

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Fabiana Viegas Raimundo

**Níveis Séricos de 25-Hidroxivitamina D após dose oral única de colecalciferol
conforme o teor de gordura da refeição associada ao suplemento**

Porto Alegre, 2010

Fabiana Viegas Raimundo

**Níveis Séricos de 25-Hidroxivitamina D após dose oral única de colecalciferol
conforme o teor de gordura da refeição associada ao suplemento**

Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Orientadora: Dra Tania Weber Furlanetto

Porto Alegre, 2010

R153n **Raimundo, Fabiana Viegas**

Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D após dose oral única de colecalciferol conforme o teor de gordura da refeição associada ao suplemento / Fabiana Viegas Raimundo ; orient. Tania Weber Furlanetto. - 2010.

54 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Suplementos dietéticos 2. Deficiência de vitamina D 3.

Colecalciferol 4. Calcifediol 5. Vitamina D I. Furlanetto, Tania Weber

II. Título.

NLM: WD 145

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Agradecimentos

Aos meus pais por sempre me incentivarem a estudar e através disso, oportunizar as minhas conquistas.

Ao meu querido namorado, Ricardo Montenegro por sempre me apoiar com muito carinho e incentivar a seguir em frente.

À minha orientadora, Professora Dra Tania Furlanetto, não só pela oportunidade de realizar este trabalho, mas pelo exemplo profissional. Por sempre “vibrar” com as nossas conquistas, incentivando, apoiando, ensinando. Pela disponibilidade constante para a orientação deste trabalho.

À farmacêutica Rosana Scalco pela realização das dosagens de vitamina D.

Ao Leonardo Marques e à Paula Menegatti, médicos residentes da Medicina Interna, pela colaboração no recrutamento dos participantes e na organização das coletas.

A todos os médicos residentes que se disponibilizaram a participar desta pesquisa.

Ao Serviço de Nutrição e Dietética pelo preparo das refeições utilizadas na pesquisa e aos funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que participaram da execução deste trabalho.

Ao Fundo de Apoio à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.

A todos aqueles não citados, mas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Resumo

Suplementos dietéticos de vitamina D são frequentemente utilizados para atingir os requisitos adequados deste nutriente, pois os alimentos que contêm vitamina D são raros e a obtenção através da síntese cutânea por exposição solar possui limitações. Por ser uma vitamina lipossolúvel, estima-se que a absorção dos suplementos alimentares de vitamina D pode variar conforme a quantidade de gordura da refeição associada, porém poucos estudos abordam esta questão.

Objetivo: Comparar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D após ingestão oral de colecalciferol com refeições contendo pouca ou muita quantidade de gordura.

Métodos: Foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo-cego com 32 médicos residentes saudáveis. Os participantes foram randomizados em dois grupos, de acordo com sexo e Índice de Massa Corporal (IMC). Num mesmo dia, todos os participantes receberam uma dose única oral de 50.000UI de colecalciferol com refeições contendo: Grupo 1 (G1)- 472 calorias (carboidratos:43,3g; proteínas:17,2g; lipídios:25,6g) e Grupo 2 (G2)- 465kcal (carboidratos: 95,5g; proteínas:16,8g; lipídios:1,7g). Os níveis séricos de 25(OH)D foram dosados nos dias 0, 7 e 14. O hormônio da paratireóide (PTH) e cálcio total séricos foram medidos nos dias 0 e 14. Este estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT00968734).

Resultados: Dois participantes não compareceram no primeiro dia do estudo, então 15 participantes foram incluídos nas análises. Os níveis séricos de 25(OH)D basal foram $17,1 \pm 7,6$ ng/mL no G1 e $14,6 \pm 7,6$ ng/mL no G2 ($p=0.38$). Após administração de colecalciferol, a média dos níveis séricos de 25(OH)D foi maior no G1 ($p<0,001$): 7 dias - G1= $18,5 \pm 5,6$ ng/mL e G2= $13,3 \pm 6,1$ ng/mL; 14 dias - G1= $21,5 \pm 6,2$ ng/mL and G2= $13,5 \pm 6,7$ ng/mL. Níveis séricos de PTH e 25(OH)D foram negativamente relacionados antes e

após a ingestão do suplemento de vitamina D₃, respectivamente $r = -0,42$ ($p = 0,02$) e $r = -0,52$ ($p = 0,003$).

Conclusão: Em adultos jovens, uma refeição rica em gordura provavelmente aumenta a absorção de vitamina D₃, quando avaliado através dos níveis séricos de 25(OH)D.

Descritores: Vitamina D, Colecalciferol, 25-hidroxivitamina D, Deficiência de Vitamina D.

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroxitamina D ou calcitriol

25(OH)D: 25-hidroxitamina D ou calcidiol

25,24(OH)₂D: 24,25-dihidroxitamina D

CBPA: *competitive protein-binding assay*

DNA: ácido desoxirribonucleico

HPLC: cromatografia líquida de alta pressão

IMC: índice de massa corporal

NI: não informado

PTH: hormônio da paratireóide

RANK: receptor ativador do NFκB

RANKL: ligante do receptor ativador do NFκB

RIA: radioimunoensaio

RNA: ácido ribonucleico

UI: unidades internacionais

UVA: radiação ultravioleta A

UVB: radiação ultravioleta B

VIT: vitamina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1 HISTÓRICO DA VITAMINA D	9
2.2 FONTES DE VITAMINA D	10
2.2.1 Dieta	10
2.2.2 Luz solar	12
2.3 METABOLISMO E MECANISMO DE AÇÃO DA VITAMINA D	13
2.4 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D	16
2.5 SUPLEMENTAÇÃO	18
2.5.1 Biodisponibilidade de Suplementos dietéticos de vitamina D	20
3 OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	23
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO	23
4 REFERÊNCIAS	24
5 ARTIGO	31
6 CONSIDERAÇÕES GERAIS	49
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO	52
ANEXO B - FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PARTICIPANTES	53

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D é importante para a saúde óssea em crianças e adultos, mas também tem outros benefícios na saúde, incluindo a redução do risco de doenças crônicas, como doenças auto-imunes, câncer e doenças cardiovasculares (1-3). É considerada atualmente um pró-hormônio, pois sua forma biologicamente ativa atua como um hormônio esteróide (4). Os seres humanos obtêm esta vitamina através de alimentos e suplementos dietéticos ou através da síntese de colecalciferol, a partir de 7-deidrocolesterol, na pele exposta ao sol. A vitamina D possui duas moléculas muito semelhantes: vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalciferol) (2).

Embora previamente esta vitamina tenha sido associada apenas com a homeostase do cálcio e a prevenção de doenças ósseas, com o raquitismo, osteomalácia e osteoporose, estudos apontam seu possível papel na indução de diferenciação celular, inibição da angiogênese e possivelmente redução do potencial de invasão e metástase de tumores (5). Baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D têm sido associados com aumento da mortalidade geral (6).

A deficiência de vitamina D é reconhecida como uma pandemia, pois há uma alta prevalência desta deficiência (7) e mais da metade da população mundial encontra-se em risco (3). Estudo recente, realizado no Brasil com 609 indivíduos saudáveis, apresentou uma prevalência de hipovitaminose D de 77% após o inverno (8).

Estima-se que níveis adequados de vitamina D no organismo poderiam ser atingidos com 5 a 10 minutos de exposição solar diária, porém a produção cutânea de colecalciferol sofre influência de diversos fatores, tais como latitude, estação do ano, pigmentação da pele, tipo de vestuário, uso de protetor solar e envelhecimento (9, 10). A cidade de Porto Alegre está localizada na latitude 30°, o que favorece uma menor

incidência solar nos meses de inverno, já associada com níveis séricos de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] reduzidos em crianças e adolescentes (11), médicos residentes (12) e idosos institucionalizados (13).

A vitamina D é encontrada em poucos alimentos. As melhores fontes são os produtos de origem animal, mais particularmente peixes gordos e extratos de fígado, como salmão ou sardinha e óleo de fígado de bacalhau (14). Os peixes, maior fonte de vitamina D, acumulam essa vitamina devido à sua cadeia alimentar, iniciada pelo plâncton, onde a vitamina D é sintetizada pela ação da irradiação solar (15). Algumas margarinas disponíveis no mercado brasileiro são enriquecidas, porém é uma característica opcional conforme a legislação vigente.

Suplementos alimentares são úteis para prevenir e tratar a deficiência de vitamina D (16). Como a vitamina D é lipossolúvel, a absorção de seus suplementos pode muito provavelmente ser aumentada quando ingerido com uma refeição rica em gordura. Embora existam vários estudos sobre o efeito de diferentes formas de suplementação de vitamina D poucos se referem à gordura ingerida com a vitamina D (17-19).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DA VITAMINA D

É um dos hormônios mais antigos produzido por organismos vivos por mais de 750 milhões de anos. Fitoplancton, zooplancton e muitas plantas e animais que se expõem à luz solar têm a capacidade de produzir vitamina D (1). Quando os animais vertebrados evoluíram e partiram do oceano para a terra firme, há 350 milhões de anos atrás, levaram consigo a capacidade fotossintética de produzir a vitamina D₃ (20). O primeiro agente identificado foi designado como vitamina D₂ (ergocalciferol) ao passo que a estrutura da vitamina D₃ (colecalfiferol) só foi descrita quatro ou cinco anos mais tarde por Horst & Reinhardt (21).

Para os seres humanos, a história da deficiência de vitamina D e conseqüências para a saúde iniciou com a industrialização do norte da Europa. A poluição gerada pela queima de carvão e a construção de habitações e estruturas industriais nas proximidades limitava a exposição solar das crianças, resultando na deformação óssea, conhecida como raquitismo. Estima-se que 80 a 90% das crianças que viviam em Leiden (Holanda) e em Boston (EUA), no início do século 20, sofriam de raquitismo (22).

