NAPAN – USP*



**ILSI**

International Life  
Sciences Institute  
Brasil

GRUPO DE TRABAJO SOBRE ALIMENTOS FORTIFICADOS Y SUPLEMENTOS

COMITÉ DE NUTRICIÓN

ILSI BRASIL

SEPTIEMBRE 2015

2ª EDICIÓN REVISADA

---



**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

© 2015 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 [libro electrónico] / Bárbara  
Santarosa Emo Peters, Lígia Araújo Martini ;  
[traducción Bárbara Peters]. -- São Paulo : ILSI  
Brasil-International Life Sciences Institute  
do Brasil, 2015. -- (Série de publicações ILSI  
Brasil : funciones plenamente reconocidas de  
nutrientes)  
659 Kb ; PDF

Título original: Vitamina D.  
Bibliografia.

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.

15-06953

CDD-613.2

**Índices para catálogo sistemático:**

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

## 1. INTRODUCCIÓN

Con la revolución industrial en Inglaterra, muchas familias emigraron de los campos para trabajar en las fábricas de las ciudades industrializadas, y así, el raquitismo se convirtió en una epidemia por toda Europa (1).

Durante el siglo XIX, se reportaron casos esporádicos de tratamientos para el raquitismo, pero de poca eficacia. En 1882, por ejemplo, un médico polaco observó que los niños en Varsovia padecían de raquitismo severo, y que esa enfermedad era prácticamente desconocida en las zonas rurales. Después de investigar durante algún tiempo a niños de la ciudad y de la zona rural, el médico concluyó que los baños de sol curaban la enfermedad. Cinco años más tarde, un investigador francés informó de la cura de las personas a quienes se le administró un remedio casero, aceite de hígado de bacalao.

Sin embargo, ninguno de estos tratamientos llamó mucho la atención, en parte porque el conocimiento médico era que los individuos sólo necesitaban de cantidades suficientes de proteínas, lípidos y carbohidratos para mantener la salud. Pero, en poco tiempo, investigadores que estudiaron las causas de la pelagra y del beriberi comenzaron a sospechar que esos macronutrientes pudiesen no ser la solución y que, en realidad, había algo más en los alimentos comunes de lo que aparentaban tener (1).

Hacia fines del siglo XIX y principios del siglo XX, varios estudios se volcaron nuevamente al raquitismo, que continuaba siendo un grave problema en Escocia y en otras partes del norte de Europa. Algunos investigadores volvieron al tema de la dudosa información en relación a la luz solar. En 1892, el científico británico T. A. Palm encontró una relación entre la distribución geográfica del raquitismo y la proporción de luz solar en la región.

En 1913, H. Steenbock y E. B. Hart, de la Universidad de Wisconsin, encontraron datos más consistentes en relación a la vitamina D al mostrar que cabras productoras de leche mantenidas en ambientes cerrados perdían gran cantidad del calcio esquelético cuando se comparaban con cabras mantenidas al aire libre. Seis años después, en 1919, el científico alemán K. Huldschinsky realizó un experimento innovador y curó el raquitismo de niños utilizando luz ultravioleta producida artificialmente. Dos años después, los investigadores Alfred F. Hess y L. F. Unger, de la Universidad de Columbia, mostraron que la cura de enfermedades como el raquitismo podía ocurrir con la exposición solar (1).

En el campo de la nutrición, el médico inglés *sir* Edward Mellanby creía aún que el raquitismo ocurría debido a alguna deficiencia dietética. En 1918, indujo el raquitismo en perros, manteniéndolos en espacios cerrados y alimentándolos sólo con avena. Cuando los animales se curaron después de recibir aceite de hígado de bacalao, Mellanby consideró que la cura se debía a la vitamina A, identificada en los aceites (1).

Elmer V. McCollum, al enterarse de los experimentos de Mellanby, decidió ir más allá. Estudiando también la vitamina A, él observó que, entibiando y oxigenando el aceite de hígado de bacalao, éste dejaba de curar la xeroftalmia, pero, para sorpresa de todos, continuaba siendo eficaz contra el raquitismo. Aparentemente, el responsable era un nutriente esencial desconocido. En la publicación de sus investigaciones en 1922, McCollum siguió con el nombre de las vitaminas en orden alfabético y, como recientemente se habían descubierto y nombrado las vitaminas A, B y C, él llamó a este nuevo milagro “vitamina D” (1, 2)

Posteriormente, otros estudios mostraron que irradiando algunos alimentos con luz ultravioleta, éstos funcionaban contra el raquitismo tan bien como el aceite de hígado de bacalao. A partir de ahí, empezó la búsqueda para encontrar en los alimentos y en la piel, cuál era la sustancia exacta, activada por la irradiación ultravioleta (1, 3).

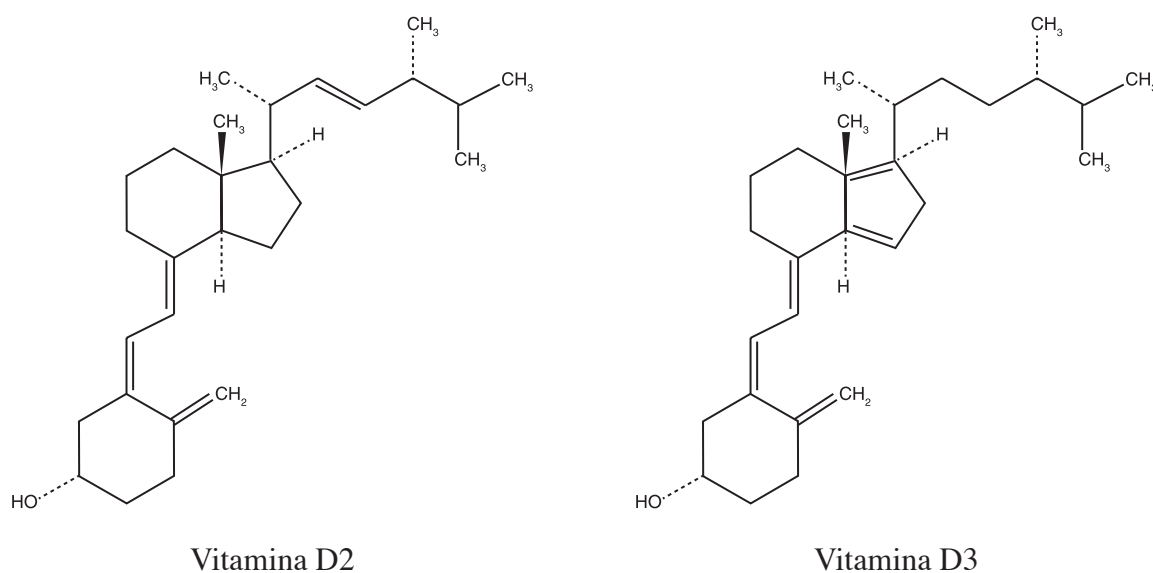
Las estructuras químicas de la vitamina D fueron identificadas en 1930 en el laboratorio del Profesor Windaus, en la Universidad de Göttingen, Alemania, quien recibió el Premio Nobel de Química en 1928 por su trabajo en esteroides y su relación con las vitaminas (2, 4).

