

Fábio Pereira*, **, ***
 Maria Daniel Vaz de Almeida*, ***

VITAMINA D: UMA VERDADEIRA HORMONA

Resumo

A vitamina D é uma hormona esteróide, classicamente conhecida pelo seu importante papel na regulação dos níveis corporais de cálcio e fósforo e da mineralização óssea. Recentemente, tornou-se claro que o receptor da vitamina D está presente em vários tipos celulares, e que esta hormona exerce efeitos biológicos que vão mais além da regulação do metabolismo ósseo. A vitamina D desempenha um papel importante em diversas patologias e processos fisiopatológicos, tais como diabetes, doenças autoimunes e imunossupressão, doenças neurodegenerativas, inflamação, doença cardiovascular, hipertensão, distintos tipos de cancro (pele, próstata, cólon, mama, sangue), entre outras. A consciencialização da população para os efeitos benéficos da vitamina D poderia ser vantajosa. Os nutricionistas poderão ter um papel determinante nesta questão a fim de intervir junto da comunidade onde actuam profissionalmente.

Lista de abreviaturas: VDR – receptor da vitamina D; DBP – proteína transportadora da vitamina D; OHase – hidroxilase; CYP – citocromo P450; ADN – ácido desoxirribonucleico; UV-B – ultravioleta B; IL – interleucina.

Palavras-chave: vitamina D, receptor da vitamina D, cancro, suplementação.

Introdução

A designação *vitamina* foi utilizada pela primeira vez pelo bioquímico polaco Casimir Funk, em 1912, atribuindo-lhe o significado de *amina vital* ou *vitamina*, do latim *vita* (vida) e do sufixo *-amina*. Inicialmente abrangia as substâncias do grupo funcional amina, em número de quatro. Apesar de nem todas terem sido comprovadas como aminas, a designação manteve-se até hoje.^{1,2} Essencialmente, este termo caracteriza uma série de micronutrientes essenciais que satisfazem os seguintes critérios:

- são componentes naturais dos alimentos;
- são componentes orgânicos diferentes dos lípidos, glícidos e proteínas;
- não são sintetizados pelo Homem em quantidades suficientes para a função fisiológica normal e são, por isso, essenciais;
- a sua carência provoca um síndrome de deficiência específica.

Contudo, esta definição tem limitações, uma das quais a heterogeneidade química e/ou funcional das diferentes vitaminas. Vejamos: com base na sua solubilidade, são correntemente classificadas como lipossolúveis ou hidrossolúveis; funcionalmente, algumas são co-factores ou coenzimas, outras dispõem de actividade antioxidante, e algumas exercem ações mais pleiotrópicas sobre o metabolismo, como é o caso da vitamina D.³

A identificação da vitamina D

É provável que o raquitismo tenha sido conhecido já na antiguidade, mas uma das primeiras descrições de um esqueleto deficientemente mineralizado e deformado data do século XV. Contudo, foi no final do século XIX, com a explosão da revolução industrial, que o raquitismo atingiu dimensões preocupantes. A migração das populações rurais para as zonas urbanas, as más condições de vida em alojamentos sobrelotados, a pobreza, assim como a poluição, especialmente em regiões (como por exemplo, a Inglaterra e a Escócia) com baixa incidência solar diária, levou a que o raquitismo atingisse proporções epidémicas.⁴

Nessa altura, as vitaminas A e B tinham já sido identificadas e alguns relatos procuravam evidenciar o efeito curativo do óleo de fígado de bacalhau, embora ainda sem credibilidade científica. Inicialmente foi experimentalmente demonstrado que o óleo de fígado de bacalhau (que já se sabia ser rico em vitamina A) era eficaz no tratamento do raquitismo. Pensou-se assim que esta doença era devida à carência de vitamina A e só no seguimento de novas experiências se confirmou que o composto responsável pela cura do raquitismo não era a vitamina A, e sim um composto desconhecido que foi designado “vitamina D”. Posteriormente verificou-se que a exposição à luz solar ou à luz ultravioleta artificial também prevenia e curava o raquitismo, com efeitos semelhantes aos do óleo de fígado de bacalhau. Finalmente foram isoladas e identificadas as formas nutricionais da vitamina D: colecalciferol (vitamina D₃) e ergocalciferol (vitamina D₂) e o grupo liderado pelo alemão Adolf Windaus conseguiu sintetizar estes compostos e confirmou a sua estrutura. Esta descoberta que permitiu a sua utilização para o tratamento de doenças, valeu-lhe o prémio Nobel da Química em 1928.⁴