Durante este período diversas pesquisas foram desenvolvidas. Em 1919, Huldschinsky relatou que a exposição à radiação ultravioleta, através da lâmpada de vapor de mercúrio, propiciou uma melhora radiológica do raquitismo (23). Em 1921, Hess e Huger expuseram sete crianças raquíticas à luz solar por períodos variáveis, no telhado de um hospital da cidade de Nova York, e relataram melhora nos exames radiológicos, através da calcificação das epífises (24). Estes achados levaram Steenbock

a adicionar provitamina D e irradiar alimentos com raios UVB no intuito de aumentar a quantidade vitamina D nos mesmos (25). A fortificação do leite com vitamina D foi responsável pela erradicação do raquitismo nos Estados Unidos e Europa. No entanto, a ocorrência de hipercalcemia na Grã-Bretanha na década de 1950, relacionada com excessos de vitamina D no leite, resultou na proibição de fortificação de produtos lácteos com a vitamina D em toda a Europa (22). Muitos países mantêm esta proibição até os dias de hoje. Atualmente, os Estados Unidos produzem uma quantidade significativa de alimentos fortificados com vitamina D₃, como leite e suco de laranja, enquanto a maioria dos suplementos vitamínicos e de preparações farmacêuticas contém a vitamina D₂ (22, 26).

2.2 FONTES DE VITAMINA D

2.2.1 Dieta

A principal fonte de vitamina D para a maioria dos seres humanos sempre foi a exposição à luz solar (22, 26), porém, peixes ricos em gordura são fontes de vitamina D₃ e normalmente contêm 500-1000 UI/100g. No entanto, o salmão criado em cativeiro nos Estados Unidos, possui apenas 10-25% do conteúdo de vitamina D₃ encontrado no salmão selvagem capturado (27). Fígado e outras vísceras são ricos em vitamina D, mas como todos os tipos de alimentos, dependem de fatores culturais para o consumo habitual. Embora cogumelos e gemas de ovos sejam listados como fontes de vitamina

D, as concentrações são variáveis, o que resulta em informação insuficiente sobre a real quantidade de vitamina D destes alimentos (28).

Os alimentos que são naturalmente ricos em vitamina D são pouco consumidos no Brasil. Além disso, até o presente momento não existe uma tabela de composição nutricional com análise da quantidade desta vitamina em alimentos brasileiros. Apesar de algumas margarinas e derivados lácteos presentes no mercado brasileiro serem fortificados com a vitamina D, não há legislação brasileira específica e as quantidades acrescentadas aos alimentos são determinadas e informadas pelos próprios fabricantes.

Nos Estados Unidos muitos alimentos são enriquecidos com a vitamina D: leite, suco de laranja, pães, cereais, margarinas, queijos e iogurtes. A quantidade de vitamina D acrescentada aos alimentos é bastante variável (42 – 350 UI/100g de alimento) e de caráter opcional. No Canadá todos os leites e margarinas são fortificados e possuem valores específicos para a quantidade de vitamina D a ser suplementada nos alimentos, 70UI/100ml e 530UI/100g, respectivamente. Além destes alimentos, a legislação canadense permite apenas a suplementação de substitutos de refeições como, por exemplo, suplementos, dietas líquidas e fórmulas, sendo permitido o acréscimo de 100 a 400UI/1000kcal do produto, considerando uma dieta habitual de 2500kcal/dia (29).

Na Europa, a Suécia e a Finlândia enriquecem o leite com vitamina D₃, mas a maioria dos outros países europeus ainda proíbe a fortificação de produtos lácteos com vitamina D. Alguns países incluem a margarina e alguns cereais nesta proibição. O salmão de viveiro originário da Noruega é alimentado com óleo de peixe e, assim, contém a mesma quantidade de vitamina D₃ que o salmão selvagem capturado (1, 2, 22, 26, 30).

2.2.2 Luz solar

Na síntese cutânea de vitamina D, há uma reação de isomerização catalisada pela radiação ultravioleta B, onde ocorre a fotoconversão do 7-deidrocolesterol em colecalciferol por um comprimento de onda de luz entre 290 e 315nm (2). A exposição solar do corpo inteiro, durante o tempo necessário para produzir um eritema mínimo, equivalente a cerca de 10.000 UI a 20.000 UI de ingestão oral de vitamina D. No entanto, a exposição solar não oferece risco de intoxicação por vitamina D, pois o excesso sofre fotodegradação (2, 31).

A síntese cutânea de vitamina D₃ e o eritema ocorrem no nível máximo a cerca de 296 nm, embora o surgimento de eritema ocorra também no espectro UVA (32, 33). A síntese cutânea máxima de vitamina D₃ ocorre após exposição de curta duração, mesmo antes da formação do eritema mínimo (34). Toda a pele é capaz de síntese da vitamina D e a duração da produção é inversamente proporcional à área exposta, ou seja, se apenas 10% da pele é exposta à radiação UVB adequada, síntese de vitamina D será 10 vezes mais longa quando comparado à exposição do corpo inteiro (35).

Os fatores ambientais que reduzem ou impedem a produção cutânea de vitamina D₃, são: aumento do ângulo de incidência de raios solares, determinado por maior latitude, estação do ano (inverno) e duração da insolação; baixa altitude; maior concentração de ozônio, aumento da poluição; nuvens mais espessas; redução da refletividade de superfícies próximas, maior pigmentação da pele; redução da concentração de 7-deidrocolesterol, associado com envelhecimento e queimaduras; maior cobertura da pele devido ao vestuário e uso de protetor solar (36).

2.3 METABOLISMO E MECANISMO DE AÇÃO DA VITAMINA D

A vitamina D [vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalfiferol)], proveniente de suplementos dietéticos ou alimentos é incorporada aos quilomícrons e transportada pelo sistema linfático até a circulação venosa. Na circulação, ela está ligada à proteína ligante de vitamina D, uma α -globulina específica que a transporta até o fígado, onde é convertida em 25 hidroxicolecalciferol [25(OH)D] pela enzima 25-hidroxilase D. Esta é a forma mais abundante de vitamina D na circulação e sua medida é usada para determinar o status de vitamina D, pois sua meia vida é de duas semanas e seus níveis séricos podem ser correlacionados com hiperparatireoidismo secundário, fraturas e osteomalácia. A 25(OH)D é biologicamente inativa e é convertida nos rins, pela enzima 25 hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase, à sua forma ativa, a 1,25-diidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], chamada de calcitriol (26) (Figura 1). Uma vez formada, a 1,25(OH)₂D induz a síntese de uma proteína, *calbindina*, necessária ao transporte do cálcio, no intestino.

O calcitriol age nas células-alvo de uma maneira similar aos hormônios esteróides, atravessando a membrana plasmática e interagindo com o receptor nuclear específico, conhecido como receptor da vitamina D. Este complexo ligante-receptor liga-se a um elemento responsivo específico da vitamina D no DNA e, com a participação de fatores de transcrição, aumenta a transcrição dos RNAs mensageiros que codificam proteínas transportadoras de cálcio, proteínas da matriz óssea e proteínas reguladoras do ciclo celular. Como resultado destes processos, a 1,25(OH)₂D estimula a absorção intestinal de cálcio e fosfato. Estas funções têm a finalidade comum de

restaurar os níveis séricos de cálcio e fosfato, quando a concentração destes íons está baixa (37).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ age em conjunto com o hormônio da paratireóide (PTH), que é produzido em resposta a cálcio baixo no soro. Esse hormônio desempenha um papel importante na regulação da ativação da vitamina D. Níveis altos de PTH estimulam a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, enquanto níveis baixos de PTH induzem formação de uma forma inativa da vitamina D, a $24,25-(\text{OH})_2\text{D}$. (38).

A deficiência ou insuficiência de vitamina D resulta no decréscimo da absorção intestinal de cálcio e conseqüente redução de cálcio circulante, promovendo o aumento da expressão, produção e secreção de PTH. O PTH estimula os rins a produzir mais $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Além disso, o PTH tem duas outras opções para manter os níveis séricos de cálcio: através do aumento da reabsorção tubular de cálcio nos rins ou do aumento da mobilização das reservas de cálcio do esqueleto, aumentando a expressão de RANKL (ligante do NFkB) nos osteoblastos. Quando o RANKL se liga ao RANK (receptor do NFkB) no pré-osteoclasto, há um estímulo para formação de osteoclastos multinucleados. Estes osteoclastos maduros removem cálcio e fósforo do osso através da liberação de enzimas e ácido clorídrico para dissolver a matriz de colágeno. O aumento da atividade osteoclástica reduz o conteúdo mineral do osso e aumenta o risco de fratura. (20)

As ações da vitamina D como um hormônio e sua regulação envolvendo o PTH, cálcio e fósforo têm muitas conseqüências fisiológicas importantes, principalmente na saúde do esqueleto. No entanto, receptores de vitamina D foram descobertos na maioria das células no corpo, assim como a existência de enzimas capazes de converter a $(25(\text{OH})-\text{D})$ circulante para o metabólito ativo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ fora dos rins, incluindo a pele, levando a uma infinidade de novas descobertas sobre a sua função (2). A vitamina

D também tem sido associada com redução de doenças crônicas, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, doenças auto-imunes, doenças metabólicas e doenças mentais (39).

