



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA CATARINA GONÇALVES LUCAS**

***IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NO ESTADO DE  
SAÚDE DAS POPULAÇÕES***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DR. JOSÉ BERNARDES CORREIA**

**PROF. DR. FERNANDO SANTOS**

**MARÇO/2011**

# Índice

Lista de Abreviaturas.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	5
1. Introdução.....	7
2. Vitamina D: vitamina ou hormona?.....	8
2.1. Fontes de Vitamina D.....	8
2.2. Fisiologia e Funções.....	9
2.2.1. Formação de vitamina D3.....	9
2.2.2. Metabolismo da vitamina D e funções.....	10
2.3. Deficiência em vitamina D.....	15
2.3.1. Etiologia da deficiência.....	17
2.3.2. Consequências do défice.....	19
3. Vitamina D e obesidade.....	20
4. Vitamina e risco cardiovascular.....	23
4.1. Hipertensão.....	24
4.2. Diabetes Mellitus.....	27
4.3. Patologia cardiovascular e incidência da mortalidade.....	30
5. Vitamina D e cancro.....	34
5.1. Cancro colo-rectal.....	34
5.2. Cancro da próstata.....	36
5.3. Cancro da mama.....	36
6. Conclusão.....	37
7. Bibliografia.....	39

## **Lista de Abreviaturas**

25(OH)D – 25-hidroxivitamina D

IMC – Índice de Massa Corporal

OMS – Organização Mundial de Saúde

UVB – Ultravioleta B

DBP – D binding protein

1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-dihidroxivitamina D

PTH – hormona da paratiróide

FGF-23 – Fibroblast Growth Factor 23

IGF-1 – Insulin Growth Factor 1

VDR – Vitamin D Receptor

VDRE – Vitamin D- Responsive Element

NFKB – Nuclear Factor Kappa B

RANKL – Receptor activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

TLR – Toll-Like Receptor

ELISA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

SRAA – Sistema de Renina-Angiotensina-Aldosterona

IL-2 – Interleucina 2

INF- $\gamma$  – Interferão gamma

## **Resumo**

Introdução: Evidências recentes sugerem que a função da Vitamina D vai para além do desenvolvimento e preservação do tecido ósseo e da manutenção da homeostase normal do cálcio e do fósforo. A insuficiência/deficiência em vitamina D, tem vindo a ser considerada um problema de saúde pública em todo o mundo também devido ao seu envolvimento em diversas doenças, nomeadamente, obesidade, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial.

Alguns estudos, têm até permitido afirmar que níveis séricos baixos de vitamina D, estão associados de forma independente a todas as causas de mortalidade cardiovascular.

Apesar da síntese cutânea constituir a principal fonte de vitamina D, existem algumas publicações científicas que reportam a existência de concentrações séricas inadequadas mesmo em populações expostas ao sol.

Objectivo: Este artigo de revisão pretende analisar a relação existente entre a deficiência em vitamina D e a obesidade, assim como, as comorbilidades associadas a estas, entre elas, patologia cardiovascular e incidência de carcinoma colo-rectal, da próstata e da mama.

Material e Métodos/Desenvolvimento: Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados Medline, The Cochrane Library e National Guideline Clearinghouse, de artigos publicados entre 1980 e 2011, em Inglês e Português, utilizando os termos: “vitamina D”, “25-hidroxivitamina D”, “obesidade”, “patologia cardiovascular”, “cancro colo-rectal”, “cancro da mama” e “cancro da próstata”.

Resultados/Conclusões: A vitamina D apresenta diversas funções, que vão para além da homeostase do cálcio e do metabolismo fosfo-cálcico. A deficiência em 25-hidroxivitamina D pode ser um problema de saúde pública e está estreitamente relacionada com a obesidade e patologias associadas, assim como com alguns tipos de cancro.

**Palavras-chave:** Deficiência em vitamina D, 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D, obesidade, doenças cardiovasculares, cancro.

## **Abstract**

Background: Recent studies suggest that vitamin D function goes beyond the development and the preservation of the bone tissue and the maintenance of the normal homeostasis of calcium and phosphor. The vitamin D insufficiency/deficiency has become a public health problem in all over the world, due to its action on the development of several diseases, like obesity, type II Diabetes Mellitus and hypertension.

Some studies have even been able to affirm that low serum vitamin D levels are independently related to all causes of cardiovascular mortality.

Despite skin production be the main source of vitamin D, there are some scientific works that report the existence of inadequate serum concentrations, even in populations that are expose to the sun.

Objective: This review article pretends to analyze the relationship between vitamin D deficiency and obesity and the comorbidities related to it, among them, cardiovascular disease and colo-rectal, prostate and breast carcinoma incidence.

Material and Methods/Development: There have been made a systematic research in the data base Medline, The Cochrane Library and National Guideline Clearinghouse, in articles published between 1980 and 2011, using the terms: “vitamin D”, “25-hydroxyvitamin D”, “obesity”, “cardiovascular disease”, “colo-rectal carcinoma”, “breast carcinoma” and “prostate carcinoma”.

Results/Conclusions: Vitamin D have several functions, that go beyond the calcium homeostase and fosfo-calcic metabolism. 25-hydroxyvitamin D deficiency can be a

problem in public health and is strictly related to obesity and associated pathologies, and with some types of cancer.

**Key-words:** Vitamin D deficiency, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, obesity, cardiovascular diseases, cancer.

## 1. Introdução

A obesidade é considerada um problema de saúde pública em ascensão, tendo-se registado um aumento significativo da sua prevalência nas últimas 3 décadas. Esta patologia consiste no acúmulo de tecido adiposo em excesso, podendo ser classificada e avaliada através do IMC, estando definida para valores acima de  $30\text{Kg/m}^2$ , de acordo com a classificação da OMS. Consequentemente, está associada a um aumento da morbilidade e mortalidade por doenças metabólicas, cancro e doenças cardiovasculares. A obesidade está associada ao carcinoma colo-rectal, da próstata e da mama, assim como à presença de resistência à insulina, dislipidémia e hipertensão arterial <sup>1-6</sup>.

Associados à obesidade surgem também diversos problemas de malnutrição, entre os quais o défice de vitamina D, ao qual tem sido prestado uma crescente atenção com perspectivas para futuras aplicações <sup>2-11</sup>.

A vitamina D é conhecida pela sua função no desenvolvimento e na manutenção do tecido ósseo, bem como pela manutenção da homeostase do cálcio. Evidências recentes revelam efeitos na diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal, assim como no sistema imune e em diversas doenças crónicas não transmissíveis <sup>12</sup>.

São descritas duas formas principais de vitamina D: o ergocalciferol, ou vitamina D<sub>2</sub>, que é principalmente sintetizado em plantas; e o colecalciferol, ou vitamina D<sub>3</sub>, de que são fonte alguns animais ou através da síntese na pele humana. A maior fonte para o organismo é constituída pela vitamina D<sub>3</sub>, que se obtém sobretudo através da síntese na pele. A dieta constitui também uma fonte de vitamina D, com alimentos como o salmão, a truta e a sardinha, assim como o leite e os seus derivados, embora em níveis baixos <sup>6</sup>.

<sup>11</sup>.



A concentração de 25-hidroxivitamina D reflecte a quantidade de vitamina D no organismo, assim como as necessidades. Para uma correcta avaliação da vitamina D, deve obter-se a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), que é indicadora de armazenamento mais do que de função. Este metabolito tem uma semi-vida de 3 semanas, tornando-o o indicador mais fiável dos níveis de vitamina D. Define-se como deficiência em vitamina D, quando os níveis de 25-hidroxivitamina D são inferiores a 20ng/ml, enquanto que para valores entre 21 e 29ng/ml se pode falar em insuficiência<sup>1, 12, 13</sup>.

Uma vez que a vitamina D é lipossolúvel, é incorporada na massa adiposa, pelo que se assume a possibilidade de que em indivíduos obesos ocorra um maior acúmulo desta vitamina, proporcionalmente à quantidade de tecido adiposo, que levará a um decréscimo da sua biodisponibilidade. Desta forma, a adiposidade é inversamente proporcional à concentração de 25-hidroxivitamina D<sup>10, 14, 15</sup>.

Na Europa, os níveis de vitamina D são melhores nos países nórdicos do que nos mediterrânicos. Este facto pode estar relacionado com o grande consumo de óleo de fígado de bacalhau nestes países devido às condições climáticas. Contrariamente, no sul da Europa, as pessoas tendem a expor-se menos ao sol e a ter a pele mais escura. Os estudos realizados apontam ainda para uma maior prevalência nos idosos europeus<sup>16</sup>.

## **2. Vitamina D: vitamina ou hormona?**

### **2.1. Fontes de Vitamina D**

Existem duas fontes principais de vitamina D: a vitamina D3, também designada de colecalciferol, e a vitamina D2, denominada por ergocalciferol. O colecalciferol é

formado na pele após a exposição solar, mais precisamente, através da radiação de UVB (das ondas entre 290-315nm) e constitui a principal fonte de vitamina D para os seres humanos. O ergocalciferol encontra-se presente sobretudo em plantas <sup>7</sup>.

Existem algumas fontes de vitamina D na dieta, como sejam o óleo de fígado de bacalhau e peixes gordos (sardinha, truta, salmão) <sup>7, 17</sup>. No entanto, esta lista é reduzida. Em alguns países, como é o caso dos Estados Unidos da América, existem alguns alimentos enriquecidos com vitamina D, como sejam o leite e alguns cereais. Esta medida não foi tomada na maioria da Europa, com excepção de alguns países nórdicos, o que contraria diversos estudos que indicam uma maior incidência da deficiência em vitamina D no continente europeu <sup>16</sup>.

## **2.2. Fisiologia e funções**

### **2.2.1. Formação de vitamina D3**

A produção de colesterciferol ocorre durante os meses de Verão. Assim, durante a exposição solar, as radiações UVB penetram na pele, sendo absorvidas pelo 7-dihidrocolesterol, também designado por pró-vitamina D3, presente na membrana plasmática das células da epiderme e derme <sup>11, 18</sup>. Ocorre então uma clivagem do anel B da pró-vitamina, entre os carbonos 9 e 10, que leva à formação de pré-colesterciferol (pré-vitamina D3). Como se trata de uma forma termodinamicamente instável, vai rapidamente dar origem ao colesterciferol (vitamina D3). Após esta etapa, o colesterciferol formado sai da membrana celular para o espaço extra-celular, entrando no leito capilar da derme, onde se liga à proteína ligada à vitamina D (DBP).