## 2. ESTRUCTURA

Inicialmente, la vitamina D fue identificada como una vitamina tradicional, es decir, una sustancia esencial que nuestro organismo no puede producir, y que podemos obtener solamente a partir de los alimentos. Sin embargo, a diferencia de las vitaminas esenciales como A, E y C, que los seres humanos tienen que obtener directamente de los alimentos, la vitamina D puede ser producida por el organismo, por medio de una reacción fotosintética al exponer la piel a la luz solar (5).

Vitamina D es un nombre genérico e indica una molécula compuesta por 4 anillos (A, B, C y D) con diferentes cadenas laterales. Los anillos son derivados del colesterol, que forma la estructura básica de los esteroides. Técnicamente, la vitamina D se clasifica como un secoesteroide, pues presenta uno de los anillos abiertos (6).

La vitamina D se encuentra en dos formas (figura 1): como ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), producida por las plantas, y como colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), producida en el tejido animal por la acción de la luz ultravioleta (290 a 310nm) en el 7-dehidrocolesterol en la piel humana. Se estima que 80% a 90% de la vitamina D corpórea es adquirida a través de la síntesis cutánea, y el restante por la ingesta de alimentos que contengan esa vitamina (5).

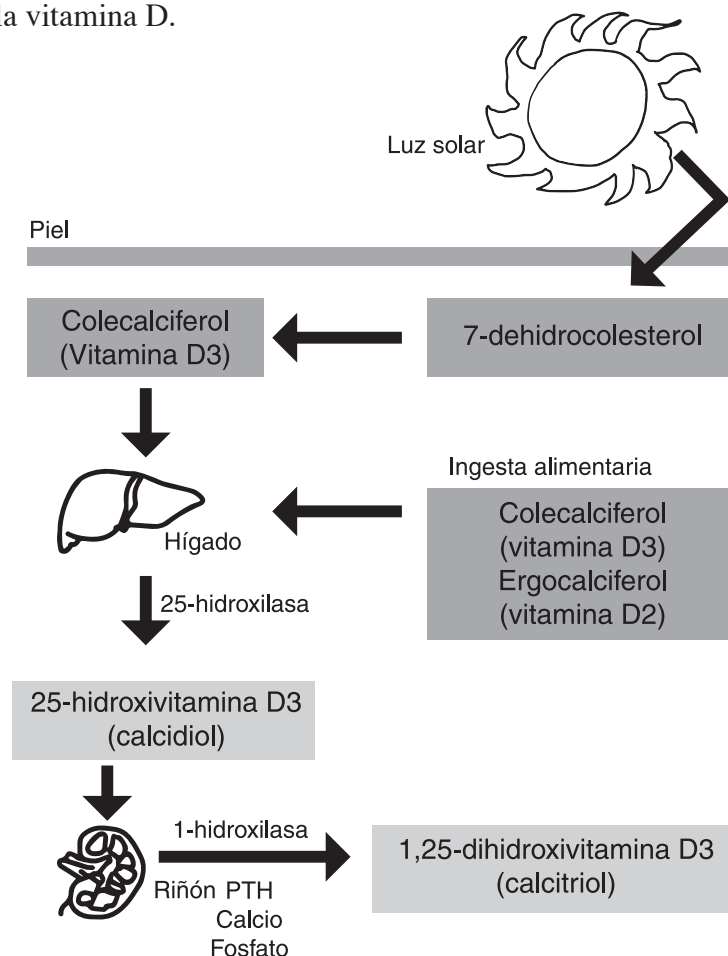


**Figura 1.** Estructura química del ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) y del colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

### 3. METABOLISMO

La vitamina D es una prohormona biológicamente inactiva que, para activarse, debe pasar por dos hidroxilaciones sucesivas: primero en el hígado, formando la 25-hidroxivitamina D (25-OHD3), denominada calcidiol; después en los riñones, formando sus dos principales metabolitos: la  $1\alpha,25$ -dihidroxivitamina D [ $1\alpha,25$ -(OH)2D3], conocida como calcitriol, y la  $24R,25$ -dihidroxivitamina D3 [ $24R,25$ (OH)2D3], también conocido como 24-hidroxicalcidiol (4,6). Ya han sido aislados y químicamente caracterizados 37 diferentes metabolitos de la vitamina D3, sin embargo, sus funciones aún no están bien definidas (4).

El punto más importante en la regulación del sistema endocrino de la vitamina D ocurre en el riñón, por medio del control riguroso de la actividad de la enzima 1-hidroxilasa. La producción del calcitriol puede ser moderada de acuerdo con las concentraciones de calcio y otras necesidades endocrinas del organismo. Los principales factores que regulan la producción del calcitriol son la propia concentración de la  $1\alpha,25$ -(OH)2D3, la hormona paratiroidea (PTH) y las concentraciones séricas del calcio y el fosfato. El calcitriol también se puede producir en diversos otros tejidos del organismo. Los efectos biológicos de la  $1\alpha,25$ (OH)2D son mediados por el factor de transcripción nuclear conocido como receptor de vitamina D (VDR) (4, 8). En la figura 2, se encuentra resumido el metabolismo de la vitamina D.



**Figura 2.** Metabolismo resumido de la vitamina D.

## 4. FUNCIONES

La  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ , por medio de sus acciones en el intestino, el riñón, los huesos y las glándulas paratiroides, ha demostrado que es una hormona fundamental para la homeostasis del calcio y el desarrollo de un esqueleto saludable. Adicionalmente, los receptores de esa hormona (VDR) se pueden encontrar en casi todos los tejidos del organismo, y se le han imputado otras acciones no relacionadas al metabolismo mineral.