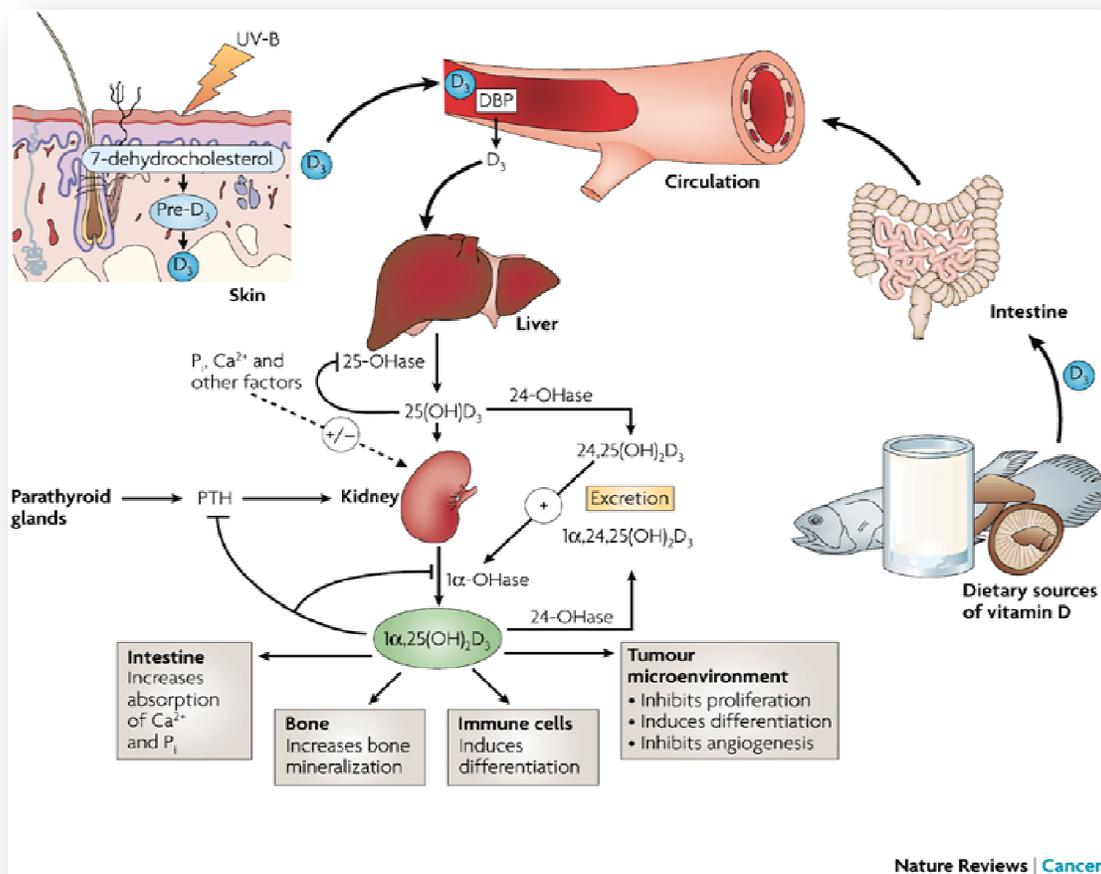


Figura 1. Metabolismo da vitamina D

Fonte: Nat Rev Cancer. 2007 Sep;7(9):684-700.

Devido à variação de radiação UVB, relacionada com a produção cutânea de vitamina D, até mesmo uma pandemia de gripe pode apresentar sazonalidade (40). Indivíduos suplementados com 800UI/dia de vitamina D, durante 3 anos, têm uma menor incidência de gripes e resfriados durante o inverno, quando comparados ao grupo placebo ($p < 0,002$) (41). Dada a sua importância para muitos aspectos da saúde, níveis

séricos baixos de vitamina D na população, mesmo com uma dieta contendo alimentos fortificados, são motivo de preocupação (42).

2.4 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

As principais causas de deficiência de vitamina D são a redução da síntese cutânea, por fatores já descritos anteriormente; diminuição da biodisponibilidade, devido à má absorção ou obesidade; aumento do catabolismo, por uso de anticonvulsivantes, glicocorticóides, antiretrovirais e medicações anti-rejeição; leite materno pobre em vitamina D; redução da síntese de 25(OH)D devido à falência hepática; aumento da perda urinária de 25(OH)D nos casos de síndrome nefrótica; e diminuição na síntese de 1,25-diidroxitamina D na doença renal crônica (2, 3, 20) (Figura1).

Uma alta prevalência de deficiência de vitamina D tem sido identificada em todo o mundo nos últimos anos (7), destacando-se como um problema de saúde pública, com repercussões ainda não totalmente esclarecidas. A deficiência crônica desta vitamina tem sido associada ao aumento do risco de hipertensão arterial sistêmica, esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo 1, câncer de cólon, próstata, cérebro e ovários (43)

A 25(OH)D é o único metabólito da vitamina D utilizado para determinar o estado nutricional de vitamina D, sendo a maior forma circulante, com uma meia vida de 2 a 3 semanas (44, 45). A 25(OH)D é a soma da vitamina D ingerida através da dieta (vitamina D₂ e D₃) e a vitamina D produzida através da exposição solar (vitamina D₃) (44).

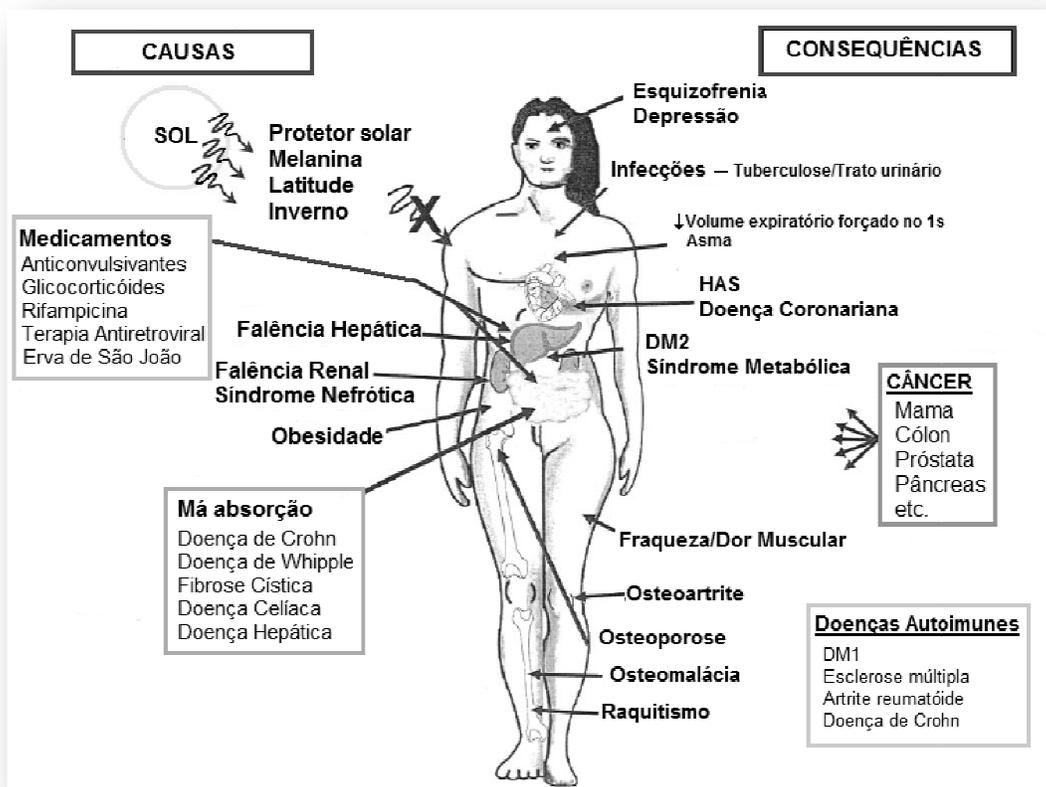


Figura 2. Causas e consequências de deficiência de vitamina D

Fonte: Adaptado de N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.

Embora não exista um consenso sobre um nível ótimo de 25(OH)D sérica, a deficiência de vitamina D é definida por alguns estudiosos da área como níveis abaixo de 20ng/ml ou 50nmol/L. Já os níveis de 25(OH)D de 21 a 29ng/ml indicam uma insuficiência de vitamina D, e os níveis iguais ou maiores que 30ng/ml são considerados como suficientes (2, 45, 46). A intoxicação pela vitamina D é observada quando o nível sérico de 25(OH)D é superior a 150ng/ml (374 nmol/l). Com a utilização destas definições, estima-se que cerca de um bilhão de pessoas tenham deficiência ou insuficiência de vitamina D, no mundo (7, 47).

Estudos realizados em Porto Alegre mostraram deficiência de vitamina D (<20ng/ml) em 86% dos idosos institucionalizados (13), em 57% dos médicos

residentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (12), em 78% dos pacientes internados no HCPA (48) e em 60% das crianças e adolescentes com baixa estatura acompanhados em nível ambulatorial (49). Na cidade de São Paulo, a deficiência de vitamina D foi observada em 71,2% dos idosos institucionalizados (50), em 43,8% de idosos ambulatoriais (50) e em 19,2% (no inverno) de idosos que praticavam atividade física ao ar livre (51). No Rio de Janeiro, um grupo de mulheres pós-menopausa apresentou prevalência de deficiência de vitamina D de 54,2% (52). Em Belo Horizonte, 42,2% dos pacientes ambulatoriais avaliados apresentou esta deficiência (53).

2.5 SUPLEMENTAÇÃO

Os suplementos alimentares são úteis para prevenir e tratar a deficiência de vitamina D (16), pois a síntese cutânea de vitamina D é limitada por vários fatores (36), poucos alimentos contém esse nutriente (30, 54) e o consumo dietético em adultos é inadequado, mesmo em países onde há alimentos fortificados com esta vitamina (29, 55, 56).

A quantidade de vitamina D suplementar não está completamente estabelecida, nos diferentes grupos etários. Para definir a Ingestão Adequada (AI) nos EUA, o Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (1997) considerou a ingestão necessária para manter a concentração sérica de 25(OH)D em um nível abaixo do qual existe risco de raquitismo e osteomalácia. Esse valor foi duplicado visando cobrir a necessidade, independente da exposição à luz solar. A ingestão recomendada para adultos é de 5µg/dia (200UI) para indivíduos até 50 anos de idade, 10 µg/dia (400UI) para adultos entre 51 e 70 anos de idade e 15 µg/dia (600UI) para idosos a partir de 70 anos (57).

Porém, estes valores são questionáveis, pois há evidência que $1\mu\text{g}/\text{dia}$ (40UI) de vitamina D acrescenta $1\text{nmol}/\text{L}$ ($0,4\text{ng}/\text{ml}$) no nível sérico de 25(OH)D (31).