Síntese e catabolismo da vitamina D

Quimicamente, a vitamina D é um secoesteróide (esteróide em que ocorre a abertura dum anel com adição de dois átomos de hidrogénio em cada grupo terminal) e a sua terminologia segue as regras da IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemists*) para a nomenclatura dos esteróides. Apesar de existirem várias formas nutricionais de vitamina D, as mais conhecidas são o colecalciferol (vitamina D₃) produzido na pele, e o ergocalciferol (vitamina D₂) de origem vegetal. Por essa razão, a designação genérica “vitamina D”, compreende tanto a vitamina D₂ como a D₃.⁴ A Tabela I resume as principais fontes de vitamina D. Uma vez que a 1,25(OH)₂D₃, ou calcitriol, é a forma mais activa resultante da síntese da vitamina D, passaremos essencialmente a referir-nos à respectiva via metabólica.

* Nutricionista [fabio.pereira@iib.uam.es] **Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”, Madrid, Espanha

*** Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Tabela 1 Fontes de Vitamina D

Fonte	Unidades Internacionais (IU) D ₂ ou D ₃
Óleo de fígado de bacalhau (uma colher)	1360
Cogumelos shiitake (<i>Lentinula edodes</i>) (secos, 100g)	1600
Cogumelos shiitake (<i>Lentinula edodes</i>) (fresco, 100g)	100
Atum, sardinha, salmão cozinhados (90-100g)	200-360
Produtos lácteos e cereais fortificados (250mL e 30g)	40-100
Gema de ovo (uma)	20
Exposição solar corporal a UV-B (15-20 min ao meio-dia no Verão, indivíduo de pele clara)	10.000

Adaptado de: *National Institutes of Health* em Fevereiro de 2008

<http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/vitamind.asp>

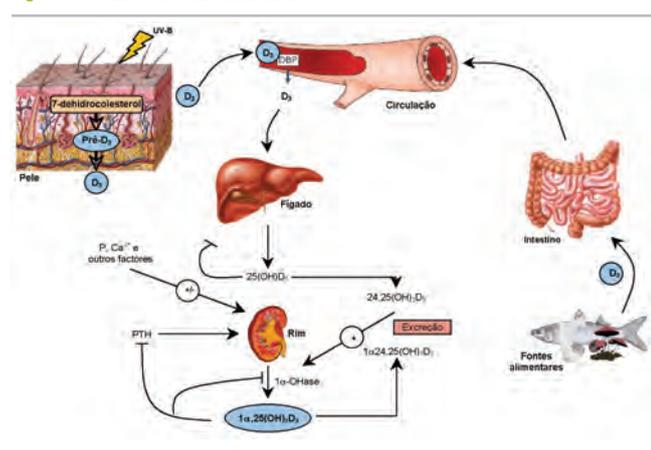
A síntese fotoquímica da vitamina D₃ ocorre na pele, onde a pró-vitamina D₃ (ou 7-desidrocolesterol) é convertida em pré-vitamina D₃ como consequência da exposição à luz ultravioleta B (absorve fótons com energias entre 290 e 315 nm). A vitamina D₃ (colecalfiferol), obtida pela isomerização da pré-vitamina D₃ da camada basal da epiderme ou da absorção intestinal de alimentos e suplementos, liga-se à proteína transportadora da vitamina D (DBP), que é uma α_1 -globulina, na corrente sanguínea, e é assim transportada para o fígado.^{3,4,5}

A vitamina D₃, colecalfiferol, é activada por duas hidroxilações sequenciais:

1. hidroxilação pelas 25-hidroxilases (25-OHase) hepáticas mitocondriais e microssomais, (codificadas pelo gene *CYP27A1*) – formando-se 25-hidroxicolecalfiferol (25(OH)D₃), a forma circulante predominante da vitamina;
 2. hidroxilação pelas 1 α -hidroxilases (1 α -OHase) renais mitocondriais (codificadas pelo gene *CYP27B1*) – formando-se 1 α ,25-dihidroxicolecalfiferol (1,25(OH)₂D₃), ou calcitriol, a forma mais activa da vitamina.
- O cálcio (Ca²⁺), o fósforo e a própria 1,25(OH)₂D inibem a síntese de 1,25(OH)₂D. A expressão de *CYP27B1* (que codifica a 1 α -OHase) é induzida pela hormona paratiroideia (PTH) e inibida pela 1,25(OH)₂D₃. O passo limitativo no catabolismo da vitamina D é a hidroxilação da 1,25(OH)₂D e da 25(OH)D pela enzima 24-hidroxilase (24-OHase), isoenzima do citocromo P450 (codificada pelo gene *CYP24A1*). A expressão do gene *CYP24A1* é altamente induzida pela 1,25(OH)₂D₃, resultando na produção de metabolitos menos activos, que são consequentemente excretados.⁵

A Figura 1 resume todo o processo metabólico da vitamina D.

Figura 1 Metabolismo da Vitamina D



Adaptado de ref. 5.

A vitamina D e o sistema endócrino

A associação entre raquitismo e vitamina D giou, durante mais de 50 anos, a maior parte da investigação sobre esta hormona, em que se estudou sobretudo a acção da vitamina na ossificação e na regulação do metabolismo do cálcio. Contudo, desde há cerca de três décadas, os estudos sobre a vitamina D ampliaram o seu horizonte, sabendo-se actualmente que as funções da “vitamina solar” vão muito mais além da regulação do metabolismo ósseo.

No início dos anos 70 do século XX, foi demonstrado que a vitamina D opera através de um receptor nuclear chamado VDR (*Vitamin D Receptor*). Verificou-se mais tarde que funciona como um tipo de “interruptor génico”, activando o seu receptor VDR, que migra para o núcleo da célula, e exerce os seus efeitos regulatórios ligando-se a sequências específicas do ADN.⁴ No núcleo, o VDR é capaz de formar complexos que podem reprimir ou activar um determinado número de genes (pensa-se que poderá abranger 3-4% de todo o genoma) implicados nas mais diversas funções biológicas. De facto, o VDR pertence à super-família dos receptores nucleares, factores reguladores da transcrição do ADN, onde se incluem receptores de outras hormonas, como do estrogénio e da testosterona, hormonas esteróides.^{5,6} A confirmação da estrutura e função do VDR constitui a base da versatilidade fisiológica da vitamina D e atribuiu-lhe o estatuto de hormona, abrindo uma nova era na investigação dos mecanismos moleculares de expressão génica.

É fácil de entender porque razões a vitamina D não é uma verdadeira vitamina: (a) a exposição moderada aos UV-B dispensa a sua obtenção a partir dos alimentos (excepto nas regiões temperadas onde a exposição solar durante grande parte do ano não é suficiente para levar à produção de quantidades adequadas de vitamina D), o que exclui o seu carácter de essencialidade; (b) é produzida num determinado tecido e circula pelo organismo através da corrente sanguínea, afectando diversos órgãos e sistemas, comportando-se portanto como uma hormona. (c) Adicionalmente, as enzimas responsáveis pela sua activação, 25-OHase no fígado e 1 α -OHase no rim, são também expressas em muitos outros tipos celulares, constituindo a sua síntese um sistema de regulação autócrino e parácrino. Contudo, os conhecimentos actuais indicam que a pele é o único órgão que, por exposição aos raios UV-B, apresenta capacidade para realizar o ciclo completo da síntese da forma biologicamente activa da vitamina D, a 1 α ,25(OH)₂D₃.