Ao analisar o esquema da formação da vitamina D3, poderia considerar-se que a exposição prolongada ao sol levaria a uma intoxicação por vitamina D. No entanto, isto não acontece, uma vez que a previtamina D3 absorve a radiação solar, dando origem a fotoisómeros inactivos, como é o caso do lumisterol e taquiesterol <sup>18</sup>.

### 2.2.2. Metabolismo da vitamina D e funções

Ambas as formas de vitamina D, D2 e D3, são biologicamente inertes, pelo que devem ser convertidas em outros metabolitos. A vitamina D2 e D3, derivadas de suplementos, alimentos enriquecidos e da ingestão de peixe da dieta, são incorporadas nos quilomícrons e absorvidos para o sistema linfático. As duas formas de vitamina D ligam-se à proteína transportadora DBP, até ao fígado. Aí são transformadas em 25-hidroxitamina D (25(OH)D), através de um processo de hidroxilação. Existem diversas enzimas do citocromo P450, mitocondriais e microssomais, capazes desta função, tendo sido dada maior relevância à CYP27A1. Como a produção de 25(OH)D é dependente do substrato, constitui uma das indicadores de maior confiança dos níveis de vitamina D no organismo. Apesar de todos estes processos, a 25(OH)D continua a ser uma forma inactiva, pelo que terá que sofrer nova hidroxilação, desta vez no rim, para formar o metabolito activo, o 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), através de uma enzima mitocondrial P450, a 1 $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1). Estudos in vitro demonstraram a existência de outros locais de conversão no metabolito activo da vitamina D, como sejam a próstata, macrófagos, queratinócitos e osso <sup>14</sup>. O principal local no rim onde ocorre a hidroxilação é no tubo contornado distal. Esta enzima mitocondrial é controlada principalmente pela PTH e FGF-23, que estimula e inibe,

respectivamente, a sua expressão. Existe um mecanismo de feed-back negativo pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que inibe a sua produção, assim como de 25(OH)D <sup>19,20</sup>.

Os principais estimuladores da produção renal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D são a hipocalcémia e a hipofosfatémia. Durante alguns períodos de maior necessidade do organismo de cálcio, como seja a gravidez, a lactação e o crescimento, algumas substâncias e hormonas aumentam a produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, como sejam a prolactina, a hormona de crescimento e o IGF-1 <sup>11</sup>.

As características específicas da 1,25(OH)<sub>2</sub>D fazem com que seja entendida mais como uma hormona do que como uma vitamina. Assim como outras hormonas, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D circula no organismo numa proporção 1000 vezes inferior à que o seu precursor, a 25(OH)D. Após a sua formação, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D liga-se com grande afinidade ao receptor da vitamina D (VDR), sendo transportada para os locais alvo, ou seja, o intestino e o osso. O VDR combina-se com o receptor X do ácido retinóico, sendo este complexo reconhecido por uma sequência de genes específicos, nomeadamente os elementos de resposta da vitamina D (VDRE), que descodificam a informação genética responsável pela resposta biológica, nomeadamente o controlo dos canais epiteliais de cálcio. Assim, no intestino, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D induz a expressão da proteína de ligação ao cálcio, que constitui um canal de cálcio epitelial, que auxiliam o transporte do cálcio da dieta para a circulação <sup>11</sup>. Quando os níveis de vitamina D são adequados, o intestino delgado pode absorver até cerca de 30 a 40% dos níveis da dieta. Para além disso, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimula a expressão do receptor activador do ligando do NFκB (RANKL), através da interacção do VDR com os osteoblastos. O RANKL estimula a osteoclastogénese e activa os restantes osteoclastos para a reabsorção óssea, com a secreção de ácido hidrocloreico e colagenases, que dissolvem o osso <sup>20</sup>. Quando os níveis de 25(OH)D estão baixos, a absorção de cálcio é insuficiente para manter os

níveis requeridos pelo organismo, necessários para o metabolismo ósseo e funções metabólicas. Ocorre, então, um aumento dos níveis de PTH na circulação, que permite a homeostase do cálcio, através da reabsorção no rim nos túbulos contornado distal e proximal, e o aumento da mobilização óssea de cálcio <sup>21</sup>.

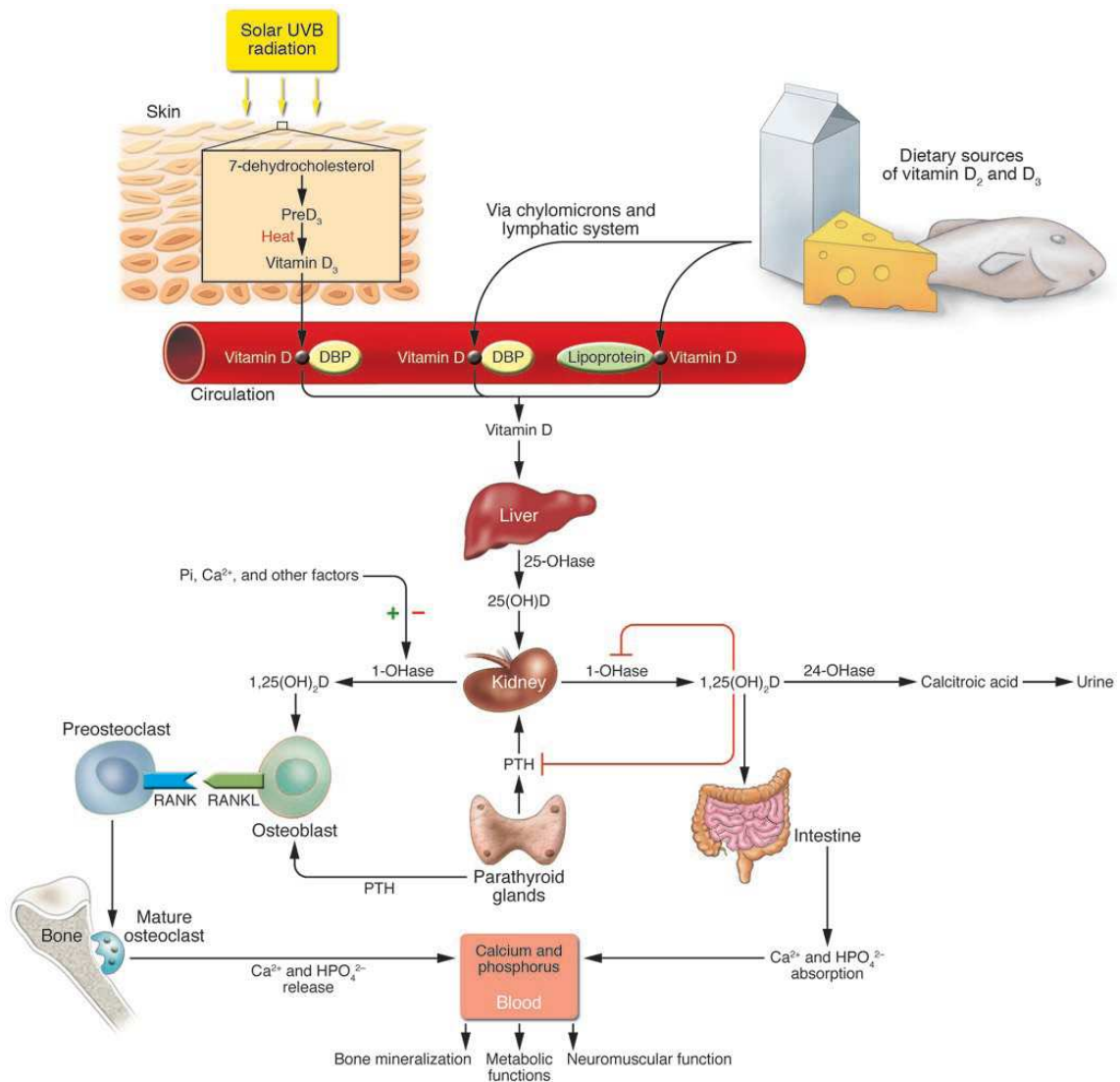


Fig1. Metabolismo da vitamina D e seus órgãos alvo <sup>22</sup>.

Para além do intestino delgado e do osso, o VDR tem sido mais uma vez identificado em diversos tecidos e células, como sejam o cérebro, o coração, a pele, o pâncreas, a mama, o cólon e células do sistema imunitário <sup>11</sup>.

Para além das funções já discutidas anteriormente, a vitamina D tem sido associada a um role de inúmeros benefícios no organismo humano. Uma panóplia de estudos recentes demonstram a importância de 1,25(OH)<sub>2</sub>D enquanto regulador do crescimento celular. Células ditas normais e cancerígenas com receptor de vitamina D respondem ao metabolito activo, com a diminuição da proliferação, associada a maturação e diferenciação celular acelerada <sup>11, 22</sup>. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimula a expressão dos inibidores de expressão celular p21 e p27, assim como aumenta os níveis de p53 <sup>19</sup>.

Outro alvo da acção da vitamina D é, também, o sistema imunitário, assim como as doenças com ele relacionadas. Os VDR encontram-se presentes em linfócitos T e B activos, assim como em macrófagos <sup>23</sup>. Diversas descobertas subjacentes foram relatadas, como sejam a capacidade de 1,25(OH)<sub>2</sub>D para inibir a proliferação dos linfócitos T e a expressão de CYP27B1 por parte dos macrófagos activados alterados <sup>12</sup>. Tanto a vitamina D como as enzimas que lhe estão associadas desempenham papéis importantes no que respeita a imunidade inata e adaptativa. A resposta adaptativa proporciona a formação de citocinas e imunoglobulinas para reagir a fonte do antigénio que lhes é apresentada. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D vai inibir a proliferação e a produção de imunoglobulinas e atrasa a diferenciação dos precursores das células B. Esta resposta proporcionada pelo metabolito activo da vitamina D apresenta-se benéfico para uma série de condições imunitárias, como sejam, a auto-imunidade. Relativamente à imunidade inata, esta encontra-se associada à activação de Toll Like Receptors (TLRs). Estes, por sua vez, promovem a activação dos macrófagos, induzindo a expressão de CYP27B1, levando à produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que induz a catelicidina (um potente

peptídeo antimicrobiano) <sup>12</sup>. Esta interação presente na imunidade inata demonstra uma grande importância no que diz respeito à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* <sup>19</sup>.