A Fundação Nacional de Osteoporose dos Estados Unidos (*National Osteoporosis Foundation*) recomenda para adultos, até 50 anos de idade, de 400 a 800UI/dia de vitamina D₃ e para adultos com mais de 50 anos, doses de 800 a 1000UI/dia de vitamina D₃ (58). A Sociedade de Osteoporose do Canadá (*Osteoporosis Canada*) recomenda 400 a 1000UI/dia de vitamina D₃ para adultos jovens e de 800 a 1000UI/dia de vitamina D₃ para indivíduos com mais de 50 anos (59). Estudo recente demonstrou que uma dose única de 100.000UI de colecalciferol é segura e efetiva para aumentar e manter elevadas as concentrações de 25(OH)D sérica por dois meses (56, 60).

Um fator importante a ser considerado na suplementação é o índice de massa corporal (IMC), pois foi inversamente associado com os níveis séricos de vitamina D, 24 horas após o uso de dose única de 50.000UI de vitamina D₂ oral ou exposição à irradiação UVB (61). Idosos que receberam suplementação oral de 700UI/dia de vitamina D associada com 500mg/dia de cálcio por um ano também apresentaram mudanças na 25(OH)D inversamente proporcionais ao IMC, sugerindo que o tamanho corporal deve ser levado em conta no momento da prescrição do suplemento de vitamina D (62).

A intoxicação de vitamina D é extremamente rara e geralmente devido à ingestão de altas doses (2). Homens adultos que receberam 10.000 UI de vitamina D₃ por até 5 meses não apresentaram toxicidade. A maioria dos estudos sugere que a intoxicação ocorre apenas quando mais de 10.000UI de vitamina D₂ ou D₃ é ingerida diariamente durante vários meses ou anos. A intoxicação é definida por níveis séricos de 25(OH)D > 150ng/mL e está associada com hipercalcemia e hiperfosfatemia (20).

2.5.2 Biodisponibilidade de Suplementos dietéticos de vitamina D

Por ser uma molécula hidrofóbica, estima-se que sua absorção pode variar se for ingerida com alimentos que são ricos em gordura ou não. A partir de buscas nas bases de dados Pubmed e Lilacs, de estudos publicados a partir do ano de 1996 até setembro de 2010, com os termos “vitamin D”, “absorption” e “bioavailability”, foram encontrados 140 artigos. A partir da leitura dos resumos, apenas 10 estudos avaliaram a biodisponibilidade da vitamina D a partir de suplementos ou alimentos fortificados em ensaios clínicos (Tabela 1).

Embora existam vários estudos sobre o efeito de diferentes formas de suplementação de vitamina D nos seus níveis séricos (18, 19, 63-65) ou nos níveis séricos de 25(OH)D (17, 66-69), poucos referem a quantidade de gordura ingerida com a vitamina D (17-19) e seu possíveis efeitos, com resultados ainda controversos.

Tabela 1: Biodisponibilidade de vitamina D sob a forma de suplementos e em alimentos fortificados

Estudo (Referência)	Local [Latitude]	População (n)	Idade (anos)	Duração	Dose de Vitamina D	Quantidade de Gordura	Ensaio	Tempo das dosagens de Vit D	Diferença Vit D entre os grupos
Biancuzzo et al. Am J Clin Nutr. 2010 (66)	Boston/USA [42°N]	Adultos saudáveis n=105	18-84	11 semanas	Dose oral/dia 1.000 UI Vit D ₂ no suco de laranja (n=17) 1.000 UI vit D ₂ em cápsula (n=16) 1.000 UI vit D ₃ no suco de laranja (n=18) 1.000 UI vit D ₃ em cápsula (n=20)	NI (Todos os participantes beberam o suco pela manhã e ingeriram a cápsula à noite)	HPLC 25(OH)D	Semanal (0-11)	Não
Coelho et al. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010 (17)	Recife/BR [08° S]	Freiras n=18	20-75	24h Cruzado (Intervalo: 90 dias)	Dose oral única 13.200 UI Vit A e 66.000 UI vit D ₃ em 3ml de óleo de amendoim (n=18) 13.200 UI vit A e 66.000 IU vit D ₃ em excipiente lactose (n=18)	*óleo de amendoim: 3g * excipiente lactose: 0g	RIA 25(OH)D	0, 4, 8, 12 e 24h	Não
Wagner et al. J Nutr. 2008 (67)	Toronto/CA [43°N]	Homens e mulheres saudáveis n=80	18-60	8 semanas	Dose oral semanal de 28.000 UI vit D ₃ em: 33.6g/dia Queijo Cheddar (n=20) 41.4g/dia Queijo magro(n=10) Suplemento com alimento (n=20) Suplemento sem alimento (n=10) Placebo (n=20)	*Queijo Cheddar: 11g * Queijo magro: 3g Suplemento com alimento: NR Suplemento sem alimento: 0g NR	RIA 25(OH)D	0, 2, 4, 6 e 8 semanas	Não
Holvik et al. Br J Nutr. 2007 (69)	Oslo/ NOR [59°N]	Adultos saudáveis n=55	19-49	4 semanas	Dose oral diária de 400 UI vit D ₃ em: Multivitamínico (n=28) Cápsulas óleo de peixe (n=27)	(Todos os participantes foram orientados a ingerir o multivitamínico ou a cápsula com água)	RIA 25(OH)D	0 e 28 dias	Não
Natri et al. J Nutr. 2006 (68)	Helsinki/FI [60° N]	Mulheres saudáveis n=41	25-45	3 semanas	Dose oral diária de 400 UI vit D ₃ em: 85g Pão de trigo Fortificado (n=10) 85g Pão de centeio fortificado (n=10) Suplemento de vit D (n=11) Controles (n=9)	NI	RIA 25(OH)D	0 e 3 semanas	Não
Johnson et al. J Dairy Sci. 2005 (18)	Brookings/ USA [44°N]	Adultos e idosos n=8	23-84	24h Cruzado (Intervalo: 14 dias)	Dose oral única 10.000 UI vit D ₂ em água (n=8) 10.000 UI vit D ₂ no queijo (n=8)	*água:0g *queijo:~20g	RIA Vit D2	0, 6, 12 e 24 horas	Aumento no grupo no queijo

Tabela 1: Biodisponibilidade de vitamina D sob a forma de suplementos e em alimentos fortificados - Continuação

Estudo (Referência)	Local [Latitude]	População (n)	Idade (anos)	Duração	Dose de Vitamina D	Quantidade de Gordura	Ensaio	Tempo das dosagens de Vit D	Diferença Vit D entre os grupos
Tangpricha et al. Am J Clin Nutr. 2003 (19)	Boston/USA [42°N]	Adultos saudáveis (18)	19-68	72h Cruzado (intervalo ≥ 2 semanas)	Dose oral única de 25.000 IU vit D ₂ em alimentos fortificados: 240ml leite integral (n=18) 240ml leite desnatado (n=18) 0,1ml óleo em torrada (n=18)	* leite integral: 8,4g * leite desnatado: 2,4g * óleo em torrada:?	CBPA VitD ₂	0, 2, 4, 8, 12, 48 e 72h	Não
Harris et al J Am Coll Nutr. 2002 (63)	Boston/USA [42° N]	Homens saudáveis (50)	Jovens: 18-35 Idosos: 62-79	8 semanas	Dose oral diária de 800 UI vit D ₃ em: Jovens (n=13) Idosos (n=14) Controle - jovens (n=12) Controle - idosos (n=11)	NI	HPLC Vit D ₃ e CBPA 25(OH)D	0, 4, 6 e 8 semanas	Não
Harris et al. J Am Coll Nutr. 1999 (64)	Boston/USA [42° N]	Homens saudáveis (18)	Jovens: 22-28 Idosos: 65-73	3 semanas	Dose oral diária de 1800 UI vit D ₂ em: Jovens (n=6) Idosos (n=5) Controle - jovens (n=3) Controle - idosos (n=4)	NI (Todos os participantes tomaram o suplemento durante a manhã com adição de alimento)	HPLC Vit D ₂ and Vit D ₃	0, 1, 2 and 3 week	Vit D ₂ aumentou mais nos jovens
Outila et al. Am J Clin Nutr. 1999 (65)	Helsinki/FI [60° N]	Mulheres saudáveis (31)	Grupo I: 25±2 Grupo II: 29±4 Controle: 29±3	3 semanas	Dose oral diária de 560 UI vit D ₂ em: Grupo I: Cogumelos (n=9) Grupo II: Suplemento (n=9) Controle (n=9)	NI (Todos os participantes tomaram o cogumelo ou o suplemento com o almoço)	CBPA 25(OH)D	0 e 3 semanas	Não

* Valor estimado;

RIA: radioimunoensaio; HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Pressão; Vit: vitamina.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D após ingestão oral de 50.000 UI de colecalciferol com refeições contendo pouca ou muita gordura.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar níveis séricos de PTH após ingestão oral de 50.000 UI de colecalciferol com refeições contendo pouca ou muita gordura.

4 REFERÊNCIAS

1. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
3. Holick M, Chen T. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S-6S.
4. Hickey L, Gordon CM. Vitamin D deficiency: new perspectives on an old disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2004;11(1):18-25.
5. Ordonez-Moran P, Larriba M, Pendas-Franco N, Aguilera O, Gonzalez-Sancho J, Munoz A. Vitamin D and cancer: an update of in vitro and in vivo data. *Front Biosci.* 2005;10:2723-49.
6. Zittermann A, Gummert JF, Borgermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):634-9.
7. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20. Epub 2009 Jun 19.
8. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhaes MC, Sasaki AL, Dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;14:14.
9. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin--facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol.* 2009 Feb;18(2):97-108.
10. Holick M, Chen T, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007 Dec;22 Suppl 2:V28-33.
11. Raimundo F, Bueno A, Moulin C, Czepielewski M. Seasonal Variation of 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels and Vitamin D Dietary Intake in Short Stature Children and Adolescents. *Revista HCPA.* 2010;30(3):209-13.

12. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(11):991-5.
13. Scalco R, Premaor M, Fröhlich P, Furlanetto T. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine*. 2008 Feb;33(1):95-100.
14. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):e132-5.
15. Mattila P, Piironen V, Haapala R, Hirvi T, Uusi-Rauva E. Possible Factors Responsible for the High Variation in the Cholecalciferol Contents of Fish. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1997;45(10):3891-6.
16. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med*. 2009;122(9):793-802.
17. Coelho IM, Andrade LD, Saldanha L, Diniz ET, Griz L, Bandeira F. Bioavailability of vitamin D3 in non-oily capsules: the role of formulated compounds and implications for intermittent replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):239-43.
18. Johnson JL, Mistry VV, Vukovich MD, Hogie-Lorenzen T, Hollis BW, Specker BL. Bioavailability of vitamin D from fortified process cheese and effects on vitamin D status in the elderly. *J Dairy Sci*. 2005;88(7):2295-301.
19. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1478-83.
20. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S182-94.
21. Raiten D, Picciano M. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1673S-7S.
22. Holick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2062-72.

23. Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Deutsche Med Wochenschr.* 1919;45:712–3.
24. HESS AF, UNGER LJ. The cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA.* 1921;77(1):39.
25. Steenbock H. THE INDUCTION OF GROWTH PROMOTING AND CALCIFYING PROPERTIES IN A RATION BY EXPOSURE TO LIGHT. *Science.* 1924 Sep;60(1549):224-5.
26. Holick M. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353-73.
27. Lu Z, Chen T, Zhang A, Persons K, Kohn N, Berkowitz R, et al. An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):642-4.
28. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1710S-6S.
29. Calvo M, Whiting S, Barton C. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1710S-6S.
30. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460(2):213-7. Epub 2007 Jan 8.
31. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):575-9.
32. Parrish J, Jaenicke K, Anderson R. Erythema and melanogenesis action spectra of normal human skin. *Photochem Photobiol.* 1982 Aug;36(2):187-91.
33. Fioletov V, McArthur L, Mathews T, Marrett L. On the relationship between erythema and vitamin D action spectrum weighted ultraviolet radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2009 Apr;95(1):9-16.

34. Gilchrest B. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):570S-7S.
35. Webb A. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):17-25.
36. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther.* 2010;23(1):48-60.
37. Haussler M, Haussler C, Bartik L, Whitfield G, Hsieh J, Slater S, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S98-112.
38. Devlin TM. *Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas.* 1st ed. São Paulo: Edgar Blucher; 2003.
39. Grant W, Juzeniene A, Moan J. Health benefit of increased serum 25(OH)D levels from oral intake and ultraviolet-B irradiance in the Nordic countries. *Scand J Public Health.* 2010 Sep.
40. Juzeniene A, Ma LW, Kwitniewski M, Polev GA, Lagunova Z, Dahlback A, et al. The seasonality of pandemic and non-pandemic influenzas: the roles of solar radiation and vitamin D. *Int J Infect Dis.* 2010;28:28.
41. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2007;135(7):1095-6; author reply 7-8.
42. Looker A, Pfeiffer C, Lacher D, Schleicher R, Picciano M, Yetley E. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr.* 2008 Dec;88(6):1519-27.
43. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008;29(6):361-8. Epub 2008 Sep 2.
44. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8. Epub 2008 Mar 10.

45. Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick M, Lips P, Meunier P, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):713-6.
46. 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.
47. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):297-300.
48. Premaor M, Alves G, Crossetti L, Furlanetto T. 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 Jun;24(1):47-53.
49. Bueno AL, Czepielewski MA, Raimundo FV. Calcium and vitamin D intake and biochemical tests in short-stature children and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2010.
50. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2007;51:437-42.
51. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M. Increases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in Sao Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:12.
52. Russo LAT, Gregório LHd, Lacativa PGS, Marinheiro LPF. Concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2009;53:1079-87.
53. Silva BCC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2008;52:482-8.
54. Roberts JS, Teichert A, McHugh TH. Vitamin D₂ formation from post-harvest UV-B treatment of mushrooms (*Agaricus bisporus*) and retention during storage. *J Agric Food Chem.* 2008;56(12):4541-4. Epub 2008 Jun 4.

55. Vatanparast H, Calvo M, Green T, Whiting S. Despite mandatory fortification of staple foods, vitamin D intakes of Canadian children and adults are inadequate. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):301-3.
56. Whiting S, Green T, Calvo M. Vitamin D intakes in North America and Asia-Pacific countries are not sufficient to prevent vitamin D insufficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):626-30.
57. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy Press; 1997.
58. National Osteoporosis Foundation. Vitamin D and Bone Health.[10-25-2010]; Available from: <http://www.nof.org/aboutosteoporosis/prevention/vitamind>.
59. Hanley D, Cranney A, Jones G, Whiting S, Leslie W, Cole D, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ.* 2010 Sep;182(12):E610-8.
60. Ilahi M, Armas LA, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):688-91.
61. Wortsman J, Matsuoka L, Chen T, Lu Z, Holick M. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3.
62. Blum M, Dallal G, Dawson-Hughes B. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults. *J Am Coll Nutr.* 2008 Apr;27(2):274-9.
63. Harris S, Dawson-Hughes B. Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. *J Am Coll Nutr.* 2002 Aug;21(4):357-62.
64. Harris S, Dawson-Hughes B, Perrone G. Plasma 25-hydroxyvitamin D responses of younger and older men to three weeks of supplementation with 1800 IU/day of vitamin D. *J Am Coll Nutr.* 1999 Oct;18(5):470-4.
65. Outila T, Mattila P, Piironen V, Lamberg-Allardt C. Bioavailability of vitamin D from wild edible mushrooms (*Cantharellus tubaeformis*) as measured with a human bioassay. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jan;69(1):95-8.

66. Biancuzzo R, Young A, Bibuld D, Cai M, Winter M, Klein E, et al. Fortification of orange juice with vitamin D(2) or vitamin D(3) is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91(6):1621-6.

67. Wagner D, Sidhom G, Whiting SJ, Rousseau D, Vieth R. The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent in adults. *J Nutr.* 2008;138(7):1365-71.

68. Natri AM, Salo P, Vikstedt T, Palssa A, Huttunen M, Karkkainen MU, et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J Nutr.* 2006;136(1):123-7.

69. Holvik K, Madar A, Meyer H, Lofthus C, Stene L. A randomised comparison of increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentration after 4 weeks of daily oral intake of 10 microg cholecalciferol from multivitamin tablets or fish oil capsules in healthy young adults. *Br J Nutr.* 2007 Sep;98(3):620-5.

5 ARTIGO

“Serum 25-hydroxyvitamin D levels after vitamin D supplement intake with low or high fat meal: a single-blind, parallel, randomized trial”

Formatado para submissão na revista European Journal of Clinical Nutrition.

Serum 25-hydroxyvitamin D levels after vitamin D supplement intake with low or high fat meal: a single-blind, parallel, randomized trial

Authors: Fabiana Viegas Raimundo MD¹, Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber MD, PhD², Paula Kalinka Menegatti MD², Leonardo da Silva Marques MD² and Tania Weber Furlanetto MD, PhD^{1,2}

1 Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

2 Serviço de Medicina Interna/ Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

Running Title: Vitamin D absorption

Funding source: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos, HCPA; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Corresponding Author:

Tania Weber Furlanetto

Rua Ramiro Barcelos 2350/700; Zip code: 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/Fax: 55 51 3359-8152

e-mail: tfurlanetto@hcpa.ufrgs.br and taniafurlanetto@gmail.com

ClinicalTrials.gov: NCT00968734 (August 28, 2009)

Abstract

Background/Objectives: Vitamin D, a commonly used food supplement, is liposoluble, so dietary fat could increase its oral absorption. As few studies have addressed this issue, the aim of this study was to compare serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels after the oral intake of cholecalciferol with a high or low-fat meal.

Subjects/Methods: In a single-blind, parallel clinical trial, 32 healthy physicians were divided into two groups, according to sex and body mass index by stratified block randomization. They ingested in the same day 50 000IU of cholecalciferol during two different meals: group 1 (G1): 472kcal (carbohydrates: 43.3g, proteins: 17.2g, lipids: 25.6g), and group 2 (G2): 465kcal (carbohydrates: 95.5g, proteins: 16.8g, lipids: 1.7g). Serum 25(OH)D (0, 7 and 14 days), and parathyroid hormone (PTH) and calcium (0 and 14 days) levels were measured.

Results: Two participants missed the first appointment, so 15 subjects in each group were included in the analyses. Baseline mean serum 25(OH)D levels were 42.7 ± 19.0 nmol/L in G1 and 36.4 ± 19.0 nmol/L in G2 ($p=0.38$). After cholecalciferol, mean serum 25(OH)D levels were higher in G1 ($p<0.001$): 7 days: G1= $46.2(38.4-53.9)$ nmol/L and G2= $33.7(25.4-40.1)$ nmol/L; 14 days: G1= $53.7(45.2-62.1)$ nmol/L and G2= $33.7(25.2-42.2)$ nmol/L. Serum PTH and 25(OH)D levels were negatively correlated before and after the intake of vitamin D₃, respectively, $r= -0.42$ ($p=0.02$) and $r= -0.52$ ($p=0.003$).

Conclusions: In young adults, a high-fat meal probably increases the absorption of vitamin D₃, as measured by serum 25(OH)D levels. (ClinicalTrials.gov: NCT00968734)

Key Words: Vitamin D, Cholecalciferol, Vitamin D Supplementation, Dietary Supplements, Dietary Fats, 25-hydroxyvitamin D

Introduction

Vitamin D is important for human health (Holick 2007) and lower serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] has been associated with increased mortality (Zittermann et al 2009). Moreover, a high prevalence of vitamin D deficiency has been identified worldwide in recent years (Mithal et al 2009). Dietary supplements are useful to prevent and treat this deficiency (Stechschulte et al 2009).