As funções “clássicas” da 1,25(OH)₂D consistem em estimular a absorção de cálcio e de fosfato no intestino e em mobilizar o cálcio do osso. Além disso, aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos renais e favorece a maturação dos osteoclastos bem como estimula a sua actividade.^{3,4}

Contudo, nas últimas três décadas foi também atribuído à vitamina D um papel importante em diversas patologias e processos fisiopatológicos, tais como diabetes, doenças autoimunes e imunossupressão, doenças neurodegenerativas, inflamação, doença cardiovascular, hipertensão, distintos tipos de cancro (pele, próstata, cólon, mama, sangue), entre outras.

Novas funções

Cancro

A associação entre vitamina D e cancro tem sido amplamente estudada, verificando-se que exerce efeitos reguladores sobre a proliferação, diferenciação e apoptose de células tumorais, potenciação de alguns fármacos quimioterápicos, o que sugere assim uma importante actividade anticarcinogénica.⁵⁻¹⁰ A nível molecular e celular, demonstrou-se que a

1,25(OH)₂D₃ regula genes e vias de sinalização implicados no processo de carcinogénese. Os casos mais bem documentados são a indução da expressão de genes supressores tumorais, como por exemplo CDH1 que codifica para a proteína de adesão E-caderina, e a repressão de oncogenes, como o factor de transcrição C-Myc, regulador chave da proliferação e diferenciação celular e cuja expressão está alterada na maioria dos cancros humanos.^{9,10} Outras descobertas relevantes demonstraram que a 1,25(OH)₂D₃ antagoniza a via Wnt/β-catenina, que está activada em 90% dos cancros de cólon em humanos, modulando a expressão génica de forma contrária a esta via de sinalização e promovendo a diferenciação celular. A 1,25(OH)₂D₃ interacciona com outras vias centrais na progressão de adenoma a carcinoma, como a via do TGF-β (*Transforming Growth Factor – beta*), inibidora do crescimento epitelial, à qual a maioria das linhas celulares de cancro são resistentes. A 1,25(OH)₂D₃ não só sensibiliza as células para a acção deste factor através da indução da expressão do receptor de TGF-β de tipo I, como também aumenta a expressão do IGF-R (*Insulin Growth Factor – Receptor*), que facilita a activação proteolítica do precursor do TGF-β.^{8,11}

Inúmeros estudos epidemiológicos mostram uma associação inversa entre níveis séricos baixos de 25(OH)D₃ e maior risco de cancro. No cancro do cólon, a expressão do VDR perde-se à medida que o cancro avança, diminuindo ou mesmo desaparecendo em carcinomas avançados. Um estudo demonstrou que o VDR é reprimido por um factor de transcrição denominado SNAIL, e que a expressão destes está inversamente correlacionada em tumores humanos. Em estudos com ratinhos, demonstrou-se que SNAIL bloqueia a acção da 1,25(OH)₂D₃ ou dos seus análogos sobre tumores xenografados, o que poderia explicar a ausência de resposta e possivelmente o insucesso da terapia com vitamina D e/ou seus análogos em cancros em que SNAIL está sobre-expressado e o VDR reprimido.^{12,13}

Diversos estudos avaliaram a variabilidade do gene do VDR e o risco de desenvolver doenças mas a especificidade populacional exerce grande influência sobre os resultados. Um trabalho realizado com portugueses revelou uma associação entre um polimorfismo no gene do VDR e maior risco de desenvolver cancro da próstata, especialmente em indivíduos idosos (> 66 anos).¹⁴ A caracterização do perfil genético de risco da população portuguesa possibilitaria o conhecimento de interacções genético-ambientais (localização geográfica, idade, género, raça, dieta, etc.) para este e outros tipos de cancro, e outras patologias em que a vitamina D participa. Esta é sem dúvida uma área de investigação promissora para os nutricionistas.