### 4.1 Homeostasis del calcio

Mantener la homeostasis del calcio es vital para el funcionamiento normal del sistema nervioso, el crecimiento óseo y la mantención de la densidad ósea. La vitamina D es esencial para una utilización eficiente del calcio y el fósforo por el organismo. Cuando los niveles séricos del calcio disminuyen, la glándula paratiroidea secreta hormona paratiroidea (PTH). La elevación de esta hormona aumenta la actividad de la enzima 1-hidroxilasa en el riñón, aumentando la producción del calcitriol, para que el calcio sérico se normalice mediante:

- el aumento de la eficiencia del intestino delgado en la absorción de este mineral proveniente de la dieta. El calcitriol aumenta la absorción de calcio en el intestino delgado, principalmente en el duodeno y en el yeyuno, y también la del fósforo dietético a lo largo del intestino delgado, principalmente en el yeyuno y en el íleon;
- el aumento de la reabsorción de calcio filtrado por los riñones;
- la movilización de calcio de los huesos cuando no hay calcio dietético suficiente para mantener los niveles séricos de calcio normales. La PTH movilizará los monocitos de la médula ósea para formar osteoclastos maduros. Estos osteoclastos serán estimulados por una variedad de citoquinas y otros factores para aumentar la movilización de la reserva de calcio de los huesos (9).

### 4.2 Metabolismo óseo

La deficiencia de vitamina D se caracteriza por la inadecuada mineralización o desmineralización del esqueleto. Esa deficiencia lleva a la disminución de los niveles séricos de calcio ionizado, provocando un aumento en la producción y secreción de la PTH (10).

Niveles elevados de PTH provocan un aumento de la reabsorción ósea, con el fin de liberar calcio al torrente sanguíneo y mantener la homeostasis del calcio, condición conocida como hiperparatiroidismo secundario. Se sabe que una deficiencia severa de vitamina D trae consecuencias graves a la salud ósea. Investigaciones conducidas en diferentes partes del mundo sugieren que esta deficiencia es más común de lo que se pensaba, aumentando el riesgo de desarrollo de osteoporosis y otros problemas de salud (10, 11).

En niños, la deficiencia de vitamina D severa provoca una mineralización ósea inadecuada. El crecimiento óseo es seriamente afectado por fracturas. Los huesos continúan creciendo, pero con la ausencia de una adecuada mineralización, los miembros (brazos y piernas) se curvan en forma de arco. En los bebés, las fracturas pueden provocar el retraso del cierre de las fontanelas del cráneo, y las costillas se pueden deformar debido a la acción del diafragma.

En casos severos, los bajos niveles de calcio sérico (hipocalcemia) pueden causar derrame cerebral (12).

En adultos, ya no hay más crecimiento óseo, pero los huesos permanecen en constante remodelación. En este caso, la deficiencia de vitamina D provoca un defecto en la mineralización ósea, que lleva a la osteomalacia. En este caso, el colágeno de la matriz ósea se preserva, pero el calcio esquelético se pierde progresivamente, provocando dolor óseo y osteomalacia. Adicionalmente, el hiperparatireoidismo secundario asociado con la deficiencia de vitamina D aumenta la movilización de calcio del esqueleto, provocando hueso porótico (10).

No hay consenso sobre qué nivel de 25-OHD3 es el esencial para mantener normal el metabolismo del calcio y el aumento de masa ósea en adolescentes y adultos jóvenes. Por otro lado, evidencias científicas comprueban que en el adulto mayor ocurre un aumento del requerimiento de vitamina D con el propósito de mantener normal el metabolismo de calcio y maximizar la salud ósea, debiendo mantener la concentración sérica de 25-OHD3 entre 30 y 40 ng/mL (75 y 100 nmol/L) (10).

Otras acciones de la vitamina D que regulan positivamente la formación de hueso incluyen: inhibición de la síntesis de colágeno tipo 1; inducción de la síntesis de osteocalcina; promoción de la diferenciación, *in vitro*, de precursores celulares monocitos-macrófagos en los osteoclastos. Adicionalmente, estimula la producción del ligando RANK (RANK-L), lo que produce un efecto que facilita la maduración de los precursores de los osteoclastos en osteoclastos, que, a su vez, movilizan los depósitos de calcio del esqueleto, para mantener la homeostasis del calcio (13).

### **4.3 Proliferación y diferenciación celular**

La proliferación celular es la división rápida de células; mientras que la diferenciación celular es el resultado de la especialización de las células en funciones específicas. En general, la diferenciación celular lleva a la disminución de la proliferación. Si bien, la proliferación celular es esencial para el crecimiento y la especialización, una proliferación descontrolada de las células asociada a mutaciones específicas, puede acarrear enfermedades como el cáncer (10).

Existe consenso acerca de que la  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  es una potente hormona antiproliferativa y pro-diferenciación. Por tanto, la vitamina D inhibe la proliferación y estimula la diferenciación celular (9, 10).

### **4.4 Piel**

En la piel, el calcitriol cumple un importante papel mediante la inhibición de la proliferación y la estimulación de la diferenciación de queratinocitos (células diferenciadas del tejido epitelial e invaginaciones de la epidermis hacia la dermis – como los cabellos y uñas – responsables en la síntesis de la queratina), y por los análogos de la vitamina D que son usados en el tratamiento de la psoriasis (5, 14).

### **4.5 Sistema inmune**

La  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  es un potente modulador del sistema inmune. El VDR se puede encontrar en diferentes células del sistema inmune, como linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas (10).

En general, el efecto de la vitamina D en el sistema inmunológico se traduce en un aumento de la inmunidad innata asociado a una regulación multifacética de la inmunidad adquirida. Se ha demostrado una relación entre la deficiencia de vitamina D y la prevalencia de algunas enfermedades autoinmunes, como diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID), esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (13, 15).

Se sugiere que la vitamina D y sus análogos no sólo previenen el desarrollo de enfermedades autoinmunes sino que también podrían ser utilizados en su tratamiento. Se ha mostrado en varios modelos animales experimentales, que la suplementación con vitamina D es terapéuticamente efectiva, como encefalomiелitis alérgica, artritis inducida por colágeno, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, tiroiditis autoinmune y LES (13, 16).

#### **4.6 Neoplasias**

Estudios epidemiológicos muestran asociación entre bajos niveles de 25-OHD3 y el aumento en el riesgo de desarrollo de algunos tipos de cánceres, siendo los más estudiados los de mama, colorrectal y próstata (17), cuyas células expresan la 1-hidroxilasa. Como la  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  también tiene acción inhibitoria en la angiogénesis (probablemente por la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular), que es un proceso fundamental para el crecimiento de tumores sólidos, se cree que esa actividad antiangiogénica pueda ser uno de los mecanismos responsables de su capacidad tumoral-supresiva (17, 18).