Outra grande função desempenhada pela vitamina D e os seus metabolitos está associada à regulação da secreção hormonal, nomeadamente, da insulina. Kadowski S. et al <sup>24</sup> demonstraram, através de experiências in vitro, utilizando células do ilhéu pancreático (células  $\beta$ ), a existência aí de 1 $\alpha$ -hidroxilase e de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, e a sua importância na secreção de insulina, em parte associado ao transporte de cálcio. Por outro lado, um aumento extracelular de cálcio tem efeitos no cálcio intra-celular, que é necessário para os processos responsáveis pela sensibilidade para a insulina, presentes no tecido adiposo e muscular, determinantes para a sensibilidade periférica. A vitamina D vai aumentar a expressão dos receptores de insulina em diversos locais o que levanta dúvidas quanto ao mecanismo de acção da vitamina D. Por um lado, esta vitamina parece estar relacionada com a redução da insulino-resistência, mas por outro, está associada à estimulação da secreção de insulina <sup>25</sup>. Qual dos mecanismos é o prevalente em questões relacionadas com a diabetes e a tolerância à glicose ainda não é claro.

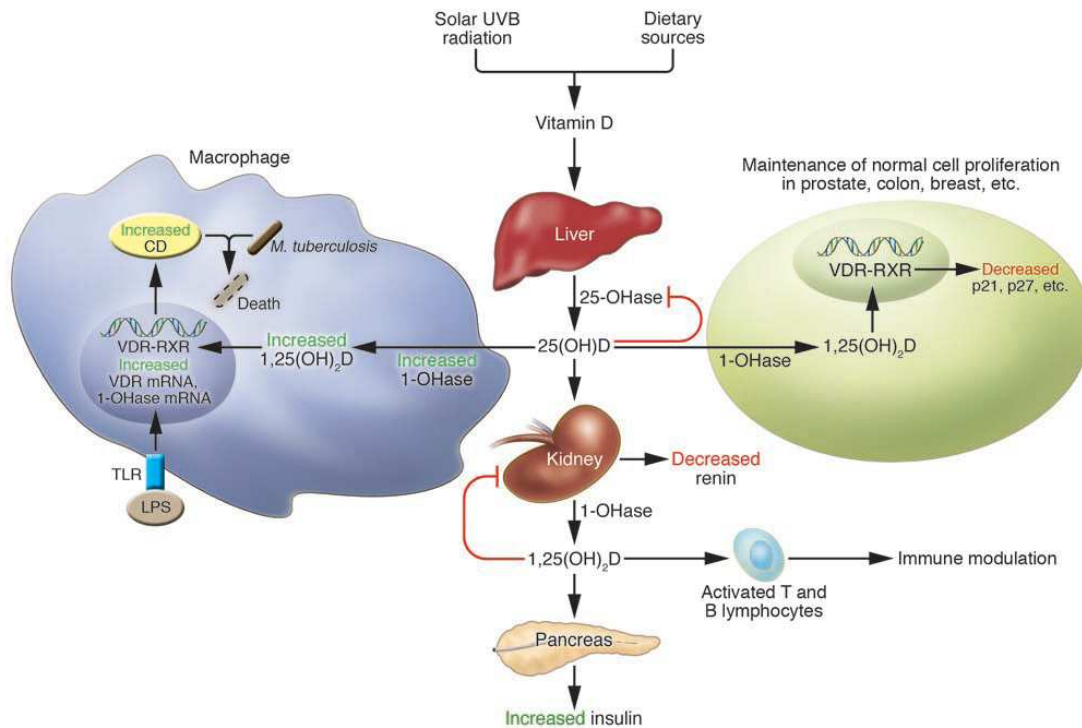


Fig 2. Funções da vitamina D não relacionadas com o metabolismo ósseo<sup>22</sup>.

### 2.3. Deficiência em Vitamina D

Após esta análise sobre as principais funções, impõe-se uma questão: Qual o efeito do déficit em vitamina D para o Homem? Mas, como qualquer marcador, há que determinar quando se considera a existência de uma deficiência, isto é, qual o valor mínimo que o organismo humana tolera sem que altere qualquer das suas funções e mecanismos, com repercussões orgânicas.

Para a correcta avaliação dos níveis de vitamina D, usa-se um dos seus metabolitos, o 25(OH)D, porque, por um lado, a sua semi-vida é de cerca de 3 semanas, o que indica de forma mais fiável quais os níveis armazenados desta vitamina; por outro lado, a produção deste metabolito no fígado depende principalmente do substrato.



Contrariamente, a semi-vida do metabolito 1,25(OH)<sub>2</sub>D é de apenas 4 horas e a sua produção está muito dependente das necessidades de cálcio <sup>22, 26</sup>.

Mas então como se podem avaliar os níveis de 25(OH)D? Diversas técnicas laboratoriais têm sido desenvolvidas durante as últimas décadas, como sejam ligação competitiva por proteínas, detecção directa por ultravioleta, radioimunoensaios, ELISA, entre outros <sup>26</sup>. Na literatura, o rádio-imunoensaio foi o método mais utilizado, mas mais recentemente, muitos laboratórios têm utilizado a cromatografia líquida, que permite a identificação de ambas as formas de vitamina D (D2 e D3) <sup>27</sup>. Uma das formas anteriormente mais utilizadas para aferir os valores mínimos de 25(OH)D, estava associada à relação inversa existente entre os níveis séricos deste metabolito e a PTH. Dado que a diminuição do cálcio associada ao défice de 25(OH)D conduz a um hiperparatiroidismo secundário, aumento do turnover ósseo e perda de massa óssea, a concentração óptima deste metabolito da vitamina D para a manutenção da integridade óssea foi proposta como o limite que reduz a PTH ao mínimo <sup>21</sup>.

Quando falar em deficiência em Vitamina D?

Apesar das diversas controvérsias derivadas pelos diferentes níveis aos quais se pode referir a existência de deficiência em vitamina D, é usado de forma mais prevalente o limite de 20ng/ml. Assim, considera-se deficiência em vitamina D, níveis de 25(OH)D inferiores a 20ng/ml. Pode-se falar em insuficiência quando os valores se situam entre 21 e 29ng/ml. Acima de 30ng/ml já se pode considerar a existência de níveis normais de vitamina D <sup>9, 12, 21, 28, 29, 30</sup>.

<b>Níveis de vitamina D e estado associado</b>	
<u>Concentração 25(OH)D (ng/ml)</u>	<u>Estado vitamina D</u>
≤ 10	Deficiência severa
10 – 20	Deficiência
21 – 29	Insuficiência
≥ 30	Suficiente
> 150	Toxicidade

Tabela n.º1 – Níveis de vitamina D e estado associado.

### 2.3.1. Etiologia da deficiência

Existem diversas causas para a deficiência em vitamina D, muitas delas facilmente reversíveis e sobretudo, preveníveis.

A maior e mais abrangente é a diminuição da produção de vitamina D pela pele, através da exposição da radiação UVB. Nos idosos, a diminuição na pele de 7-dihidrocolesterol constitui uma das principais causas. Um indivíduo de 70 anos possui 25% da capacidade de produzir colecalciferol comparado com um adulto jovem saudável <sup>11, 30</sup>. Por outro lado, uma percentagem elevada de idosos encontram-se institucionalizados e acamados, o que leva a uma diminuição à exposição solar. A baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina D ou mesmo de suplementos por esta faixa etária agrava ainda mais este défice <sup>23, 30</sup>. A utilização de protectores solares, cada vez mais utilizados e com maiores índices de protecção, diminui também a produção de vitamina D, dada a eficiente função de absorção de UVB que possuem. Indivíduos de

pele escura possuem grandes quantidades de melanina na epiderme, que compete com o 7-dihidrocoleciferol na absorção de fotões de UVB. Assim, para produzirem a mesma quantidade de vitamina D que um indivíduo de pele clara, têm que se submeter a tempo de exposição solar superior de 5 a 10 vezes<sup>9, 31</sup>. A estação do ano e a latitude constituem também um determinante para os níveis de vitamina D. Durante o Inverno e em latitudes mais altas, a produção de vitamina D é inferior à dos meses de Verão e em países próximos do equador. O ângulo da luz solar que atinge a superfície da Terra, designado de ângulo de Zenith, depende do período do dia, da estação e da latitude. Desta forma, a radiação necessária para a produção de vitamina D é bloqueada pela atmosfera quando o sol desce abaixo dos 35° no horizonte, o que ocorre ao fim da tarde, nos meses de Inverno e nos países situados em maiores latitudes<sup>6, 18, 30</sup>. Algumas tradições e culturas que afectem de alguma forma a exposição solar, como é o caso das mulheres que usam véus nos países muçulmanos, também contribuem para o défice desta vitamina<sup>18</sup>.

Em algumas patologias, como a mal-absorção intestinal e doença renal crónica, pode estar igualmente afectada a manutenção dos níveis correctos de vitamina D. Sendo uma vitamina lipossolúvel, é necessário que existam lípidos da dieta para a sua correcta absorção. Assim, doenças como a fibrose quística, a doença de Crohn entre outras, podem conduzir a défices nutricionais. Na doença renal crónica, e sendo o rim um órgão essencial no metabolismo da vitamina D, ocorre a diminuição da formação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D que tem um efeito directo na PTH<sup>21, 30</sup>. Alguns medicamentos, como é o caso de certos anti-convulsivantes, glucocorticóides e anti-depressivos, influenciam a formação de 25(OH)D<sup>6, 28, 30</sup>.

Outra patologia associada à deficiência em vitamina D é a obesidade, tema fulcral nesta revisão.

### 2.3.2. Consequências do déficit

A deficiência em vitamina D está associada a um conjunto muito variado de patologias. A diminuição da absorção intestinal de cálcio que lhe está subjacente conduz a um hiperparatiroidismo secundário, assim como à actividade osteoclástica aumentada, com osteopenia e osteoporose consequentes e um aumento do risco de fractura. Em crianças, este déficit reflecte-se mais frequentemente em raquitismo, enquanto que nos adultos se traduz em osteomalácia<sup>9, 21, 28</sup>.