Sistema Cardiovascular

A activação do VDR parece também desempenhar um papel importante na doença cardiovascular pois a deficiência de vitamina D pode afectar a contractilidade cardíaca, o tónus vascular, a maturação e o conteúdo em colagénio do tecido cardíaco. De facto, no ratinho transgénico *knock-out* para o VDR, o coração apresenta hipertrofia e alterações estruturais profundas.¹⁵ A utilização de análogos do calcitriol, como o paricalcitol, tem-se demonstrado eficaz na redução da massa ventricular esquerda em pacientes dialisados.^{16,17}

Recentemente deram-se grandes avanços na área da hipertensão, com o desenvolvimento de novos modelos de estudo do sistema renina-angiotensina (RAS – *Renin-Angiotensin System*). O RAS é um importante regulador da pressão sanguínea e do balanço electrolítico em mamíferos, sendo a angiotensina II o seu principal effector com potente acção vasoconstritora. A angiotensina II é formada por clivagens sucessivas do seu precursor angiotensinogénio, primeiro pela renina (uma protease) e depois pela enzima conversora da angiotensina (ACE – *Angiotensin Converting Enzyme*). A activação inapropriada do sistema RAS pode levar a uma situação de hipertensão e por isso

tem sido dada uma atenção especial à regulação da renina, por ser o passo limitante na formação da angiotensina II.¹⁸ Estudos epidemiológicos e clínicos demonstraram uma relação inversa entre os níveis circulantes de vitamina D e a pressão sanguínea, incidência de hipertensão e/ou a actividade plasmática de renina^{19,20} e que a suplementação em colecalciferol reduz a pressão sanguínea sistólica em pacientes hipertensos.²¹ A nível laboratorial demonstrou-se que (a) em animais, a deficiência em 1,25(OH)₂D₃ estimula a expressão de renina e a administração da mesma reduz a sua síntese; (b) em culturas celulares a 1,25(OH)₂D₃ reprime o gene da renina a nível transcripcional, num mecanismo VDR-dependente, e que alguns análogos da 1,25(OH)₂D₃ são inclusivamente supressores mais potentes, sugerindo a sua utilização como agentes terapêuticos.^{22,23}

Imunidade

A modulação do sistema imunitário pela vitamina D tem igualmente despertado muito interesse.²⁴ Inicialmente, estudos com ratinhos alimentados com dietas deficientes em vitamina D demonstraram que a produção de citocinas (IL-6 e IL-1) pelos macrófagos era menor,²⁵ e que estes exibiam uma actividade fagocítica e tumoricida deficiente.²⁶ A 1,25(OH)₂D₃ induz a síntese e a liberação de TNF-α pelos macrófagos, um mecanismo descrito a nível transcripcional.²⁷ Além disso, a 1,25(OH)₂D₃ inibe a maturação das células dendríticas e actua directamente sobre as células auxiliares (Th – *T helper*) do sistema imunitário, inibindo as células Th1 e favorecendo a resposta do tipo Th2.²⁸ Num modelo animal de diabetes tipo 1, doença autoimune crónica e progressiva caracterizada por infiltrações de células mononucleares nos ilhéus pancreáticos, o tratamento com análogos da vitamina D demonstrou ser eficaz na inibição da infiltração de células Th1, devido à regulação que exerce sobre a produção de quimiocinas pelas células dos ilhéus pancreáticos, freando assim a progressão da doença.^{29,30,31} Também na diabetes, mas sob outra perspectiva, está demonstrado que o calcitriol modula a síntese e secreção de insulina, regulando também a expressão do gene do receptor da insulina. Há estudos que indicam que a deficiência de vitamina D predispõe para a intolerância à glicose e diabetes tipo 2. Deste modo, as evidências sugerem que a vitamina D desempenha um papel na patogénese e na prevenção de ambos os tipos de diabetes, 1 e 2.^{17,32,33}

O papel da 1,25(OH)₂D₃ em outras doenças autoimunes só começou a ser investigado mais recentemente. Também na esclerose múltipla, estudos no ratinho indicam que o colecalciferol e o calcitriol inibem a inflamação através da regulação da resposta imunitária. Os resultados destes estudos experimentais foram corroborados por dados epidemiológicos, que evidenciaram que o risco de desenvolver esclerose múltipla era menor nos indivíduos com níveis mais elevados de 25(OH)₂D.^{34,35} Consequentemente, a utilização de doses elevadas de vitamina D₃ em doentes com esclerose múltipla foi recentemente encorajada.³⁶