#### **4.7 Sistema neuromuscular**

Existen varias evidencias de que la vitamina D participa de dos aspectos importantes de la función neuromuscular: la fuerza muscular y el equilibrio. Especialmente en lo que se refiere a la célula muscular esquelética, se sabe que la vitamina D actúa por medio de un receptor específico, ejerciendo acciones que van desde la síntesis proteica hasta la cinética de la contracción muscular, que repercuten en la capacidad de realizar movimientos rápidos, evitando caídas (19).

La deficiencia de vitamina D puede provocar debilidad y dolor muscular en niños y adultos. En un estudio realizado en 150 pacientes de una clínica en Minnesota (EUA), se verificó que 93% de los pacientes que presentaban dolor músculo-esquelético no específico, tenían niveles deficientes de vitamina D (20). Otro estudio randomizado reveló que mujeres adulto mayor que recibieron suplementación de 800 UI/día de vitamina D y 1200 mg/día de calcio durante 3 meses presentaron un aumento de la fuerza muscular y una disminución del riesgo de caída en 50%, cuando se compararon con el grupo que sólo recibió suplementación de calcio (21).

#### **4.8 Secreción de insulina**

Actualmente, estudios en humanos sugieren que la 25-OHD3 puede actuar como un potente agente modificador del riesgo para la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (22).



El desarrollo de DMT2 involucra alteraciones en la función de las células- $\beta$  del páncreas y resistencia periférica a la acción de la insulina. La 25-OHD3 puede actuar sobre esos mecanismos en virtud de la presencia de VDR en las células- $\beta$  y de proteínas ligadoras de calcio dependientes de la vitamina D (DBP) en el tejido pancreático (23).

La vitamina D puede afectar la respuesta insulínica al estímulo de la glucosa directa o indirectamente (24). El efecto directo parece estar mediado por la unión de la 1,25(OH)2D3 al VDR de la célula- $\beta$ . Alternativamente, la activación de la vitamina D puede ocurrir dentro de las células- $\beta$  por la acción de la enzima 1-hidroxilasa, expresada en esas células (25). El efecto indirecto es mediado por el flujo de calcio intra y extracelular en las células- $\beta$ . Zemel (26) demostró que el aumento en la 1,25(OH)2D3 y en la PTH induce un mayor flujo de calcio hacia el interior de las células. Como la secreción de insulina es un proceso calcio-dependiente mediado por la 1,25(OH)2D3 y por la PTH, el aumento en las concentraciones de éstos, debido a la insuficiencia de 25-OHD3, puede reducir la capacidad secretora de esas células (24). Adicionalmente, la deficiencia de 25-OHD3 parece dificultar la capacidad de las células- $\beta$  en la conversión de la pro-insulina a insulina (27).

En relación a la acción de la 25-OHD3 en la resistencia a la insulina, los efectos también pueden ser directos (vía estímulo de la vitamina D para expresión del receptor de la insulina, aumentando así, la respuesta insulínica al estímulo de la glucosa) o indirectos (vía concentración de calcio intracelular) (28). El calcio intracelular es esencial para mediar la respuesta insulínica en los tejidos muscular y adiposo; de ese modo, las alteraciones en la concentración de calcio en esos tejidos pueden contribuir para elevar la resistencia periférica a la acción de la insulina, vía reducción de la transducción de señal y reducción en la actividad del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) (29). La deficiencia de vitamina D puede llevar a la disminución de la secreción de insulina, tanto en modelos animales como en seres humanos, y puede inducir la intolerancia a la glucosa (30).

## **4.9 Sistema cardiovascular**

Varias células que componen el sistema cardiovascular expresan la 1-hidroxilasa y/o el VDR, como las células musculares lisas y endoteliales de los vasos sanguíneos, los miocitos, y las células yuxtaglomerulares de la nefrona (productoras de renina). La  $1\alpha,25$ -(OH)2D3 participa en el control de la función cardíaca y la presión arterial por medio de la regulación del crecimiento de las células musculares lisas, el grado de contractilidad miocárdica y la inhibición de la renina, interfiriendo en la dinámica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (10, 18).

### **4.9.1 Regulación de la presión arterial**

Varios estudios indican niveles séricos de  $1\alpha,25$ -(OH)2D3 inversamente asociados a la presión arterial o a la actividad de la renina plasmática en normotensos e hipertensos (31, 33). La acción del calcitriol que influye en la expresión genética ocurre por medio del receptor de vitamina D (VDR) presente en varios tejidos/células, como en el aparato yuxtaglomerular (34). En 2008, Kong y cols. (35) demostraron que la supresión de la expresión de renina por el calcitriol in vivo es independiente de la PTH y del calcio.

Estudios experimentales demostraron que la  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  inhibe la expresión de la renina en el aparato yuxtaglomerular (36) y bloquea la proliferación de células vasculares musculares lisas (VSMC) (37). Así, la relación vitamina D/hipertensión puede ocurrir vía sistema renina-angiotensina y función vascular. Adicionalmente, la 1-hidroxilasa tiene expresión en diversos tejidos, como células endoteliales, VSMC, y también como células renales (38), sugiriendo un efecto paracrino de la  $25\text{-OHD}_3$  independiente de los niveles circulantes de  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ .

#### 4.10 Cerebro

En estudios realizados en animales de laboratorio, se demostró que la  $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  presenta acciones estimulantes del factor de crecimiento neural y moduladoras del desarrollo cerebral (39). Como varias células del cerebro humano expresan la 1-hidroxilasa y el VDR, se cree, a partir de estudios moleculares, que la  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  ejerce acciones en la regulación del desarrollo y en las funciones cerebrales (18, 40).

#### 4.11 Obesidad

La deficiencia de vitamina D es frecuentemente observada en individuos obesos (41). Se especula que la insuficiencia de vitamina D no sólo sea consecuencia de la menor exposición solar en obesos, sino también uno de los factores que desencadena la acumulación de grasa corporal (22).

En una revisión del tema, Schuch y col. (22) destacan que una de las causas de la deficiencia de vitamina D en individuos obesos y que padecen DMT2 puede estar ligada al depósito de vitamina D en los adipocitos, que disminuye su biodisponibilidad y su acción en el hipotálamo, produciendo el aumento de la sensación de hambre y una disminución del gasto energético. Esa situación también puede llevar al aumento de los niveles séricos de la PTH, ocasionando la disminución de la sensibilidad a la insulina y el aumento desproporcionado de la concentración de calcio intracelular (22).