As vitamin D is liposoluble, the absorption of its supplements could be increased if ingested with a fat-rich meal. Although there are several studies about the effect of different ways to supply vitamin D in its serum levels (Harris et al 1999, Harris and Dawson-Hughes 2002, Johnson et al 2005, Outila et al 1999, Tangpricha et al 2003) or in serum 25(OH)D levels (Biancuzzo et al 2010, Coelho et al 2010, Holvik et al 2007, Natri et al 2006, Wagner et al 2008), only a few of these studies describe the amount of fat ingested with vitamin D (Coelho et al 2010, Johnson et al 2005, Tangpricha et al 2003). Therefore, the aim of this study was to compare serum 25(OH)D levels after the oral intake of cholecalciferol with a high or low-fat meal, in young adults.

Materials and Methods

This single-blind parallel randomized trial included 32 healthy resident physicians in Porto Alegre, latitude 30°, Brazil. Height and weight were measured to calculate body mass index [BMI: weight(kg)/height²(m)]. The randomization process was in block and stratified according to sex and BMI: two different groups were formed with 16 individuals each, and randomly assigned to a high or low fat meal. The exclusion criteria were not drinking milk; BMI ≥ 30 kg/m² or < 18.5 kg/m²; known liver, kidney or

endocrine disease; use of supplements of calcium and/or vitamin D; use of anticonvulsants, barbiturates or glucocorticoids, and travel outside the Brazilian South region during the previous 120 days. Skin phototype was evaluated according to Fitzpatrick (Astner and Anderson 2004).

The low-fat meal contained skim milk, white bread with fruit jelly, and fruit salad. The high fat meal contained whole milk, white bread with bologna and vegetable oil margarine.

All participants came to the research unit on the same day at 7:00 a.m., after overnight fasting. A blood sample was collected to measure 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), total calcium, albumin, magnesium and creatinine, and a urine sample was collected to measure creatinine, calcium and magnesium. Then, 50 000IU of cholecalciferol in a capsule were administered by the oral route to each subject during a meal with high or low fat content (Table 1). The subjects ingested the whole content of the meal. The researchers who collected the samples were blinded to the groups. Subjects were advised to avoid sun exposure and changes in their usual eating pattern for the next two weeks.

Blood samples were collected after overnight fasting after 7 days [for measurement of 25(OH)D] and 14 days [for measurement of 25(OH)D, PTH, and total calcium]. Serum was kept at -70°C until the assay of 25(OH)D and PTH. All samples were measured in the same run by, respectively, chemiluminescence (LIAISON, DiaSorin Inc., Stillwater/MN, USA, intra-assay coefficient of variation = 5.5%) and electrochemiluminescence (Roche Diagnostics, Indianapolis/IN, USA, intra-assay coefficient of variation = 2.8%).

The number of subjects, calculated to detect a 30% difference in mean serum 25(OH)D levels between groups, with a standard deviation of 7.7ng/mL (Ilahi et al 2008), power of 80%, and $p < 0.05$, was 15 per group. One additional subject was included in each group to allow for losses.

Repeated measures ANOVA was used to compare mean serum 25(OH)D levels. Correlations were analyzed by the Pearson correlation coefficient. All data were analyzed with SPSSv.16.0, and differences were considered significant when $p < 0.05$.

Cholecalciferol in powder (Taizhou Hisound Chemical Co. Ltd, Taizhou, Zhejiang, China) was provided by *DEG Ativando Princípios* Company, São Paulo, SP, Brazil, which evaluated its content through HPLC (99.9%). Vitamin D₃ capsules were prepared, and the weight of each capsule was determined. The content of vitamin D₃ in the capsules ranged from 48 170 – 52 777IU.

The study was approved by the Ethics Committee of HCPA, and participants were included after written informed consent.

Results

Forty resident physicians were invited to participate, and all agreed. Seven were excluded because they had traveled to regions with high UVB incidence in the last 120 days, and one was excluded for having BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$. Two participants, one from each group, did not enter the protocol, for missing the first appointment: one forgot, the other one was acutely ill. All others were included in the analyses (Figure 1). The study was conducted in October 2009.

The baseline characteristics are shown in Table 2. Phototypes ranged from I to II. Serum 25(OH)D was <75 nmol/L in 28 subjects, <50 nmol/L in 21 subjects, and <25 nmol/L in 5 subjects. After cholecalciferol, mean serum 25(OH)D levels and mean variation of serum 25(OH)D levels were higher in G1 ($p < 0.001$), and the differences were significant at day 14 (Figure 2a and 2b).

At day 14, no one had hypercalcemia, and mean serum total calcium (G1: 2.3 ± 0.1 mmol/L and G2: 2.2 ± 0.1 mmol/L; $p=0.11$) and PTH (G1: 33.1 ± 11.0 ng/L; G2: 36.4 ± 9.0 ng/L, $p=0.37$) were similar in both groups. The mean variation in serum PTH was negative in G1 (-1.8 ± 7.2 ng/L) and positive (5.5 ± 7.1 ng/L) in G2 ($p < 0.01$). Serum PTH and 25(OH)D levels were negatively correlated at baseline and 14 days after the intake of vitamin D, as shown in Figure 3.

Discussion

The intake of 50 000 IU of cholecalciferol with a fat-rich meal increased mean serum 25(OH)D levels, in young adults. Although baseline mean serum 25(OH)D level was low in all subjects and 5/30 subjects had serum 25(OH)D level <25nmol/L, serum PTH levels were within the normal range in all subjects. However, it is possible that at least part of the subjects had secondary hyperparathyroidism, as there was a negative correlation between serum PTH and 25(OH)D levels (Pepe et al 2005). It is known that serum PTH levels increase with age, BMI and low serum 25(OH)D levels (Aloia et al 2010, Pepe et al 2005). This study was made in spring, when lower serum 25(OH)D levels are expected in this region (Saraiva et al 2005).

The improved bioavailability of cholecalciferol when administered with fat-rich food could be due to a higher release of bile, allowing an increased incorporation of fat in the bile salt micelle, and its absorption (Iqbal and Hussain 2009). Few studies have evaluated the effect of dietary fat in the absorption of vitamin D. In a clinical trial that compared the effect of 25 000IU of vitamin D₂ intake with whole milk (8.4g of fat/serving), skimmed milk (2.4g of fat/serving), or toast with 0.1mL of corn oil, there was no difference in mean serum vitamin D₂ levels, which suggested that its absorption is not dependent on fat (Tangpricha et al 2003). In another study, normal individuals consumed low-fat cheese (~3g of fat/serving) or high-fat cheese (~11g of fat/serving) fortified with 28 000IU of vitamin D or the same amount of vitamin D dissolved in ethanol, with or without food, per week, for 8 weeks. Mean serum 25(OH)D were similar in all groups treated with vitamin D, and higher than placebo (Wagner et al 2008). However, in these studies the difference in the amount of fat provided by the meals for different groups was smaller than the one in the present study, and the total amount of fat offered in the meals was also smaller. Moreover, dissolving vitamin D in ethanol could have made its absorption easier.

In another study, higher serum vitamin D₂ levels were observed when the vitamin was ingested with cheese when compared to water, regardless of age, suggesting that food facilitates its absorption, and is not affected by age (Johnson et al 2005). In this study, the fat content of cheese (~20g/ serving) may have contributed to a better absorption of vitamin D. A recent uncontrolled study found higher mean serum 25(OH)D levels when vitamin D supplements were ingested during the largest meal of the day; however, the content of these meals was not described (Mulligan and Licata 2010).

Our study has limitations. The absorption of vitamin D was evaluated with only two meals with highly different fat content; however, these are not unusual dietary patterns in everyday life.

Moreover, as the two meals were different also in other components, to offer a similar amount of calories, it cannot be excluded that vitamin D₃ absorption was decreased in the low-fat meal group. As the amount of vitamin D in food was not evaluated, it cannot be excluded that different amounts of vitamin D were ingested by the subjects. Nevertheless, it is very improbable that dietary vitamin D influenced the results, because natural food contains only small amounts of vitamin D. In addition, the participants were advised to keep their usual dietary patterns, until completing the study. Another limitation was the measurement of serum 25(OH)D levels as a surrogate for serum vitamin D levels. Nonetheless, this metabolite increases rapidly after vitamin D supplementation, and it has been measured to evaluate vitamin D status, and the effect of vitamin D supplementation previously (Ilahi et al 2008, Romagnoli et al 2008).

As vitamin D absorption could explain in part the variability in serum 25(OH)D levels after the oral supplementation of this vitamin, other studies should be designed to clarify the role of food and dietary fat in vitamin D absorption, allowing us to determine the most effective way to improve vitamin D nutrition.

In conclusion, the results of this small randomized controlled trial show that vitamin D supplementation is more effective when given with fat containing food. These findings can have important implications to define the adequate dietary intake of vitamin D.

Acknowledgements

We are grateful to the Division of Nutrition and Dietetics/Hospital de Clínicas de Porto Alegre by preparing and serving the meals used in the study and to Rosana Scalco for performing the measurements of 25(OH)D and PTH. We are also grateful to Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for providing fundings.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

Aloia J, Bojadziewski T, Yusupov E, Shahzad G, Pollack S, Mikhail M *et al* (2010). The Relative Influence of Calcium Intake and Vitamin D Status on Serum Parathyroid Hormone and Bone Turnover Biomarkers in a Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group, Longitudinal Factorial Design. *J Clin Endocrinol Metab* **12**: 12.

Astner S, Anderson RR (2004). Skin phototypes 2003. *J Invest Dermatol* **122**: xxx-xxx.

Biancuzzo R, Young A, Bibuld D, Cai M, Winter M, Klein E *et al* (2010). Fortification of orange juice with vitamin D(2) or vitamin D(3) is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. *Am J Clin Nutr* **91**: 1621-1626.

Coelho IM, Andrade LD, Saldanha L, Diniz ET, Griz L, Bandeira F (2010). Bioavailability of vitamin D3 in non-oily capsules: the role of formulated compounds and implications for intermittent replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol* **54**: 239-243.