Microbiologia

No campo da microbiologia, demonstrou-se que a 1,25(OH)₂D regula a expressão de dois genes que codificam proteínas com propriedade antimicrobianas (catelicidina e defensiva beta 2), dois antibióticos naturais de largo espectro, e que actua contra bactérias, fungos e vírus. Além disso, a 1,25(OH)₂D, aumenta a actividade antimicrobiana secretória contra bactérias como a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Mycobacterium tuberculosis*.^{37,38}

Metabolismo do Colesterol

Também se tem especulado sobre a possibilidade das estatinas, fármacos usados no tratamento da hipercolesterolemia, serem análogos

da vitamina D. De facto, o colesterol e a vitamina D partilham o mesmo precursor, o 7-desidrocolesterol. Este, em presença de luz UV-B, é convertido em pré-vitamina D₃; na ausência de luz UV-B é convertido em colesterol. Contudo, as estatinas inibem a enzima necessária para a formação de 7-desidrocolesterol. Ora, se a formação de 7-desidrocolesterol estiver reduzida, menos colesterol será formado, mas também menos pré-vitamina D₃. A questão que se coloca actualmente é o facto de em pacientes submetidos a terapia com estatinas não se observarem os efeitos clínicos de deficiência de vitamina D. É portanto necessário realizar mais investigação, especialmente a nível molecular e celular, para averiguar se as estatinas (e quais) conseguem activar o VDR e quais os seus efeitos biológicos.^{39,40}

Perspectivas futuras

A clara associação entre o défice de vitamina D e cancro, transtornos imunitários e doenças infecciosas sugere a necessidade de actualizar as recomendações das doses diárias recomendadas para esta hormona⁴¹ (Tabela II).

Tabela II Ingestão diária recomendada de vitamina D

Idade (anos)	Ingestão Diária Recomendada (µg de colecalciferol)
Crianças 0-13	5
Adolescentes 14-18	5
Adultos	
19-50	5
51-70	10
>70	15
Grávidas e Aleitantes	5

Adaptado de: *Dietary Reference Intakes: Tables* (eletronic). Ottawa: Health Canada Publications, Health Products and Food Branch; 2005.

Ao longo dos últimos anos, os valores óptimos de vitamina D previamente estabelecidos eram principalmente baseados na prevenção da osteomalácia e do raquitismo. Com a descoberta das novas potencialidades da vitamina D na saúde, calcula-se que poderão ser necessárias quantidades mais elevadas para prevenir outros tipos de distúrbios. Muitos especialistas neste assunto pensam que os valores desejáveis de 25(OH)D para manter a saúde devem ser muito superiores a 30 ng/mL (Tabela III),⁴¹ e que valores mais altos de vitamina D podem ser ingeridos sem risco de toxicidade (até 10.000 IU), como demonstrado por recentes ensaios clínicos.⁴²

Tabela III Valores séricos normais aproximados do status de vitamina D

	Valores séricos normais aproximados em crianças	
	Unidades SI	Unidades convencionais
25(OH)D	34 – 91 nmol/L	14-37 ng/mL
1,25(OH) ₂ D	65-134 pmol/L	27-56 pg/mL
Valores séricos normais aproximados em adultos		
25(OH)D	24.9 – 169.5 nmol/L	10-68 ng/mL
1,25(OH) ₂ D	60-108 pmol/L	25-45 pg/mL

Adaptado de ref. 4.