En resumen, los trastornos clínicos que ocurren en seres humanos y que están relacionados con la vitamina D pueden ser resultado de:

- alteraciones en la disponibilidad de la vitamina D;
- alteraciones en la conversión de la vitamina D<sub>3</sub> en  $25\text{-OHD}_3$ ;
- alteraciones en la conversión de la  $25\text{-OHD}_3$  en  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  y/o en  $24\text{R},25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ ;
- variaciones en la capacidad de respuesta del órgano-objetivo para la  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ , o, posiblemente, para la  $24\text{R},25\text{(OH)}_2\text{D}_3$  (4).

En la figura 3, se encuentra un resumen de las respuestas biológicas generadas por la  $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  en diferentes sistemas fisiológicos, y enfermedades asociadas con deficiencia de vitamina D.

| Sistemas Fisiológicos            | Respuestas Biológicas   | Deficiencia de Vitamina D Enfermedades Asociadas  |
|----------------------------------|---|---|
| Celular                          | Regulación del ciclo celular<br>Inhibición de la proliferación celular                    | Cáncer de próstata, seno, colon<br>Cáncer (prevención)<br>Leucemia (tratamiento)  |
| Homeostasis del calcio           | Absorción intestinal del calcio<br>Remodelación ósea                                      | Raquitismo, osteomalacia, osteoporosis  |
| Sistema Inmune Innato Adaptativo | Estimula la síntesis de péptidos antimicrobiales<br>Función de células T y dendríticas    | Aumento de la prevalencia de infecciones, ej.: tuberculosis<br>Aumento de enfermedades autoinmunes ej.: diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis |
| Páncreas Células β               | Estimula la secreción de insulina   | Intolerancia a glucosa y diabetes tipo 2  |
| Cardiovascular                   | Regulación de renina-angiotensina coagulación, fibrinólisis, función del músculo cardíaco | Hipertensión: aumento de riesgo cardiovascular, trombogénesis   |
| Muscular                         | Promueve desarrollo normal del músculo esquelético, mejora de la fuerza muscular          | Miopatía muscular, aumento de caídas  |
| Cerebral                         | <i>En estudio</i> – Presencia de VDR y 1 <sup>a</sup> - hidroxilasa en el cerebro         | <i>In útero</i> – puede alterar el comportamiento en ratas  |

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

**Figura 3.** Respuestas biológicas generadas por la 1α,25-(OH)2D3 en diferentes sistemas fisiológicos y enfermedades asociadas con deficiencia de vitamina D.

## 5. DEFICIENCIA/INSUFICIENCIA DE VITAMINA D

Actualmente, la deficiencia/insuficiencia de vitamina D se puede considerar un importante problema de salud pública, debido a sus implicaciones en el desarrollo de diversas enfermedades (43). En 2008, una publicación sobre el al 22<sup>nd</sup> Marabou Symposium: *the changing faces of vitamin D* informó que existía insuficiencia de vitamina D en mil millones de individuos en el mundo, principalmente de la tercera edad (44).

Inicialmente, se creía que países soleados y de menor latitud, como Brasil, no presentaban deficiencia de vitamina D. En una revisión sistemática realizada entre julio y agosto de 2011 por Brito y Mujica (45), con el objetivo de evaluar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en América Latina, los autores mostraron que existen varios estudios locales que demuestran una

alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en diferentes grupos etarios. Los mismos autores realizaron otra revisión y concluyeron que la deficiencia de vitamina D se clasificó como un problema de salud público medio, moderado y/o grave en los países de América Latina y el Caribe que presentan estudios con datos de vitamina D. Además, México fue el único país que tenía validación de la concentración sérica de vitamina D en una muestra representativa de población, donde se encontró una prevalencia de deficiencia de vitamina D (25-OHD < 50 nmol/L) de 24% en preescolares, 10% en escolares, 8% en adolescentes y 10% en adultos (46).

Con excepción de México, los países latinoamericanos no poseen estudios nacionales con una muestra representativa que evalúe el estado nutricional de la vitamina D. Sin embargo, en la última década, varios estudios locales demostraron deficiencia o insuficiencia de esa vitamina en hombres y mujeres, de diferentes grupos etarios y regiones del continente sudamericano, corroborando los hallazgos de bajo consumo dietético de la vitamina D y menor exposición a los rayos solares UVB.

En Brasil, en mujeres en la post-menopausia, la prevalencia de insuficiencia o deficiencia de vitamina D está sobre el 60% (47), así como en pacientes hospitalizados (48). En los adultos mayores no institucionalizados, se observó que 15,4% de los pacientes tenía deficiencia de vitamina D, 41,9 % presentaba insuficiencia y más del 50% tenía hiperparatiroidismo secundario (HPS) (49, 51). En adolescentes saludables, Peters y col. (52) mostraron insuficiencia de vitamina D en 60% de la muestra. Más recientemente, Martini y col. (53), que evaluaron individuos de una muestra representativa de la ciudad de São Paulo, mostraron que la mayor concentración de 25-OHD<sub>3</sub> se observó en otoño (20,7 ng/mL), mientras que la menor se produjo en verano (12,0 ng/mL). Los autores también observaron que el género, el índice de masa corporal, la actividad física, el alcohol y el tabaquismo, la etapa de la vida, el ingreso familiar, el color de la piel, la circunferencia de la cintura y la época del año pueden explicar 22% de la variabilidad de 25-OHD<sub>3</sub> (52).

Del mismo modo, en enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (54), la artritis reumatoide (55) y la enfermedad inflamatoria intestinal (56), también se ha informado el hallazgo de insuficiencia de vitamina D, especialmente en aquellos con mayor actividad de la enfermedad. Premaor y col (57), encontraron que los bajos valores de vitamina D incluso estaban presentes en 57,4% de los residentes médicos de Porto Alegre-RS, y que el HPS alcanzaba a casi un 40% de ellos, similar a los hallazgos del estudio de Maeda y col., que encontraron la misma prevalencia de insuficiencia de vitamina D en los residentes médicos de São Paulo (58).

Adicionalmente, la insuficiencia/deficiencia de vitamina D también es una constante en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador no dialítico (59), así como en aquellos sometidos a cirugía bariátrica (60-61) y epilépticos jóvenes con uso crónico de anticonvulsivos (62).