Harris S, Dawson-Hughes B, Perrone G (1999). Plasma 25-hydroxyvitamin D responses of younger and older men to three weeks of supplementation with 1800 IU/day of vitamin D. *J Am Coll Nutr* **18**: 470-474.

Harris S, Dawson-Hughes B (2002). Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. *J Am Coll Nutr* **21**: 357-362.

Holick MF (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* **357**: 266-281.

Holvik K, Madar A, Meyer H, Lofthus C, Stene L (2007). A randomised comparison of increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentration after 4 weeks of daily oral intake of 10 microg cholecalciferol from multivitamin tablets or fish oil capsules in healthy young adults. *Br J Nutr* **98**: 620-625.

Ilahi M, Armas LA, Heaney RP (2008). Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* **87**: 688-691.

Iqbal J, Hussain MM (2009). Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **296**: E1183-1194. Epub 2009 Jan 1121.

Johnson JL, Mistry VV, Vukovich MD, Hogue-Lorenzen T, Hollis BW, Specker BL (2005). Bioavailability of vitamin D from fortified process cheese and effects on vitamin D status in the elderly. *J Dairy Sci* **88**: 2295-2301.

Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA *et al* (2009). Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* **20**: 1807-1820. Epub 2009 Jun 1819.

Mulligan GB, Licata A (2010). Taking Vitamin D With the Largest Meal Improves Absorption and Results in Higher Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D. *Journal of Bone and Mineral Research* **25**: 928-930.

Natri AM, Salo P, Vikstedt T, Palssa A, Huttunen M, Karkkainen MU *et al* (2006). Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J Nutr* **136**: 123-127.

NEPA/UNICAMP NdEePeA (2006). *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação.*, 2^a edn. UNICAMP: Campinas.

Outila T, Mattila P, Piironen V, Lamberg-Allardt C (1999). Bioavailability of vitamin D from wild edible mushrooms (*Cantharellus tubaeformis*) as measured with a human bioassay. *Am J Clin Nutr* **69**: 95-98.

Pepe J, Romagnoli E, Nofroni I, Pacitti MT, De Geronimo S, Letizia C *et al* (2005). Vitamin D status as the major factor determining the circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects. *Osteoporos Int* **16**: 805-812. Epub 2004 Nov 2016.

Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmo E *et al* (2008). Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 3015-3020. Epub 2008 May 3020.

Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I *et al* (2005). Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int* **16**: 1649-1654. Epub 2005 Jun 1610.

Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG (2009). Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* **122**: 793-802.

Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF (2003). Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* **77**: 1478-1483.

Wagner D, Sidhom G, Whiting SJ, Rousseau D, Vieth R (2008). The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent in adults. *J Nutr* **138**: 1365-1371.

Zittermann A, Gummert JF, Borgermann J (2009). Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **12**: 634-639.

Table 1 Nutritional composition of meals¹

Nutrients ²	Group 1	Group 2
Lipids (%)	25.6g (48.7)	1.7g (3.3)
Carbohydrates (%)	43.3g (36.6)	95.5g (82.2)
Proteins (%)	17.2g (14.5)	16.8g (14.4)
Fiber	1,5g	3,5g
Energy	473kcal	465kcal

1-According to the Brazilian Table of Food Composition (NEPA/UNICAMP 2006).

2-Percentage of total calories in the meal.

Table 2 Baseline characteristics of the study groups

Parameters	Normal Range	Group 1 (n=15)	Group 2 (n=15)
Males/Females (n)		6/9	6/9
Age (yr)		27.5±2.0	26.7±1.7
BMI (kg/m ²)		22.3±2.8	22.5±2.6
Serum			
25(OH)D (nmol/L)		42,7±19,0	36,4±19,0
PTH (ng/L)	14.0 – 72.0	34.9±9.9	31.0±9.9
Albumin (g/L)	34.0 – 48.0	46.0±3.0	46.0±3.0
Calcium (mmol/L)	2.1 – 2.5	2.3±0.1	2.3±0.1
Creatinine (µmol/L)	44.2 – 106.1	79.6±17.7	79.6±17.7
Magnesium (mmol/L)	0.7 - 1.1	0.9±0.04	0.9±0.04
Urine			
Creatinine (µmol/L)		17927.5±9838.9	14921.9±5312.8
Calcium (mmol/L)		2.8±1.7	4.1±2.4
Magnesium (mmol/L)		4.1±1.6	4.3±1.9

Data are shown as number of participants (n) or mean±SD.

Abbreviations: BMI, body mass index; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; PTH, parathyroid hormone.

Figure Legends

Fig. 1 Flow diagram of the participants

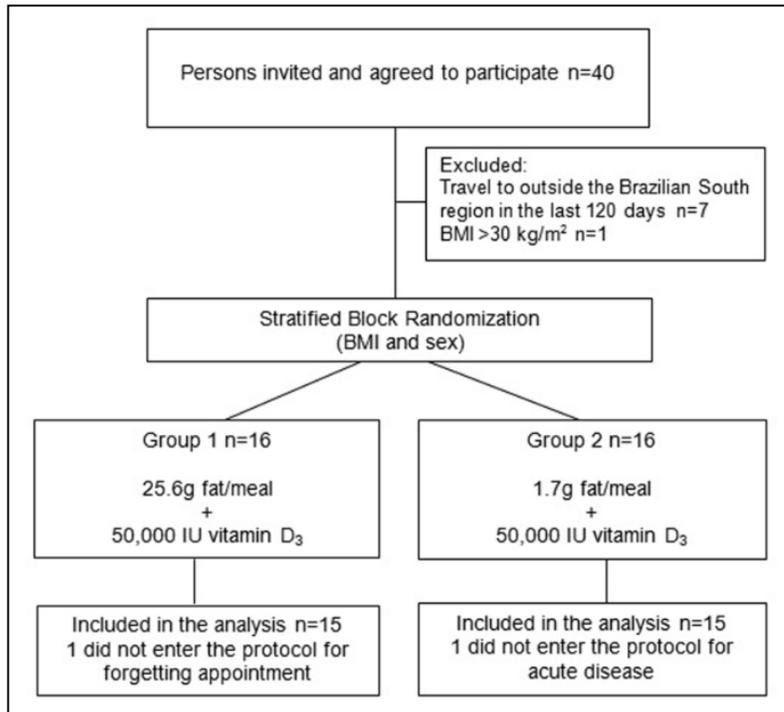
Abbreviation: BMI - Weight (kg)/Height (m)²

Fig. 2 Mean serum 25(OH)D levels **(a)** and mean variation of serum 25(OH)D levels **(b)** were higher ($p < 0.001$), after the intake of 50 000 IU of vitamin D₃ with a high-fat meal (n=15) when compared to a low-fat meal (n=15). Data are shown as mean and 95% confidence interval

Fig. 3 Correlation between serum parathyroid hormone (PTH) and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels, in young adults (n=30), at baseline **(a)**, and 14 days after the oral intake of 50 000 IU of vitamin D₃ **(b)**

Figures

Fig. 1



BMI: Weight (kg)/Height (m)²

Fig. 2

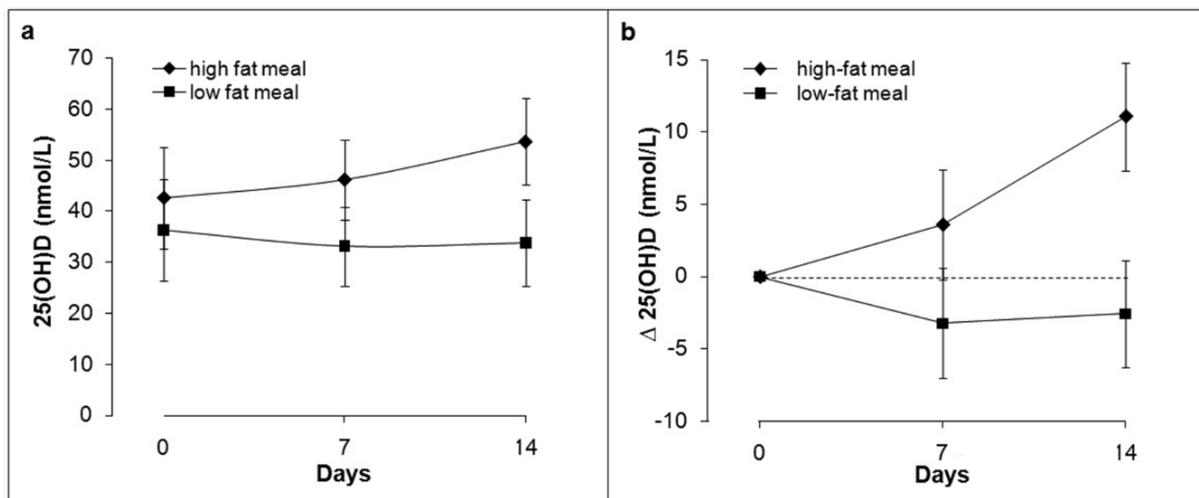
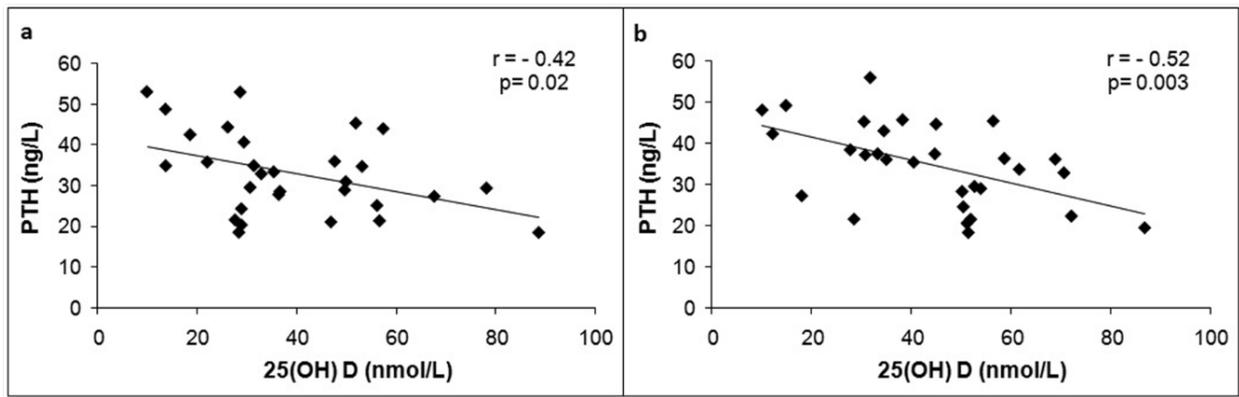