Este déficit de 25(OH)D está associada ao aumento dos marcadores inflamatórios, que são indicadores de risco cardiovascular. Assim, verificam-se alterações como sejam, aumento da hipertensão arterial e do risco de ataque cardíaco<sup>11, 21, 28</sup>.

Diversos estudos demonstraram também a importância da vitamina D na prevenção da Diabetes tipo I, assim como o aumento da Diabetes tipo II em doentes com déficit de vitamina D<sup>5, 9, 28</sup>.

Uma patologia que tem merecido crescente preocupação e, deste modo, estudos mais complexos, é a esclerose múltipla<sup>21, 28, 30</sup>. Munger et al demonstraram que a probabilidade de vir a desenvolver esclerose múltipla era menor em indivíduos com maiores concentrações de 25(OH)D<sup>32</sup>.

Alguns estudos sugeriram que a deficiência em vitamina D pode estar associada a aumento da taxa de depressões, da incidência de esquizofrenia, entre outras patologias do foro psiquiátrico<sup>9, 28</sup>.

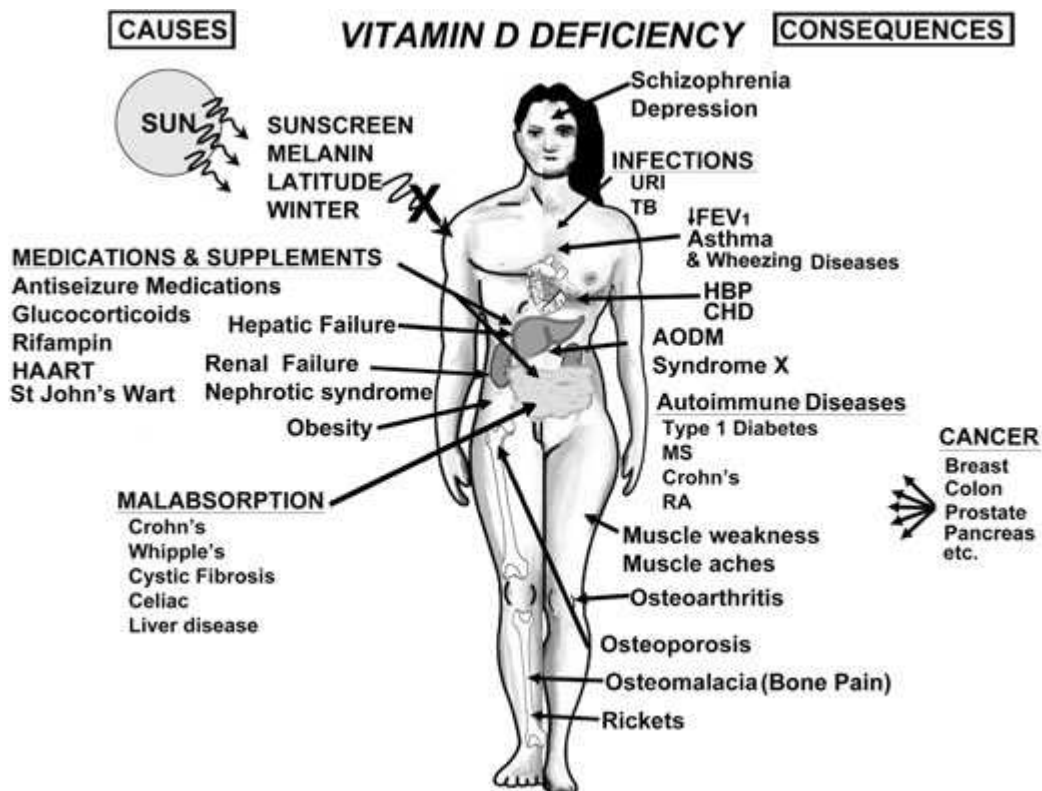


Fig. 3 Representação esquemática das principais causas e consequências da deficiência em vitamina D<sup>9</sup>.

### 3. Vitamina D e obesidade

A obesidade tem vindo cada vez mais a ser encarada como uma patologia preocupante, dado a sua repercussão no aumento da frequência de patologias cardiovasculares, síndrome metabólico, com todo o seu leque de alterações como a hipertensão, a Diabetes Mellitus, entre outras<sup>7</sup>. Alguns estudos apontam a deficiência em 25(OH)D como sendo a deficiência vitamínica mais frequente em indivíduos obesos<sup>1, 10, 33</sup>. W. Chai et al, num estudo realizado em 180 mulheres na pré-menopausa, concluíram que este metabolito, o 25(OH)D, assim como os carotenóides eram os micronutrientes com menores concentrações em mulheres obesas<sup>34</sup>. Desta forma, e por

dedução, sugeriu-se que a deficiência nesta vitamina seja causa de obesidade. Por outro lado, esta relação inversa parece não estar apenas relacionada com a massa gorda e IMC, mas também com o tecido adiposo visceral assim como com a gordura subcutânea<sup>35</sup>. Mesmo em indivíduos não obesos, verificou-se que uma relação inversa entre as concentrações deste metabolito e o tecido adiposo<sup>12</sup>. Existem também indicadores de uma relação inversa existente entre esta vitamina e o perímetro abdominal<sup>2</sup>. Arunabh et al mostraram no seu estudo em 410 mulheres saudáveis, que a concentração de 25(OH)D diminuía progressivamente com o aumento de massa gorda total, assim como que os níveis mais elevados deste metabolito foram registados entre Junho e Setembro. Concluíram também que os níveis de vitamina D variavam consoante a adiposidade, mesmo em mulheres ditas não obesas<sup>10</sup>.

A deficiência em 25(OH)D é acompanhada por um aumento compensatório da PTH, que promove o influxo de cálcio para os adipócitos, onde o cálcio intracelular vai aumentar a lipogénese e inibir a lipólise. Desta forma este aumento da PTH pode promover um aumento de peso<sup>7, 33, 35</sup>. Uma dieta rica em cálcio está associada a níveis diminuídos de PTH, que induz a um emagrecimento e a existência de peso inferior, podendo concluir-se a relação inversa no caso de PTH elevada. Pode colocar-se a hipótese de que este será um dos mecanismos responsáveis pela obesidade. Snijder et al demonstraram a forte relação inversa entre a massa gorda e o metabolito 25(OH)D, assim como um forte associação com a PTH, em homens e mulheres idosos, independentemente do sexo, estação do ano, tabagismo e latitude<sup>33</sup>. As elevadas concentrações de PTH encontradas em indivíduos obesos deverão estimular a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase que converte o metabolito 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D. No entanto, alguns estudos não demonstraram esta relação<sup>36</sup>.

Diversas hipóteses têm sido colocadas para esta prevalência do déficit de 25(OH)D em indivíduos obesos. A mais aceite actualmente e a que tem sido alvo de cada vez mais estudos relaciona-se com o facto de a vitamina D ser uma vitamina lipossolúvel, pelo que se coloca a hipótese de que esta seja sequestrada pelo tecido adiposo, diminuindo a sua biodisponibilidade <sup>10, 12, 13</sup>. Em 1972, Mawer et al demonstraram a presença de vitamina D em tecido adiposo, através da administração de vitamina D3 radioactiva em 60 indivíduos, nos quais a concentração mais alta de actividade biológica e radioactividade se encontrava neste tecido <sup>37</sup>. Wortsman et al confirmaram que a deficiência em vitamina D relacionada com a obesidade se devia sobretudo à diminuição da biodisponibilidade de vitamina D3, com origem na pele e da dieta, devido à deposição no tecido adiposo. Assim, num estudo de 13 indivíduos obesos e 13 casos controlo, avaliaram os níveis de vitamina D e a sua resposta à radiação UVB ou a uma dose oral de vitamina D2. Concluíram que o IMC tinha uma relação inversa com a concentração de vitamina D3 depois da irradiação e que o aumento nos níveis desta vitamina eram 57% inferiores em obesos de que em indivíduos não obesos <sup>13</sup>. No entanto, outros factores têm sido atribuídos como os responsáveis pela co-existência de déficit de vitamina D e obesidade. Deve considerar-se como provável a diminuição da exposição solar devido à limitação da mobilidade na obesidade mórbida, assim como por problemas psicológicos relacionados com a auto-imagem <sup>10, 38</sup>.

A obesidade encontra-se intimamente relacionada com o risco cardiovascular e todas as suas componentes. O mesmo acontece com a deficiência em vitamina D.

#### **4. Vitamina D e risco cardiovascular**

A doença cardiovascular é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade na actualidade. A mortalidade por esta doença deve-se sobretudo à elevada prevalência dos riscos cardiovasculares, como é o caso da hipertensão arterial, Diabetes tipo II e dislipidémias<sup>39</sup>. A deficiência em vitamina D tem sido alvo de diversos estudos para determinar a sua relação com os factores de risco cardiovascular, tendo-se concluído a existência de uma forte relação inversa. Estudos recentes do “National Health and Nutrition Examination Survey” mostrou que os níveis de 25(OH)D estão associados inversamente com a hipertensão, diabetes, aterosclerose da carótida, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva<sup>6, 39, 40</sup>. Em outro estudo realizado por Anderson J. et al concluíram, no seu estudo com 41,504 doentes, que a deficiência em vitamina D estava associada com um aumento significativo ( $p < 0,0001$ ) de diabetes, hipertensão, hiperlipidémia e doença vascular periférica; os níveis de vitamina D estavam também associados à doença coronária, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca<sup>41</sup>.

Como já descrito anteriormente, a forma activa da vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D actua como uma hormona, ligando-se ao VDR, que está presente em diferentes células e tecidos do organismo. Entre essas células incluem-se os cardiomiócitos, o músculo liso vascular e o endotélio. Os mecanismos adjacentes a esta associação são ainda meras hipóteses, que incluem a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, efeitos directos no coração e vasos, e melhoria do controlo glicémico<sup>39, 42</sup>. Estes mecanismos englobam acções como a diminuição da tensão arterial pela regulação da renina, aumento da compliance vascular, diminuição dos níveis de PTH entre outros.