En Argentina, país que presenta gran variación de latitud, la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral realizó un estudio con adultos mayores, clínicamente sanos, a fines del invierno en diferentes regiones del país. Se encontró que había deficiencia de vitamina D de 52% en las zona norte (26-27° LS), 64% en la zona central (33-34° LS) y 87% en la zona sur (45-55° LS), mostrando de esta forma, la influencia de la latitud en la síntesis cutánea de la vitamina D (63).

## 6. NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D

Como se ha discutido anteriormente, la vitamina D no es solamente un factor patogenético para el desarrollo de enfermedades óseas como el raquitismo, la osteomalacia y la osteoporosis, sino también puede tener participación en el desarrollo de enfermedades malignas, inflamatorias y autoinmunes.

Una adecuada concentración sérica de esta vitamina es muy importante para todas las etapas de la vida, desde el desarrollo fetal hasta la senescencia. Existe consenso de que el nivel sérico de la 25-OHD3 es el mejor indicador de suficiencia de vitamina D (64). Los niveles séricos considerados como adecuados aún son muy discutidos en la literatura.

Bischoff-Ferrari y col. (65), en 2006, evaluaron cuál sería la concentración sérica óptima de la 25-OHD3 para resultados no esqueléticos de importancia significativa para la salud pública, incluyendo la función de las extremidades bajas, las caídas, la salud dental y la prevención del cáncer colorrectal durante la vida adulta. Los autores concluyeron que la concentración sérica que traería mayores beneficios estaría alrededor de 75 nmol/l (30ng/ml), aunque sería aún mejor entre 90 y 100 nmol/l (36-40 ng/ml) (65).

En 2011, Holick y col. (64) publicaron una directriz para evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D, revisada y apoyada por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos. La directriz considera como deficiencia de vitamina D concentraciones séricas de 25-OHD3 menores de 50 nmol/L (20 ng/mL), insuficiencia de vitamina D concentraciones séricas de 25(OH)D entre 50 y 74,9 nmol/L (20-29,9 ng/mL), y suficiencia entre 75 y 250 nmol/L (30-100 ng/mL). Los indicadores de salud para diferentes concentraciones séricas de 25-OHD3 están listados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Indicadores de salud para diferentes concentraciones séricas de 25(OH)D

| Concentración sérica 25-OHD3 |          | Indicador de salud  |
|------------------------------|----------|---------------------|
| ng/mL                        | nmol/L   |                     |
| < 20                         | < 50     | Deficiencia         |
| 20 – 30                      | 50 – 75  | Insuficiencia       |
| 30 – 100                     | 75 – 250 | Suficiencia         |
| > 100                        | > 250    | Exceso              |
| > 150                        | > 375    | Riesgo de toxicidad |

Varios elementos pueden influir en la concentración plasmática de la 25-OHD3, como: factores que afectan la síntesis cutánea de la vitamina D bajo la influencia de la radiación UVB (edad, concentración de melanina en la piel, estación del año, latitud, altitud, condiciones del tiempo, hora del día, vestuario, uso de filtro solar y contaminación atmosférica), factores nutricionales (ingesta de alimentos ricos en vitamina D, alimentos enriquecidos con vitamina D y suplementos), factores que afectan la absorción intestinal de vitamina D (*síndrome de mala absorción intestinal*, *enfermedad inflamatoria intestinal*), factores que afectan el metabolismo de la vitamina D en el hígado (insuficiencia hepática, uso de corticosteroides), adiposidad (66).

## 7. RECOMENDACIONES

En 1997, el *Food and Nutrition Board* (FNB), del *Institute of Medicine* (IOM) de los EE.UU, utilizando la bibliografía disponible en aquel momento, estableció valores de referencia para  $\mu\text{g}$  de vitamina D que representan la ingesta adecuada (AI – *adequate intake*) suficiente para mantener los niveles séricos adecuados de la 25-OHD3 para individuos que presentan exposición solar limitada (67). Esos valores fueron muy discutidos por científicos de todo el mundo, porque las recomendaciones de vitamina D para los diversos grupos etarios se basaban apenas en la mantención de la salud ósea. Desde 1997, año en que se publicaron las DRIs (*dietary reference intakes*), se ha aprendido mucho sobre los efectos benéficos no-calcémicos de la vitamina D, lo que hacía las recomendaciones de ingesta de vitamina D inapropiadas.

A pesar de la deficiencia/insuficiencia de vitamina D informada repetidamente en la literatura, la AI, que tiene como base las DRI, no era suficiente para mantener la PTH en niveles adecuados y para la prevención de diversas enfermedades crónicas (38). Alóia y col., en 2008 (68), revisando esta temática, publicaron un artículo que sugiere que la recomendación de ingesta de vitamina D para individuos con 25-OHD3 bajo 55 nmol/L (22 ng/mL) fuese de 125  $\mu\text{g}/\text{día}$  (5.000 UI/día), y para individuos con 25-OHD3 sobre 55 nmol/L fuese de 95  $\mu\text{g}/\text{día}$  (3.800 UI/día). Mosekilde, en 2008 (69), también revisó este tema y sugirió que la ingesta de vitamina D, con la finalidad de mantener los niveles séricos de la 25-OHD3 entre 75 y 100 nmol/L (30 y 40 ng/mL), debería ser entre 17,5 a 25  $\mu\text{g}/\text{día}$  (700 a 1.000 UI/día).

Adicionalmente, en una editorial publicada en 2007 en el *American Journal of Clinical Nutrition*, renombrados investigadores del área de la vitamina D evidenciaron que, aún ingiriendo una cantidad diaria de 10.000 UI (250  $\mu\text{g}$ ), no había efectos tóxicos para el organismo, no acarreado efectos adversos para la salud (70).

En los últimos diez años, investigaciones científicas mostraron varios datos conflictivos sobre los beneficios no óseos de la vitamina D y sobre cuánto se debería ingerir de esta vitamina para ser saludable. Para ayudar a aclarar este asunto, el IOM encargó a un comité de expertos que revisara los datos de la literatura científica y que también actualizara las recomendaciones nutricionales de calcio y vitamina D para individuos, conocida como DRI (71, 72).

El comité del IOM concluyó que los datos científicos referentes al papel de la vitamina D en la salud ósea eran consistentes y que entregaban una base sólida para determinar las necesidades de ingesta alimentaria. Sin embargo, los datos referentes a las acciones no óseas del calcio y de la vitamina D, incluidos cáncer, enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, diabetes y síndrome metabólico, caídas, respuesta inmune, desempeño físico, preclampsia, y datos reproductivos, fueron considerados inconsistentes, no concluyentes e insuficientes como para establecer recomendaciones nutricionales (71, 72).