A dicotomia entre os benefícios e os riscos de uma maior exposição solar, tendo em conta a síntese da vitamina D *versus* o cancro da pele foi recente investigada. Verificou-se que, de facto, nos habitantes dos países nórdicos a fotossíntese de vitamina D chega a ser 5 vezes inferior à dos habitantes dos países localizados abaixo do Equador. Se por um lado se encontrou um gradiente crescente norte-sul para todas as formas de cancro da pele, por outro, verificou-se um melhor prognóstico nos principais tipos de cancro “internos”. Os autores defendem que os dados epidemiológicos indicam, até à data, um efeito positivo da vitamina D solar, com possivelmente mais benefícios do que riscos, inclusive sobre a mortalidade total por cancro.⁴³ Será talvez necessário rever as recomendações para evitar qualquer tipo de exposição solar e da necessidade constante de usar um protector pois a aplicação de protectores solares pode inibir a síntese de vitamina D₃ até 98%. O exagero na adopção destas recomendações poderá colocar (ou coloca) inúmeros indivíduos em risco de deficiência de vitamina D e também de muitas das doenças crónicas associadas^{41,44,45}

Pensa-se que a ingestão alimentar de vitamina D não seja suficiente para estes benefícios, uma vez que se observa frequentemente uma associação entre doença e concentração sérica de 25(OH)D. As fontes alimentares de vitamina D apresentam grande variabilidade nos teores desta vitamina pelo que a ingestão parece ser irregular e insuficiente. A exposição solar, a pigmentação da pele, factores geográficos e a sazonalidade serão talvez os determinantes mais importantes do *status* de vitamina D. A correcção dos níveis baixos de 25(OH)D poderá ser conseguida com:

- exposição solar moderada e segura da pele aos UV-B;
- aumento da fortificação dos alimentos com vitamina D;
- suplementação com vitamina D (41).

A consciencialização da população para os efeitos benéficos da vitamina D poderia ser vantajosa, se os médicos recomendassem a exposição solar moderada e segura e se os nutricionistas aconselhassem dietas com valores adequados de vitamina D.

Existem inúmeros estudos relativamente à prevalência global de deficiência em vitamina D (46-51), assim como inúmeros estudos sobre os seus benefícios e a segurança da sua utilização (42), mas em termos de saúde pública pouco mudou. As Agências Internacionais de Nutrição e/ou Saúde devem proceder a uma reavaliação urgente das recomendações alimentares de vitamina D⁴¹ e os nutricionistas poderão ter um papel determinante neste problema. Se estiverem mais sensibilizados e informados sobre este assunto, poderão intervir mais adequadamente junto da comunidade onde actuam profissionalmente.