Desta forma, é relevante abordar-se cada um dos factores de risco, patologias cardiovasculares e a sua associação com a deficiência em vitamina D.

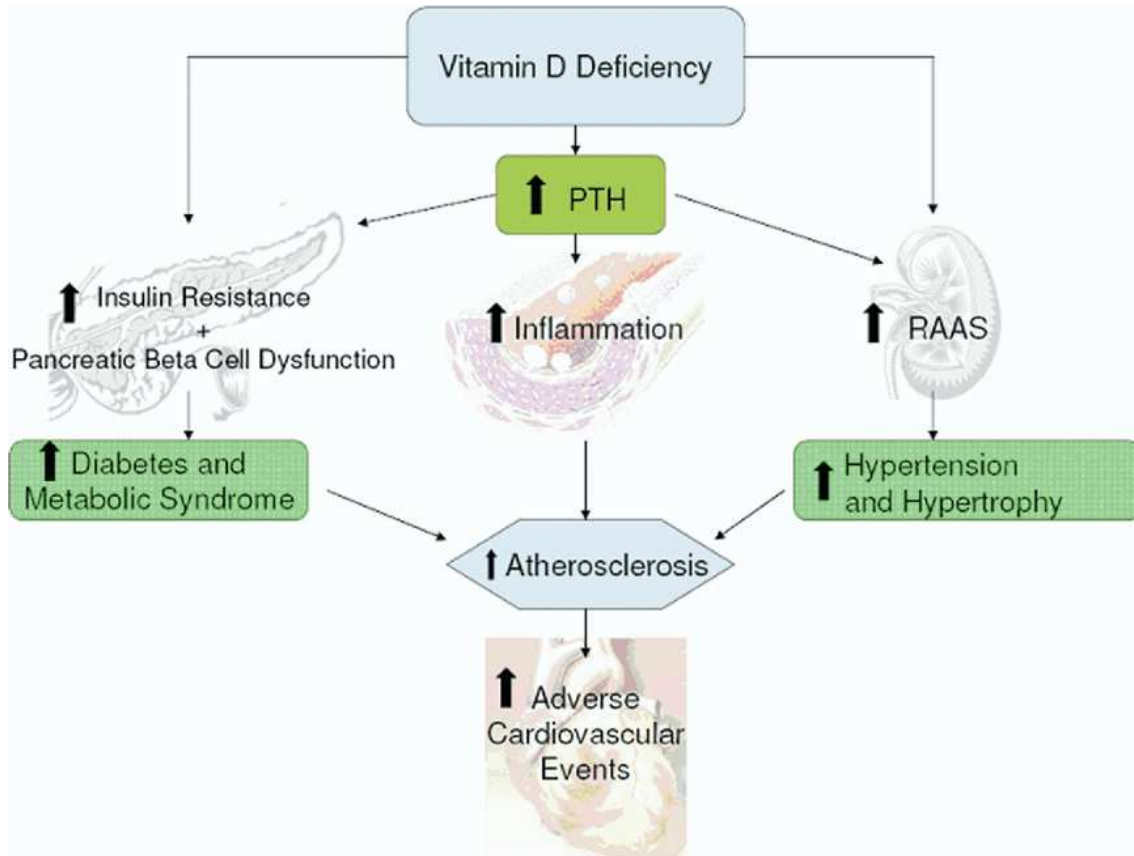


Fig. 4 Potenciais mecanismos para a toxicidade cardiovascular <sup>28</sup>.

#### 4.1. Hipertensão

A hipertensão constitui um dos factores de risco para o enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e aterosclerose progressiva.

No início dos anos 90, estudos conduzidos por Cooper e Rotimi mostraram diferenças geográficas na tensão arterial em indivíduos de origem africana; observaram que os indivíduos que residiam em regiões mais a norte tinham tensões arteriais mais elevadas que os que residiam perto do equador <sup>43</sup>.

Sendo o sistema de renina-angiotensina-aldosterona um dos principais intervenientes do desenvolvimento da hipertensão, tem sido alvo de inúmeras pesquisas de fármacos que actuem a este nível. A descoberta de que a 25(OH)D e o metabolito activo 1,25(OH)<sub>2</sub>D suprimem a biosíntese da renina, induziu a procura de análogos da vitamina D que possam actuar a este nível com efeitos terapêuticos <sup>44</sup>. Diversos estudos conduzidos mais recentemente reforçam esta relação, com a constatação da deficiência em vitamina D ser inversa aos valores de tensão arterial <sup>42</sup>. A hipótese lógica, e já desenvolvida anteriormente, de que a radiação UVB induz a produção de vitamina D, e que, conseqüentemente se associa à tensão arterial foi confirmada por um pequeno estudo desenvolvido em 18 pacientes com hipertensão arterial essencial não tratada. Concluiu-se neste estudo que após a irradiação com UVB, 3 vezes por semana, durante 6 semanas, a tensão sistólica e diastólica diminuíram em 6mmHg, assim como os níveis de 25(OH)D aumentaram. O mesmo não se verificou em doentes hipertensos submetidos a radiação UVA, em que não ocorreu alteração nos níveis de tensão assim como de 25(OH)D <sup>45</sup>.

A activação aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que constitui o principal regulador da homeostase do volume e electrólitos, contribui para o desenvolvimento da hipertensão arterial. A renina é sintetizada sobretudo nas células justaglomerulares do rim, indo estimular a produção de angiotensina II e aldosterona, que aumentam a tensão arterial através de um processo de vasoconstrição e indirectamente pela retenção de sal e água, entre outros mecanismos <sup>46</sup>. A relação deste mecanismo com a deficiência em vitamina D foi demonstrada por Li et al <sup>44</sup>, num estudo em ratos sem VDR e 1 $\alpha$ -hidroxilase, em que se relatou um aumento inapropriado da activação do SRAA, tendo estes ratos desenvolvido hipertensão e hipertrofia miocárdica, mesmo na presença de valores normais de cálcio. O uso de

inibidores da enzima de conversão da angiotensina normalizava a tensão arterial assim como reverta as anormalidades cardíacas. Estas alterações eram também reversíveis com o tratamento com  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nestes ratos. Forman et al realizaram um estudo em 1484 mulheres normotensas, em que verificaram a relação inversa entre os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e o risco de desenvolver hipertensão, isto é, as mulheres com níveis inferiores de vitamina D apresentaram maior propensão para desenvolver hipertensão <sup>47</sup>.

Como já revisto, a deficiência em vitamina D encontra-se associada a hiperparatiroidismo. Por sua vez, tanto o hiperparatiroidismo primário como secundário estão relacionados com a hipertensão arterial. O mecanismo subjacente permanece ainda incerto, mas evidências recentes sugerem que a PTH afecta as células do músculo liso, aumentando a rigidez vascular e promove alterações arterioscleróticas, principalmente em doentes com doença renal <sup>46</sup>.

A vitamina D tem diversos efeitos a nível de células do músculo liso, do endotélio e dos macrófagos. A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  mostrou-se eficaz na redução das contracções do endotélio da aorta em ratos hipertensos, ao diminuir a concentração de cálcio livre no citoplasma nas células endoteliais. Mostrou também efeitos protectores, ao diminuir a adesão molecular, ao aumentar a actividade de síntese do óxido nítrico e pelas suas propriedades anti-inflamatórias <sup>42, 46</sup>. O metabolito activo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aumenta a produção de prostaciclina pelas células do músculo liso, tendo assim função vasodilatadora e propriedades anti-ateroscleróticas. Por outro lado, esta vitamina tem funções de protecção renal, com a diminuição da perda de podócitos e da hipertrofia destes, ou através da supressão da proliferação celular mesangial, que podem antagonizar o desenvolvimento da hipertensão arterial devido à insuficiência renal <sup>46</sup>.

Diversos estudos demonstraram a importância da suplementação com vitamina D como meio de prevenção, ou mesmo de correcção, da hipertensão arterial <sup>30, 46</sup>.

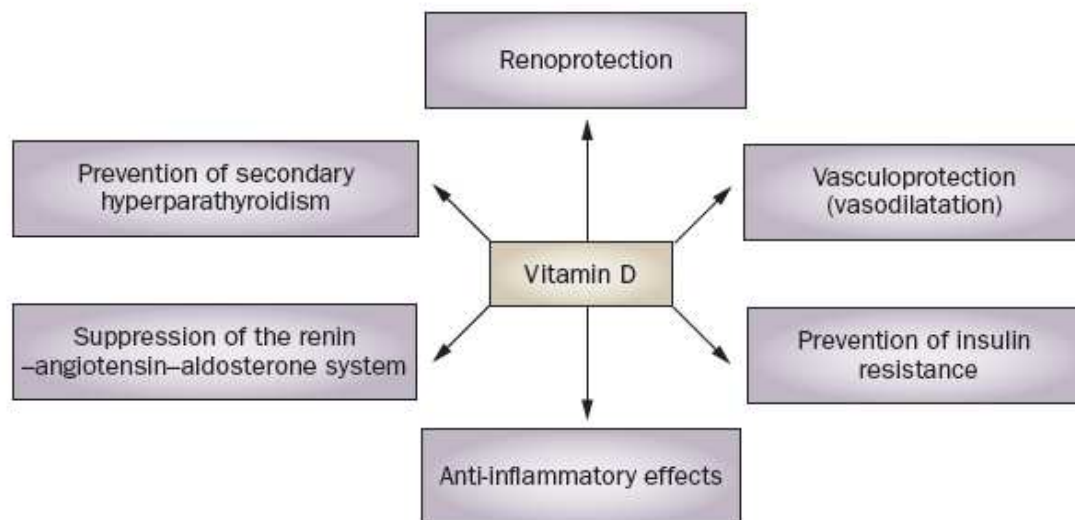


Fig. 5 – Efeitos anti-hipertensivos da vitamina D <sup>46</sup>.

#### 4.2. Diabetes Mellitus

A Diabetes é uma patologia crónica associada a elevada morbidade e mortalidade, constituindo a quinta causa de morte nos Estados Unidos da América. O número de pessoas com Diabetes em 2000 era de 171 milhões, estimando-se que este valor suba até aos 366 milhões em 2030 <sup>48</sup>. Apesar de a maioria dos novos casos se deve à Diabetes tipo II, a incidência da Diabetes tipo I tem vindo a aumentar. No entanto, e tendo em conta os temas abordados e a sua maior relação com a obesidade, será dada maior relevância à Diabetes tipo II. Dada este aumento exasperante da incidência, torna-se imperativo a descoberta de medidas preventivas eficazes. Dados epidemiológicos sugerem que 9 em cada 10 casos de Diabetes tipo II se devem a hábitos modificáveis, mas alterações destes hábitos são difíceis de implementar e sobretudo de manter <sup>49</sup>.