Basado en las acciones de la vitamina D en la salud ósea, en noviembre de 2010, se lanzaron las nuevas recomendaciones para calcio y vitamina D (71). En la tabla 2 se encuentra la ingesta dietética recomendada (*recommended dietary allowances* – RDA) de vitamina D establecida por el IOM para los diferentes grupos etarios.

La Sociedad Americana de Endocrinología, con el objetivo de hacer recomendaciones para prevenir

y tratar la deficiencia/insuficiencia de vitamina D, considera que, en vez de fijar un valor exacto, algo irreal en la práctica clínica, se debe recomendar un rango de ingesta, algo más razonable. De esta forma, recomienda para niños de 0-1 año la ingesta de 400-1000 UI (10-25  $\mu\text{g}$ ) de vitamina D por día. Para niños sobre 1 año de edad, la recomendación es de 600-1000 UI/día (15-25  $\mu\text{g}/\text{día}$ ), y para adultos y tercera edad, de 1500-2000 UI/día (37,5-50  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) (64).

**Tabla 2.** Ingesta diaria recomendada de vitamina D para individuos

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

Fuente: Institute of Medicine. *Report Release: dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. November 30, 2010 (71).

\*Para lactantes, la AI de vitamina D para 0-6 meses de edad es de 400UI/día y para 6-12 meses de edad es de 400UI/día.

EAR – Necesidad media estimada.

RDA – Ingesta dietética recomendada.

UL – Nivel superior tolerable de ingesta

## 8. TOXICIDAD

Los casos de intoxicación por vitamina D son muy raros. Pueden ocurrir debido a superdosificaciones ocurridas por error en la formulación de medicamentos, suplementos y alimentos fortificados, cuando la vitamina D se adiciona en cantidad excesiva o debido al abuso de ingesta de suplementos (10). Una larga exposición al sol o la excesiva ingesta de alimentos naturalmente ricos en vitamina D no causan intoxicación de esta vitamina. La intoxicación de vitamina D puede llevar a la hipercalcemia y/o hipercalcemia y hiperfosfatemia, produciendo pérdida ósea, litiasis renal y calcificación de vasos sanguíneos y riñones, si no es tratada por un período largo. Los síntomas de la toxicidad incluyen pérdida del apetito, náuseas, vómito, constipación, poliuria, polidipsia, desorientación, pérdida de peso y, en algunos casos, puede ocasionar insuficiencia renal (10).

Estudios muestran que las alteraciones bioquímicas clásicas por intoxicación de vitamina D, es decir, hipercalcemia e hiperfosfatemia, sólo ocurren cuando los niveles séricos de 25-OHD3 son mayores a 200 ng/mL (500 nmol/L), con excepción de pacientes con hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, tuberculosis y linfoma, que pueden desarrollar hipercalcemia en respuesta a un pequeño aumento en los niveles séricos de vitamina D (10,73). Tanto el IOM como la Sociedad Americana de Endocrinología coinciden que un límite superior de los niveles séricos de 25-OHD3 de hasta 100ng/mL (250 nmol/L) es seguro y no provoca intoxicación (64, 71).

En relación a la toxicidad causada por el exceso de ingesta de vitamina D, investigaciones sugieren que la UL fijada por el IOM para adultos y tercera edad es excesivamente conservadora y que es muy improbable que ocurra una intoxicación por vitamina D en una población saludable con niveles de ingesta menores que 10.000 UI (250  $\mu$ g) por día (74, 75).

## **9. FUENTES**

### **9.1 Luz solar**

La exposición a la luz solar entrega a la mayoría de las personas el requerimiento necesario de vitamina D. La vitamina D producida en la piel puede durar, por lo menos, el doble de tiempo en la sangre, en comparación con la que es ingerida (76). Cuando un adulto, en traje de baño, se expone a una dosis eritematosa mínima de radiación ultravioleta (aquella que causa una ligera coloración rosa en la piel después de 24 horas de la exposición), la cantidad de vitamina D producida es equivalente a la ingesta de 10.000 a 25.000 UI (77).

Los niños y los adolescentes que practican actividades al aire libre, por lo menos dos o tres veces por semana, generalmente sintetizan toda la vitamina D que necesitan. En adultos mayores, la capacidad de sintetizar vitamina D por la exposición a luz solar se encuentra disminuida, debido a que la piel del adulto mayor pierde progresivamente su eficiencia de síntesis de vitamina D. Por eso, en este grupo etario es más frecuente una disminución de las concentraciones de vitamina D, hecho que se puede agravar por la menor exposición solar común en ancianos (77).

El uso de protector solar, importantísimo e indispensable para la prevención de cáncer de piel, disminuye la síntesis cutánea de la vitamina D. La aplicación de protector solar con factor de protección solar (FPS) 8 reduce la síntesis cutánea de vitamina D en 90%; los de FPS 15, en 95% y los de FPS 30, en 99%. En latitudes alrededor de 45 grados norte o 40 grados sur, la radiación de rayos UVB disponible para la síntesis de vitamina D es insuficiente en los meses invernales (78).

### **9.2 Fuente alimentaria**

En forma natural, pocos alimentos contienen vitamina D. Entre estos se incluyen el aceite de hígado de pescado, algunos tipos de pescado como sardina, salmón, arenque y atún, y la yema de huevo (79). En países donde hay fortificación de alimentos con vitamina D, el mayor consumo de esa vitamina proviene de alimentos fortificados, como leche, margarina, panes, cereales para el desayuno y jugo de naranja. El contenido de vitamina D en alimentos no fortificados generalmente



es bajo, con excepción de pescados como el salmón y la sardina, que llegan a contener de 5 a 15  $\mu\text{g}$  (200 a 600 UI)/100 g (78). En la tabla 3, están listados algunos alimentos ricos en vitamina D (en 100 g de alimento).

**Tabla 3.** Cantidad aproximada de vitamina D en algunos alimentos

| Alimento                         | Tamaño de porción         | Vitamina D (UI) |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------|
| Aceite de hígado de bacalao      | 23,1 mg/1 cuchara de sopa | 924             |
| Salmón a la parrilla             | 100 g                     | 284             |
| Caballa a la parrilla            | 100 g                     | 352             |
| Atún enlatado en salmuera        | 100 g                     | 144             |
| Sardina enlatada en salmuera     | 100 g                     | 184             |
| Huevo de gallina                 | 50 g/1 unidad media       | 3               |
| Hígado de buey frito             | 100 g                     | 36              |
| Margarina fortificada            | 20 g                      | 62              |
| Cereal para desayuno fortificado | 30 g/porción media        | 52              |

Fuente: International Osteoporosis Foundation, 2006 (adaptado) (79).