Fig. 3



6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este estudo encontrou níveis séricos de 25(OH)D maiores após ingestão de 50.000 UI de vitamina D₃ (colecalfiferol) com uma refeição rica em gordura, em adultos jovens. Embora os níveis séricos de PTH encontrados estivessem dentro da faixa normal em todos os participantes, a média basal de 25(OH)D sérica foi baixa e cinco indivíduos apresentaram níveis <10ng/mL, é possível que pelo menos parte dos pacientes tenham hiperparatireoidismo secundário, pois houve uma correlação negativa entre o PTH sérico e níveis séricos de 25(OH)D. Este estudo foi realizado na primavera, pois são esperados níveis séricos de 25(OH)D mais baixos devido à uma menor ou inexistente obtenção de vitamina D através da exposição solar durante o inverno.

A melhor biodisponibilidade do suplemento de vitamina D₃, quando administrado com alimentos ricos em gordura, pode ser explicada por uma maior liberação de bile, permitindo uma maior incorporação de gordura na micela e consequente absorção. Poucos estudos avaliaram o efeito da gordura na absorção de vitamina D. Em um ensaio clínico que comparou o efeito da ingestão de 25.000 UI de vitamina D₂ com leite integral (8,4g de gordura/porção), leite desnatado (2,4 g de gordura/porção) ou 0,1 ml de óleo de milho aplicado numa torrada, não foi encontrada diferença na média de níveis séricos de vitamina D₂, sugerindo que sua absorção não é dependente de gordura. Em outro estudo, indivíduos normais consumido queijo com baixo teor de gordura (~3 g de gordura/porção) ou queijo de elevado teor de gordura (~11g de gordura/porção) enriquecidas com 28.000 UI de vitamina D ou a mesma quantidade de vitamina D, dissolvido em etanol, com ou sem alimentos, por semana, durante 8 semanas. As médias de 25(OH)D sérica foram semelhantes em todos os grupos tratados com vitamina D e superiores à do grupo placebo. No entanto, nestes

estudos, a diferença na quantidade de gordura fornecida pelas refeições para diferentes grupos foi menor que a do presente estudo. Além disso, a vitamina D diluída em etanol pode ter facilitado a sua absorção.

Em outro estudo, maiores níveis séricos de vitamina D₂ foram observados quando a vitamina D foi ingerida com queijo, quando comparado ao grupo que ingeriu com água, independentemente da idade, sugerindo que os alimentos facilitam sua absorção, independente da idade. Neste estudo, o teor de gordura do queijo (~20g/porção) pode ter contribuído para uma melhor absorção de vitamina D. Um estudo recente, não controlado, encontrou uma maior média de níveis séricos de 25(OH)D, quando os suplementos de vitamina D foram ingeridas durante a maior refeição do dia, no entanto, o conteúdo dessas refeições não foi descrito.

Este estudo tem limitações. A absorção da vitamina D foi avaliada com apenas duas refeições com teor de gordura diferentes, porém as duas refeições oferecidas representam hábitos alimentares na vida cotidiana. No entanto, como as duas refeições eram diferentes também em outros componentes, no intuito de oferecer uma quantidade similar de calorias, não se pode excluir que a absorção de vitamina D₃ possa ter sido alterada por outro componente, apesar de diminuída no grupo da refeição com pouca gordura. Ingestão dietética de vitamina D não foi avaliada, mas poucos alimentos são fortificados com vitamina D no Brasil e não foram utilizados alimentos que continham vitamina D suplementada para realização deste experimento. Além disso, os sujeitos foram orientados a manter os seus habituais padrões de dieta, até completar o estudo, sendo improvável que a vitamina D proveniente de alimentos tenha influenciado os resultados. Outra limitação é a medição dos níveis séricos de 25(OH)D como um substituto para os níveis séricos de vitamina D. No entanto, o metabólito utilizado

aumenta rapidamente após a suplementação de vitamina D e é o principal parâmetro utilizado para avaliação do estado nutricional de vitamina D.

Como a absorção de vitamina D pode ser explicada em parte pela variabilidade nos níveis séricos de 25(OH)D após a suplementação oral dessa vitamina, novos estudos devem ser conduzidos com o objetivo de esclarecer o papel da alimentação e da gordura da dieta na absorção da vitamina D. A identificação desses possíveis fatores, que favorecem a absorção de vitamina D, permitirá determinar a forma mais eficaz para atingir níveis adequados de 25(OH)D.

Além dos possíveis fatores que interferem a absorção dos suplementos de vitamina D também são necessários novos estudos capazes de definir outros aspectos relacionados à suplementação deste nutriente. Se faz necessário o conhecimento das possíveis quantidades de vitamina D provenientes alimentos brasileiros. Por motivos técnicos, esta vitamina não foi incluída nas análises da Tabela Brasileira de Composição do Alimentos. Além deste aspecto, é necessário a identificação da quantidade necessária para suplementação da população brasileira, conforme a sazonalidade dos níveis séricos de 25(OH)D e a região geográfica. A identificação de doses adequadas para a suplementação de vitamina D evitará a utilização de doses subclínicas ou até mesmo a toxicidade.

Em conclusão, os resultados deste pequeno estudo randomizado mostraram que a suplementação de vitamina D é mais eficaz quando administrada com alimentos que contenham gordura. Esses achados podem ter implicações importantes para definir a ingestão adequada de vitamina D.

ANEXO A - Termo de Consentimento

Consentimento livre e esclarecido do projeto “Níveis séricos de 25(OH)D após dose oral única de colecalciferol em refeição com baixo teor de gordura comparada à refeição com alto teor de gordura”.

Convidamos o senhor(a) a participar de um estudo que será realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Este estudo tem como objetivo avaliar a absorção de suplemento dietético de vitamina D através da variação de 25(OH)D no sangue, conforme o teor de gordura da refeição associada à administração do suplemento. Médicos residentes permanecem longos períodos em locais fechados com pouca exposição ao sol, além de não possuir uma alimentação adequada. Em estudo realizado recentemente neste mesmo local, observou-se uma alta prevalência de hipovitaminose D em médicos residentes, na primavera.

Tendo em vista a dificuldade de obtenção desta vitamina através da síntese cutânea por irradiação UVB ou alimentação, o suplemento dietético é uma opção para prevenir e tratar a deficiência de vitamina D. Estima-se que sua absorção e biodisponibilidade podem variar conforme o teor de gordura da refeição realizada no momento da administração do suplemento. A verificação desta variação contribuirá para a orientação fornecida aos pacientes quanto à importância ou não da ingestão do suplemento dietético com alimentos ricos em gordura.

Todos os participantes do estudo receberão os resultados dos exames e terão sua identidade preservada. Os resultados dos exames poderão ser utilizados para publicação científica.

Os participantes do estudo deverão coletar uma amostra de urina (20ml) e três amostras de sangue (8 ml cada), responder a um único questionário e medir peso e altura. O tempo total para responder ao questionário e realizar as coletas será de aproximadamente 10 minutos em cada encontro.

O uso de suplementos dietéticos de vitamina D, com a dosagem de 50.000 UI não apresenta risco ao usuário tendo em vista que estudos com dosagem igual ou maior apresentaram resultados satisfatórios, além de não apresentarem danos à saúde dos participantes. O único risco do estudo é o da punção venosa, que pode causar equimoses e muito raramente, tromboflebite superficial. O procedimento para medir peso e altura é indolor e não invasivo.

A participação no estudo é voluntária e os participantes poderão se retirar do estudo a qualquer momento, se assim o desejarem.

Eu, _____ concordo em participar do estudo.

Assinatura: _____

Porto Alegre, ___ de _____ de 2009.

Dra. Tania Furlanetto – pesquisadora responsável

Em caso de dúvidas contatar: Fabiana Viegas Raimundo ou Dra. Tania Furlanetto

ANEXO B - Ficha de avaliação dos participantes

Nome: _____ DN: ___/___/___

Telefone: _____ Idade: _____ Sexo: ()F ()M

Naturalidade: _____

Medicamentos em uso: _____

Se expõe ao sol diariamente? ()sim ()não Se sim, quanto tempo? _____ Qual horário? _____

Semanalmente? ()sim ()não Se sim, quanto tempo? _____ Qual horário? _____

Uso de bloqueador solar rotineiro? _____ Se sim, quantos dias por semana? _____

Tabagista atual? ()sim ()não

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Fototipo: I/II () III/IV () V/VI ()

Fototipos	Descrição
Tipo I	Pele muito clara , queima com facilidade, nunca bronzeia
Tipo II	Pele clara, queima com facilidade, bronzeia muito pouco
Tipo III	Pele menos clara, queima moderadamente, bronzeia moderadamente
Tipo IV	Pele morena clara, queima pouco, bronzeia com facilidade
Tipo V	Pele morena escura, queima raramente, bronzeia bastante
Tipo VI	Pele negra, nunca queima, totalmente pigmentada

Resultados - 1ª coleta

25(OH)D: _____

PTH: _____

Cálcio total: _____

Magnésio: _____

Albumina: _____

Creatinina urinária: _____

Cálcio urinário: _____

Resultados - 2ª coleta

25(OH)D: _____

Resultados - 3ª coleta

25(OH)D: _____

PTH: _____

Cálcio total: _____