A Diabetes tipo II tem sido associada a um aumento do factor de necrose tumoral alfa e beta, e à interleucina-6. O aumento destes mediadores inflamatórios pode preceder e até mesmo prever o desenvolvimento da Diabetes <sup>50</sup>. Não se deve desvalorizar, no entanto, factores como a disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e a insulino-resistência <sup>49</sup>. Assim, para a intolerância à glicose e para a Diabetes tipo II se desenvolverem, defeitos na função das células  $\beta$ , na sensibilidade à insulina e nos mecanismos inflamatórios sistémicos podem estar presentes <sup>51</sup>.

Diversos estudos em animais e humanos sugerem que a vitamina D pode ser um potencial modificador do risco de desenvolver Diabetes, como é o caso do estudo desenvolvido por Scragg et al, em que avaliaram 6.228 indivíduos, tendo aferido uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e os factores predisponentes de Diabetes, como sejam a insulino-resistência <sup>52</sup>. Um estudo com duração de 10 anos aferiu uma relação inversa entre os níveis de base de 25(OH)D e a hiperglicémia e insulino-resistência futura <sup>53</sup>. Em outro estudo com 23.000 indivíduos, demonstrou-se que a resistência à insulina estava inversamente associada aos níveis de vitamina D em caucasianos. Existe também uma relação inversa entre 25(OH)D e a HbA1c <sup>50,52</sup>.

No entanto, alguns estudos são contraditórios, pelo que surgem as hipóteses de que podem existir respostas diferentes à vitamina D em diferentes grupos étnicos, assim como os polimorfismos na sequência de DNA para o gene do VDR podem alterar as diferentes acções endócrinas <sup>50</sup>.

É desta forma importante avaliar cada um dos potenciais parâmetros subjacentes a esta alteração.

A nível das células  $\beta$  pancreáticas, quando a glicose entra, há um aumento da produção de ATP, e os níveis elevados de ATP/ADP conduzem ao fecho dos canais de potássio da membrana. Por sua vez, ocorre um aumento do influxo de cálcio, que

estimula a secreção de insulina destas células <sup>25</sup>. A vitamina D parece estar apenas relacionada com a resposta da insulina à estimulação pela glicose, não influenciando os níveis basais de insulina. A célula  $\beta$  possui o receptor da vitamina D que se liga a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , assim como a enzima  $1\alpha$ -hidroxilase, o que permite formular a hipótese de a activação da vitamina D ocorrer dentro da própria célula pancreática <sup>25, 51, 52</sup>. A secreção de insulina, com já referido, depende das alterações da concentração de cálcio intracelular. A deficiência em vitamina D pode estar relacionada com a regulação do cálcio extracelular e do influxo para a célula, ou através de vias independentes <sup>50, 51</sup>. O aumento da PTH na deficiência em vitamina D conduz a uma diminuição da sensibilidade à insulina e está associado a um aumento da prevalência de intolerância à glicose, que poderá ser explicado pelo aumento desproporcional de cálcio intra-celular <sup>25, 50</sup>. O cálcio é essencial para o processo intra-celular de resposta à insulina em tecidos como o músculo e o tecido adiposo, que possuem por sua vez VDR, o que pode estar implicado na sensibilidade periférica da insulina <sup>51</sup>. Foi sugerido que uma concentração óptima de cálcio intra-celular é necessária para a insulina agir nos tecidos-alvo <sup>54</sup>. A vitamina D pode ter efeitos directos na sensibilidade da insulina, ao estimular a expressão do receptor de insulina e assim aumentar a sua resposta ao transporte de glicose.

Actualmente, é conhecida a associação entre a inflamação sistémica e a Diabetes tipo II. Se por um lado a inflamação tem sido associada à insulino-resistência, por outro, o facto de apresentar um aumento das citocinas pode conduzir a uma disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, promovendo a apoptose <sup>51</sup>. Desta forma, a vitamina D pode reduzir a insulino-resistência através do seu efeito anti-inflamatório e imunomodulador.

Diversos estudos demonstraram que a reposição dos valores de vitamina D até níveis considerados suficientes, podem aumentar a sensibilidade à insulina, assim como diminuem a disfunção presente nas células  $\beta$  pancreáticas<sup>50, 52</sup>.

#### **4.3. Patologia Cardiovascular e incidência da mortalidade**

Diversos estudos têm sugerido que a deficiência em 25(OH)D contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cancro e mortalidade<sup>55</sup>. Como já descrito anteriormente, a deficiência nesta vitamina tem um impacto relevante em factores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial e a Diabetes Mellitus. Os VDR encontram-se em diversas células, como os cardiomiócitos e as células endoteliais, pelo que se coloca a hipótese de a vitamina D poder exercer alguma função sobre os vasos.

Verificou-se que a calcificação das artérias coronárias apresentava uma relação inversa com os níveis de vitamina D. Foi também possível concluir, através de estudos observacionais, que a mortalidade por doença cardíaca isquémica variava consoante as diferenças geográficas e de estação do ano, o que, mais uma vez, valoriza a acção da vitamina D na prevenção desta patologia<sup>6, 39</sup>. Num estudo recente, observou-se que os indivíduos com deficiência em 25(OH)D apresentavam uma maior incidência de doença coronária, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica<sup>56</sup>. A vitamina D inibe a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias Th-1, como a IL-2 e o INF- $\gamma$ , mas estimula os linfócitos Th-2, que leva à redução da “matriz de metaloproteinase” (MMP), reduzindo através deste processo a produção da placa aterosclerótica e/ou a sua instabilidade<sup>57</sup>. Para além desta associação com a regulação dos estádios iniciais da aterogénese, a vitamina D está também relacionada com a calcificação vascular. Um

estudo recente conduzido por Mathew et al, sugeriu que a administração de calcitriol ou paricalcitol em doses suficientes para corrigir o hiperparatireoidismo secundário, têm efeitos protectores contra a calcificação aórtica, enquanto que doses mais elevadas estimulariam a calcificação <sup>58</sup>. A aterogénese por seu lado, pode também ser propiciada pela inflamação vascular e sistémica, relacionada com o aumento da PTH, presente na deficiência em vitamina D <sup>41</sup>.

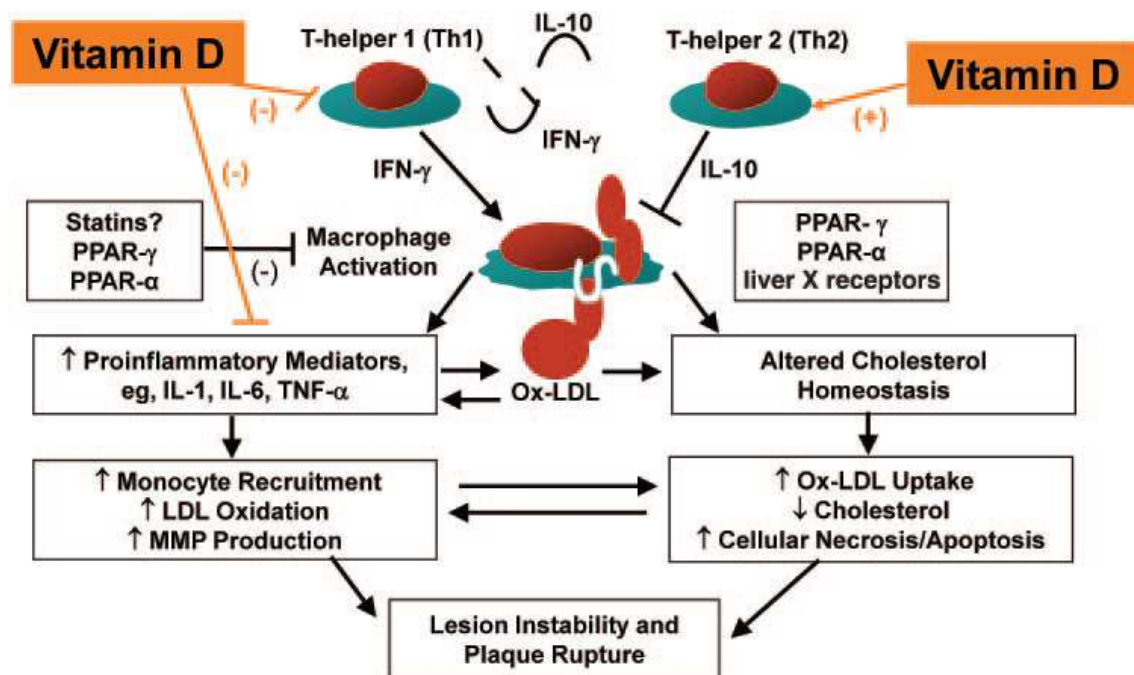


Fig. 6 – Relação da vitamina D, linfócitos e macrófagos na aterosclerose <sup>57</sup>.

Kendrick et al, num estudo realizado em 16,603 indivíduos, verificou que os que apresentaram doença cardíaca isquémica e ataque cardíaco tinham níveis mais baixos de 25(OH)D <sup>39</sup>. Giovannucci et al concluiu que níveis mais baixos de vitamina D estavam associados a um aumento do risco de enfarte do miocárdio <sup>59</sup>.

Um dos potenciais mecanismos para o efeito protector da vitamina D contra a insuficiência cardíaca incluiu acções a nível da função contráctil do miocárdio, da



regulação da secreção de hormona natriurética, efeitos na remodelação da matriz extracelular, a redução da hipertrofia ventricular esquerda e a regulação de citocinas inflamatórias. De forma indirecta, a vitamina D pode afectar a função cardíaca pela regulação dos níveis de PTH e de cálcio. Um aumento da PTH está associado a um aumento da tensão arterial, e da contractilidade do miocárdio, que pode eventualmente levar a hipertrofia, apoptose e fibrose do ventrículo esquerdo. A deficiência em vitamina D e o aumento de PTH podem predispor à calcificação das válvulas cardíacas, principalmente em doentes com doença crónica do rim moderada a grave <sup>6</sup>.