### 9.3 Fortificación alimentaria

La fortificación con vitamina D para diferentes alimentos puede ser obligatoria (alimentos específicos deben contener cierto nivel de vitamina D) o voluntaria (es permitido adicionar vitaminas a alimentos específicos, pero no es obligatorio). Por lo tanto, los reglamentos de alimentos deben imponer el nivel y el tipo de alimento que se puede fortificar. Sin embargo, cuando la fortificación es voluntaria, el número de alimentos fortificados con vitamina D puede determinar la ingesta de la población.

En los Estados Unidos, existe producción voluntaria de un gran número de alimentos con vitamina D, como leche, margarina, cereales para el desayuno, panes y masas. En Europa, la fortificación con vitamina D es diferente en cada país y el nivel de fortificación puede ser muy variado. En Finlandia y Suecia, solamente la leche y sus derivados se fortifican con vitamina D. En el Reino Unido, la leche no se fortifica, pero sí la margarina (80). En Australia, existe la fortificación obligatoria de alimentos del tipo margarinas y la fortificación voluntaria de crema de leche, leche en polvo, yogurt y quesos (64).

Así, la ingesta de vitamina D varía de acuerdo con las prácticas de fortificación. En Reino Unido, con el aumento de la fortificación de cereales, los productos con cereales se convirtieron en la principal fuente alimentaria de vitamina D (33%) (81). En Australia, la Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) estimó que la margarina proporciona más de 48% del total de ingesta de vitamina D entre los hombres y mujeres, seguido del pescado enlatado (16%) y los huevos (10%).

## 10. INGESTA ALIMENTARIA DE VITAMINA D EN LATINOAMERICA

Estudios realizados en Latinoamerica muestran que la ingesta alimentaria de vitamina D es inferior a la recomendación de las DRI.

Recientemente, la ingesta de vitamina D y su adecuación a las recomendaciones de la IOM se validaron en la ENSANUT 2012 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012), en una muestra representativa de niños y adolescentes mexicanos por medio de un cuestionario de frecuencia alimentaria. La ingesta media de vitamina D fue de 95,4 UI/día en niños de 6 a 9 años y de 102,6 en adolescentes entre 10 y 12 años. Prácticamente, ningún niño ni adolescente alcanzó la recomendación de 400 UI/día (82).

En Brasil, el estudio Nutri-Brasil Infancia, realizado en 2008 con el objetivo de estimar la prevalencia nutricional inadecuada de la vitamina D en 3111 pre-escolares de 2 a 6 años, mostró que cerca de 57% de los niños entre 2 y 4 años y 62% de los niños entre 4 y 6 años presentaron ingesta deficiente de vitamina D ( $59,2 \pm 41,2$  UI/día), considerando que cuando se realizó el estudio, la recomendación de este nutriente era un tercio de la cantidad recomendada hoy (83).

Peters y col. (84) evaluaron la ingesta de vitamina D en adolescentes post púberes y observaron que ninguno de ellos ingería lo recomendado ( $124,0 \pm 28$  UI/día). Adicionalmente, también se observó una correlación positiva y significativa entre la ingesta de productos lácteos con la ingesta de vitamina D; la ingesta de este nutriente fue mayor entre los adolescentes que desayunaban diariamente. Por esta razón, se debe incentivar la ingesta de leche y derivados y el hábito de desayunar tanto en niños como en adolescentes (84).

En adultos de más de 45 años y adultos mayores, de ambos sexos y de todas las regiones brasileras, la ingesta media de vitamina D fue de  $1,86 \mu\text{g/día}$  ( $74,4$  UI/día) independientemente del sexo, grupo etario, región del país y clase socioeconómica (85). Martini y col. (53), que evaluaron a adolescentes, adultos y ancianos de una muestra representativa de la ciudad de São Paulo, mostraron que ningún individuo ingería la cantidad recomendada de vitamina D para su grupo etario, incluso aquellos con mayor ingreso familiar y nivel educacional. En otro estudio, que evaluó la ingesta alimentaria de mujeres ancianas con osteoporosis, los autores observaron una ingesta alimentaria media de vitamina D de  $4,2 \mu\text{g/día}$  ( $168$  UI/día), que también está por debajo de lo recomendado (49). Como agravante para esta población, la fortificación de alimentos con vitamina D no es obligatoria en Brasil.

## BIBLIOGRAFIA

1. National Academy of Sciences. *Unraveling the Enigma of Vitamin D*, 2003. Disponible en: <[www.nationalacademies.org](http://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*. Disponible en <<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 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 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. 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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>-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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>-1alpha-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 D<sub>3</sub> receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. 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 1alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 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 1a-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. Brito A, Cori H, Olivares M, Fernanda Mujica M, Cediel G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull*. 2013;34(1):52-64.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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).
56. 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.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Pajeccki D, Dalcanalle L, Souza de Oliveira CP, Zilberstein B, Halpern A, Garrido AB Jr, Ceconello I. Follow-up of Roux-en-Y gastric bypass patients at 5 or more years postoperatively. *Obes Surg* 2007;17(5):601-7.
62. 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.
63. Oliveri B1, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, López Giovanelli J, Ponce G, Nieva A, Chaperón A, Ladizesky M, Somoza J, Casco C, Zeni S, Parisi MS, Mautalen CA. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Feb;58(2):337-42.
64. 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.
65. 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.
66. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91(2):115- 24.
67. 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.
68. 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.
69. Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutr Rev* 2008;66(suppl2):S170-S177.
70. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):6- 18.
71. Institute of Medicine. *Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, 2010.
72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51-108.
78. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10(2):94-111.
79. International Osteoporosis Foundation. *Invest in your bones. Bone Appétit – The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones.* 2006. Disponible en < <http://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-musculoskeletal-disorders/osteoporosis/prevention/vitamin-d> >.
80. 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.
81. 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.
82. Flores ME, Macías-Morales N, Rivera-Pasquel ME. Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños. Revisión de la literatura. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
83. Danone Research et al. *Estudo Nutri-Brasil Infância*, 2008.
84. 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.
85. 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: 978-85-86126-52-9



**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@ils.org.br](mailto:ilsibr@ils.org.br)