BIBLIOGRAFIA

1. Anónimo. A dose of vitamin D history. *Nat Struct Biol* 2002; 9(2): 77.
2. Martins e Silva J. Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. *Acta Reumatol Port* 2007; 32(3): 205-229.
3. Mahan LK, Escott-Stump S (Eds). *Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy* 2003. Filadélfia: W.B. Saunders.
4. Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (Eds). *Vitamin D* 2005; 1892 pp, San Diego: Elsevier Academic Press.
5. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(9): 684-700.
6. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(8): 601-614.
7. González-Sancho JM et al. Effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in human colon cancer cells. *Anticancer Res* 2006; 26(4A): 2669-2681.
8. Ordonez-Moran P et al. Vitamin D and cancer: an update of in vitro and in vivo data. *Front Biosci* 2005; 1, 10: 2723-2749.
9. Pálmer HG et al. Genetic signatures of differentiation induced by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 2003; 15, 63(22): 7799-7806.
10. Pálmer HG et al. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001; 23, 154(2): 369-387.
11. Yanagisawa J et al. Convergence of transforming growth factor-beta and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science* 1999; 26, 283(5406): 1317-1321.
12. Pálmer HG et al. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med* 2004; 10(9): 917-919.
13. Larriba MJ, Muñoz A. SNAIL vs vitamin D receptor expression in colon cancer: therapeutic implications. *Br J Cancer* 2005; 28, 92(6): 985-989.
14. Medeiros R et al. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the susceptibility to prostate cancer of a southern European population. *J Hum Genet* 2002; 47(8): 413-418.
15. Simpson RU, Hershey SH, Nibelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 521-524.
16. Ayús JC. Effects of short daily dialysis and VDRA on left ventricular hypertrophy. International Meeting on Vitamin D Receptor Activation. Barcelona 2007 (comunicação pessoal).
17. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab* 2005; 31(4 Pt 1): 318-325.
18. Sigmund CD. Regulation of renin expression and blood pressure by vitamin D(3). *J Clin Invest* 2002; 110(2): 155-156.
19. Li YC et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110(2): 229-238.
20. Forman JP et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5): 1063-1069.
21. Pfeifer M et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1633-1637.
22. Qiao G et al. Analogs of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96(1): 59-66.
23. Li YC et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5): 387-392.
24. Mullin GE, Dobs A. Vitamin d and its role in cancer and immunity: a prescription for sunlight. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(3): 305-322.
25. Kankova M et al. Impairment of cytokine production in mice fed a vitamin D3-deficient diet. *Immunology* 1991; 73(4): 466-471.
26. Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Regulation of TNF-alpha release from bone marrow-derived macrophages by vitamin D. *J Cell Biochem* 1994; 55(4): 435-444.
27. Hakim I, Bar-Shavit Z. Modulation of TNF-alpha expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element. *J Cell Biochem* 2003; 1,88(5): 986-998.
28. Boonstra A et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 1, 167(9): 4974-4980.
29. Gregori S et al. A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51(5): 1367-1374.
30. Giarratana N et al. A vitamin D analog down-regulates proinflammatory chemokine production by pancreatic islets inhibiting T cell recruitment and type 1 diabetes development. *J Immunol* 2004; 15, 173(4): 2280-2287.
31. Overbergh L et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65. *Diabetes* 2000; 49(8): 1301-1307.
32. Mauricio D. VDR activation and diabetes. International Meeting on Vitamin D Receptor Activation. Barcelona 2007 (comunicação pessoal).
33. Palomer X et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(3): 185-197.
34. Hayes CE. VDR activation and neurological autoimmune disease. International Meeting on Vitamin D Receptor Activation. Barcelona 2007 (comunicação pessoal).
35. Mark BL, Carson JA. Vitamin D and autoimmune disease--implications for practice from the multiple sclerosis literature. *J Am Diet Assoc* 2006; 106(3): 418-424.
36. Kimball SM et al. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 645-651.
37. Wang TT et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 1, 173(5): 2909-2912.
38. Liu PT et al. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007; 15, 179(4): 2060-2063.
39. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet*. 2006; 1; 368(9529): 83-86.
40. Aloia JF, Li-Ng M, Pollack S. Statins and vitamin D. *Am J Cardiol*. 2007; 15; 100(8):1329.

41. Vieth R et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 649-650.
42. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1): 6-18.
43. Moan J et al. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105(2): 668-673.
44. Calvo MS, Whiting SJ. Public health strategies to overcome barriers to optimal vitamin D status in populations with special needs. *J Nutr* 2006; 136(4): 1135-1139.
45. 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.
46. Freedman DM et al. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(21): 1594-1602.
47. Giovannucci E et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7): 451-459.
48. Hill TR et al. Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort. *Br J Nutr* 2008; 100: 1-7.
49. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 860-868.
50. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int* 2006; 17(9): 1382-1389.
51. Zadshir A et al. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005; 15 (4 Suppl 5): S5-97-101.



Segurança alimentar

Refeições equilibradas

Respeito pelo Ambiente



Nascemos há mais de quarenta anos. Fomos pioneiros em pedagogia alimentar e queremos continuar a sê-lo, servindo refeições nutricionalmente equilibradas e saudáveis.

Garantimos refeições em total segurança alimentar, minimizando o impacto no meio ambiente.

Servimos mais de 80 000 refeições por dia e encaramos o futuro com dinamismo, responsabilidade e rigor para satisfação de todos os nossos clientes.



obesidade

ITAU - Instituto Técnico de Alimentação Humana, SA.

Sede: Largo Movimento das Forças Armadas 3, Alfragide
2610-123 AMADORA · Tel. 210 420 400 · Fax. 210 420 490

Delegação Norte: Rua da Lionesa, Centro Empresarial B, R/C
4465-171 Leça do Balio · Tel. 220 403 400 · Fax. 220 403 490

E-mail: itau@itau.pt · Internet: www.itau.pt