A hipertrofia do ventrículo esquerdo constitui um dos factores de risco para a mortalidade por patologia cardiovascular. A activação de sistemas neuro-hormonais, factores de crescimento e citocinas, e a regulação de sinais intra-celulares pode estar relacionados com a hipertrofia cardíaca, apoptose e fibrose, levando à disfunção cardíaca. A vitamina D tem-se mostrado efectiva na diminuição da proliferação e hipertrofia de culturas de cardiomiócitos <sup>57</sup>.

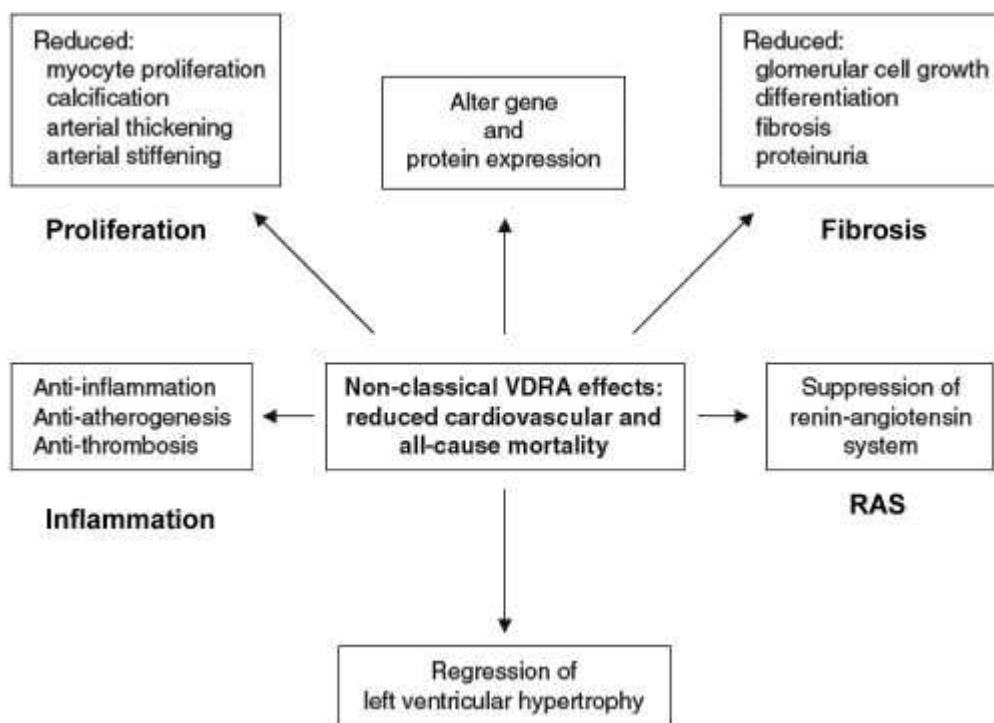


Fig. 7 – Ativação de VDR e implicações na redução da mortalidade cardiovascular <sup>57</sup>.

Diversos estudos demonstraram que a insuficiência cardíaca se encontra associada a níveis baixos de vitamina D <sup>60</sup>. No entanto, outros estudos apontam este déficit em vitamina D como uma consequência da vida sedentária dos doentes com insuficiência cardíaca, com diminuição de actividades ao ar livre e diminuição da exposição à radiação UVB <sup>61</sup>.

Tem sido estabelecida uma relação cada vez mais forte entre a concentração em vitamina D e a mortalidade por patologia cardiovascular, em que a deficiência em 25(OH)D parece estar associada a uma maior mortalidade <sup>6, 55, 62</sup>. Um estudo conduzido por Kilkkinen et al concluiu que níveis baixos de vitamina D podem estar associados a uma maior probabilidade de morte por doença cardiovascular, com uma maior repercussão a nível de doença vascular cerebral <sup>62</sup>.

## 5. Vitamina D e cancro

Em 1937 colocou-se a hipótese de que a exposição solar diminuía o risco de desenvolver cancro, tendo em 1941 sido demonstrado a relação existente entre a latitude e a mortalidade por esta patologia <sup>63</sup>. Nos anos 80, foi proposto que a diminuição dos níveis de vitamina D, devido à diminuição da exposição a radiação UVB em maiores latitudes, poderia estar relacionada com o aumento da incidência de mortalidade por carcinomas da mama, do cólon e da próstata que se verificam nessas áreas geográficas <sup>9, 30, 63, 64</sup>.

Inúmeros estudos têm sido realizados nas últimas décadas, em que se concluiu que o VDR e a 1 $\alpha$ -hidroxilase se encontram em diversas células, entre as quais as relacionadas com os carcinomas referidos <sup>63</sup>. A activação dos receptores pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D induz acções como a diferenciação, a apoptose, a inibição da proliferação celular, da angiogénese, e do potencial metastático <sup>19, 63</sup>.

Diversos estudos demonstraram que a suplementação com vitamina D reduz a incidência dos diferentes tipos de carcinoma associados a deficiência de 25(OH)D <sup>30</sup>.

### 5.1. Cancro colo-rectal

O carcinoma colo-rectal é comum em todo o mundo, sendo um dos carcinomas com maior morbidade e mortalidade associadas. Este cancro encontra-se relacionado com inúmeras influências, tanto hereditárias como ambientais. Nos estadios iniciais, ocorrem alterações na proliferação celular epitelial e na diferenciação, embora a mucosa mantenha um aspecto normal. Podem seguir-se estadios com a presença de adenomas, pólipos e um carcinoma francamente invasivo. Esta alteração demora, no entanto, vários

anos até se atingir o estadió de carcinoma. As alterações que geralmente ocorrem afectam os genes APC e rãs, e mais tarde, a mutação do p53 <sup>65</sup>.

Como descrito, diversos estudos propõem a existência de uma ligação entre os níveis de vitamina D e a frequência de carcinoma colo-rectal. O facto de tanto as células do cólon normais como as neoplásicas produzirem a forma activa de vitamina D, 25(OH)D, sugere que esta vitamina possa exercer uma acção directa no controlo da proliferação e diferenciação celular. A deficiência em vitamina D pode assim aumentar a hiperplasia das criptas do cólon e a hiperproliferação <sup>65, 66</sup>. A acção da vitamina D na diminuição da proliferação parece ocorrer tanto a nível genómico como não genómico. Esta vitamina regula a síntese e a sinalização dos factores de crescimento. Por outro lado, existem indicadores de que possa aumentar a apoptose de células cancerígenas <sup>65</sup>.

Diversos estudos demonstraram uma relação inversa entre os níveis de 25(OH)D e a incidência de carcinoma colo-rectal <sup>63, 64, 66, 67</sup>. Num estudo efectuado por Platz et al <sup>66</sup>, demonstrou-se que os níveis mais baixos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D e de 25(OH)D estavam relacionados com a maior incidência de adenomas, um dos precursores de carcinoma colo-rectal. Ainda neste estudo concluíram que os níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D podem não estar directamente relacionados com a prevenção da formação de adenomas, mas sim com a regulação da progressão para adenomas de maiores dimensões e com fenótipos displásicos.

Foi demonstrado que um aumento de 20ng/ml de 25(OH)D está associado a uma diminuição do risco de ocorrer cancro do recto em 59% e do cancro do cólon em 22%. Estudos consecutivos mostram uma maior redução a nível do cancro do recto do que do cancro do cólon <sup>64</sup>.

Um estudo recente, observou uma diminuição da incidência de cancro do cólon em mulheres que recebiam suplementos de 400IU de vitamina D mais 1000mg de cálcio.

Este estudo foi criticado por usar uma dose muito baixa de vitamina D, que se tem demonstrado ineficaz em diversas investigações <sup>68</sup>.

## **5.2. Cancro da próstata**

A associação entre a vitamina D e a incidência de carcinoma da próstata foi proposta após a observação de que a mortalidade por este carcinoma era maior em regiões onde a exposição solar era menor, assim como em homens de descendência africana, em latitudes mais a norte e mais velhos, todos eles factores associados a deficiência em vitamina D <sup>69, 70</sup>.

A vitamina D constitui um regulador da proliferação das células prostáticas e da sua diferenciação *in vitro* <sup>65</sup>. Foi demonstrado que os análogos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D diminuem a proliferação celular da próstata em ratos e diminuem o aparecimento de metástases, o que sugere um efeito protector contra o início e a progressão do carcinoma <sup>70</sup>.

Li et al <sup>70</sup>, demonstraram no seu estudo realizado em 14,916 homens que existe uma relação inversa entre os níveis de 25(OH)D e 1,25(OH)<sub>2</sub>D e o risco de desenvolver carcinoma da próstata. A resultados semelhantes chegaram Trump et al <sup>71</sup>, um estudo realizado em 170 doentes.

## **5.3. Cancro da mama**

A deficiência em vitamina D tem sido associada à patogénese do carcinoma da mama em diversos estudos. De facto, estudos *in vitro* demonstraram que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D inibe a proliferação de linhas celulares carcinogéneas da mama, promove a diferenciação e induz a apoptose. Diversos estudos conduzidos em animais mostraram

que a dieta rica em gorduras produz efeitos deletérios no tecido mamário, e que os análogos da 1,25(OH)<sub>2</sub>D previnem o desenvolvimento de tumores da mama <sup>72</sup>.

Uma meta-análise levada a cabo por Chen et al, demonstrou um menor risco de desenvolver carcinoma da mama em mulheres com valores mais elevados de 25(OH)D, quando comparado com mulheres com valores mais baixos <sup>73</sup>.

A manutenção de níveis suficientes de vitamina D, com o aumento da exposição solar, encontra-se associado à redução da incidência e da mortalidade por carcinoma da mama <sup>72</sup>.

## **6. Conclusão**

A Vitamina D, conhecida inicialmente pelos seus benefícios no controlo e na manutenção do cálcio, com repercussão a nível ósseo, viu nas últimas décadas confirmar-se o reconhecimento alargado do seu espectro de acção. São inúmeros os estudos que demonstram também os efeitos benéficos da vitamina D em relação. Desta revisão da literatura científica e de uma forma global, pode concluir-se que a deficiência em vitamina D pode ter um papel muito negativo no âmbito destas patologias.

É aconselhada uma atitude crítica e consequente sobre a importância na promoção de suplementação com vitamina D entre a população de risco, como os obesos, os idosos, pessoas institucionalizadas, habitantes em regiões de maior latitude, entre outros.

Nos Estados Unidos, as recomendações actuais de suplementação com vitamina D incluem valores como: 200IU em indivíduos até aos 50 anos, 400IU em indivíduos com idade entre os 50 e os 70 anos, e 600IU para indivíduos com mais de 70 anos <sup>11, 21, 23, 28</sup>.

No entanto, diversos estudos realizados concluíram que estes valores de suplementação

não conferem os níveis necessários para a prevenção e possível tratamento de inúmeras patologias, descritas ao longo desta revisão. Algumas propostas para a correcção da deficiência em vitamina D (níveis de 25(OH)D < 10ng/ml), apontam para a prescrição de uma dose oral de 50.000 IU, uma vez por semana durante 8 semanas. Pensa-se que desta forma, se atinjam os níveis séricos até 20 ng/ml e se obtenham assim valores encarados como desejáveis <sup>21, 23</sup>. Por outro lado, alguns estudos chegaram à conclusão que a suplementação com 1000 a 2000 IU pode ser suficiente para suprimir as necessidades da maior parte da população. Deverá ter-se sempre em conta quais os indivíduos que apresentam maior risco de desenvolver o défice em vitamina D, bem como proceder-se à avaliação periódica dos níveis de 25(OH)D em indivíduos com patologias crónicas.

Deve alertar-se a população em geral e indivíduos em risco para a tomada de medidas que contrariem factores condicionantes da deficiência em vitamina D, como seja o aumento da exposição solar, associado a uma prática regular de exercício físico e a redução do peso.

Muito embora se trate de uma área já largamente estudada, a abordagem da deficiência em vitamina D permanece um desafio, no sentido da obtenção de conclusões mais sólidas, por forma a instituir medidas de prevenção e tratamento mais seguras num futuro próximo.

## 7. Bibliografia

- (1) Aasheim E, Hofsø D, Hjeltnes J, Birkeland K, Bøhme T. (2008) Vitamin status in morbidly obese patients: a cross sectional study. *Am J Clin Nutr*; 87:362–369.
- (2) Botella-Carretero J, Alvarez-Blasco F, Villafruela J, Balsa J, Vázquez C, Escobar-Morreale H. (2007) Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clinical Nutrition*; 26, 573–580.
- (3) Camões M, Lopes C, Oliveira A, Santos AC, Barros H. (2010) Overall and central obesity incidence in an urban Portuguese population. *Preventive Medicine* 50:50–55.
- (4) Lagunova Z, Porojnicu AC, Grant W, Bruland O, Moan J. (2010) Obesity and increased risk of cancer: Does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association?. *Mol. Nutr. Food Res*; 54, 1127–1133.
- (5) Arabi A, El Rassi R, Fuleihan G. (2010) Hypovitaminosis D in developing countries —prevalence, risk factors and outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol*; 6, 550–561.
- (6) Vanga V, Good M, Howard P, Vacek J. (2010) Role of Vitamin D in Cardiovascular Health. *Am J Cardiol*; 106:798–805.
- (7) Lips P (2006) Vitamin D physiology. *Biophysics and Molecular Biology*; 92:4–8.
- (8) Goldner W, Stoner J, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, McBride C. (2008) Prevalence of Vitamin D Insufficiency and Deficiency in



- Morbidly Obese Patients: A Comparison with Non-Obese Controls. *Obes Surg*; 18:145–150.
- (9) Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition Reviews* Vol. 66(Suppl. 2):S182–S194.
  - (10) Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia J. (2003) Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab*; 88: 157–161.
  - (11) Holick MF. (2005) The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *J. Nutr*; 135: 2739S–2748S.
  - (12) LoPiccolo MC, Lim HW. (2010) Vitamin D in health and disease. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*; 26, 224-229.
  - (13) Holick MF. (2009) MrOs Is D-ficient. *J Clin Endocrinol Metab*; 94 (4): 1092-1093.
  - (14) Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Saltzman E, Dawson-Hughes B. (2008) Vitamin D<sub>3</sub> in fat tissue. *Endocr*; 33:90–94.
  - (15) Wortsman J, Matsuoka L, Chen TC, Lu Z, Holick MF. (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*; 72:690–3.
  - (16) Lips P. (2010) Worldwide status of vitamin D nutrition. *Jornal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*; 121:297-300.
  - (17) Holick MF, Chen TC. (2008) Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*; 87(suppl): 1080S-6S.
  - (18) Holick MF. (1994) McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D – new horizons for the 21<sup>st</sup> century. *Am J Clin Nutr*; 60: 619-30.
  - (19) Bikle D. (2009) Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(1): 26-34.

- (20) DeLuca HF. (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*; 80(suppl): 1689S-96S.
- (21) Holick, MF. (2006) High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*; 81 (3):353-373.
- (22) Holick MF. (2006) Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 116;2062-2072.
- (23) Holick MF. (2004) Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*; 79: 362-71.
- (24) Kadowski S, Norman A. (1984) Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest*; 73: 759-66.
- (25) Krans HMJ. (2009) Baseline serum 25-hydroxyvitamin D in predicting glycemic status and insulin levels. *F1000 Medicine Reports*; 1:85.
- (26) Zerwekh JE. (2008) Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*; 87(suppl): 1087S-91S.
- (27) Thacher TD, Clarke BL. (2011) Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*; 86(1): 50-60.
- (28) Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. (2008) Vitamin D Deficiency. An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J. Am Coll Cardiol*; 52:1949-56.
- (29) Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*; 84: 18-28.
- (30) Zhang R, Naughton DP. (2010) Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutricional Journal*; 9:65.

- (31) Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. (1982) Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesis vitamin D3. *Lancet*, 1:74-76.
- (32) Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascheio A. (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of multiple sclerosis. *JAMA*; 296(23):2832-2838.
- (33) Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. (2005) Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:4119-4123.
- (34) Chai W, Conroy SM, Maskarinec G, Franke AA, Pagano IS, Cooney RV. (2010) Associations between obesity and serum lipid-soluble micronutrients among premenopausal women. *Nutrition Research*; 30:227-232.
- (35) Jorde R, Sneve M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. (2010) Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr*; 49:401-407.
- (36) Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. (2004) The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:1196-1199
- (37) Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. (1972) The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci* 43:414-431.
- (38) Brock K, Huang WY, Fraser, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, Peters U, Ahn J, Purdue M, Mason RS, McCarty C, Ziegler RG, Graubard B.

- (2010) Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem and Molec Biol* 121: 462-466.
- (39) Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. (2009) 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*; 205:255-260.
- (40) Martins D, Wolf M, Pan D. (2007) Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*; 167:1159-65.
- (41) Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappé DL, Muhlestein JB. (2010) Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*; 106:963-968.
- (42) Judd SE, Tangpricha V. (2009) Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*; 338(1):40-44.
- (43) Cooper R, Rotimi C. (1994) Hypertension in population of west African origin: is there a genetic proposition? *Journal of Hypertension*; vol 12 n.3:215-227.
- (44) Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. (2004) Vitamin D: a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem and Molec Biology*; 89-90:387-392.
- (45) Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. (1998) Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 352:709-710.

- (46) Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. (2009) Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*; 6:621-630.
- (47) Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. (2008) Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*; 52:828-832.
- (48) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab Care* 27(5): 1074-1053.
- (49) Pittas AG, Dawson-Hughes. (2010) Vitamin D and diabetes. *J of Steroid Biochem and Molecular Biology*; 121:425-429.
- (50) Danescu LG, Levy S, Levy J. (2008) Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr*; 35:11-17.
- (51) Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes. (2007) Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 Diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2017-2029.
- (52) Scragg R, Sowers MF, Bell C. (2004) Serum 25-hydroxyvitamin D, Diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*; 27:2813-2818.
- (53) Forouhi ND, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. (2008) Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance. The medical research council Ely prospective study. *Diabetes*; 57:2619-2625.
- (54) Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. (1987) The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem*; 262(30): 14385-14388.

- (55) Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. (2008) 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*; 168(15):1629-1637.
- (56) Kim DH, Sabour S, Sagar UN. (2008) Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*; 102:1540-1544.
- (57) Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. (2009) Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol*; 4:1515-1522.
- (58) Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. (2008) Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol*; 19:1509-1519.
- (59) Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. (2008) 25-Hydroxyvitamin D and the risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med*; 168(11):1174-1180.
- (60) Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. (2003) Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 41:105-112.
- (61) Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. (2008) Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*; 93(10):3927-3935.
- (62) Kilkkinen A, Knert P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliovaara M, Impivaara O, Reunanen A. (2009) Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol*; 170:1032-1039.

- (63) Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. (2006) Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*; 98:451-459.
- (64) Raman M, Milestone AN, Walters JRF, Hart AL, Ghosh S. (2011) Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Ther Adv Gastroenterol*; 4(1):49-62.
- (65) Holt PR. Calcium, vitamin D and cancer. *Calcium in Human Health*. Chapter 25.
- (66) Platz EA, Hankinson SE, Hollis BW, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Giovannucci E. (2000) Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and adenomatous polyps of the distal colorectum. *Cancer Epid, Biomark and Prevent*; 9:1059-1065.
- (67) Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW, Giovannucci EL. (2007) A nested case-control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*; 99:1120-1129.
- (68) Wactawski-Wende J, Kotchem JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ et al. (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*; 354:684-696.
- (69) Schwartz GG, Hulka BS. (1990) Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? *Anticancer Res*; 10:1307-1311.
- (70) Li H, Stampfer MJ, Hollis BW, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, Giovannucci EL, Ma J. (2007) A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor, polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Medicine*; volume 4, issue 3, e103: 562-571.

- (71) Trump DL, Chadha MK, Sunga AY, Fakhri MG, Ashraf U, Silliman CG, Hollis BW, Nesline MK, Tian L, Tan W, Johnson CS. (2009) Vitamin D deficiency and insufficiency among patients with prostate cancer. *BJU Internat*; 104:909-914.
- (72) Palmieri C, MacGregor T, Girgis S, Vigushin D. (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. *J Clin Pathol*; 59:1334-1336.
- (73) Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. (2010) Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 121(2):469-477.