

ÍNDICE

RESUMO/ABSTRACT	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO	7
MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	10
Síndrome Metabólica e Vitamina D: qual a relação?	10
Papel da vitamina D na suscetibilidade à Diabetes Mellitus	14
Doença Cardiovascular: déficit de vitamina D, um novo fator de risco?	23
o Vitamina D e Hipertensão.....	24
o Vitamina D e doença coronária.....	29
o Vitamina D, insuficiência cardíaca e geometria do ventrículo esquerdo	30
o O papel da suplementação na DCV	34
DISCUSSÃO	36
Síndrome Metabólica e Vitamina D: qual a relação?	36
Papel da vitamina D na suscetibilidade à Diabetes Mellitus	37
Doença Cardiovascular: déficit de vitamina D, um novo fator de risco?	39
AGRADECIMENTOS.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

RESUMO

Tradicionalmente, o papel da vitamina D tem sido relacionado com o metabolismo ósseo, mas com a descoberta dos recetores de vitamina D (VDR) em diferentes tipos celulares, novas ligações com outras patologias têm sido estudadas, nomeadamente, relacionadas com o risco cardiometabólico. Este artigo teve como objetivo, através de uma revisão da literatura dos últimos 10 anos, compreender e caracterizar a associação entre os baixos níveis de vitamina D e condições de saúde associadas com o envelhecimento, como a síndrome metabólica, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Na pesquisa realizada, diversos estudos estabeleceram uma forte relação entre o défice de vitamina D e o metabolismo lipídico, resistência à insulina, hipertensão, insuficiência cardíaca e aterosclerose. No entanto, estes resultados são ainda muito discutíveis e controversos. Grandes ensaios clínicos randomizados, com diferentes doses de suplementação de vitamina D, são necessários para estabelecer as relações de causa-efeito e tirar conclusões acerca de um possível fator de risco. Antes disso, neste momento é possível concluir que a manutenção de níveis adequados de vitamina D, em particular na população idosa, é essencial, constituindo um aspeto importante e vantajoso sob importantes problemas de saúde pública. A população e comunidade médica envolvida devem esforçar-se para tal.

Palavras-chave: Vitamina D, Idoso, Síndrome Metabólica, Diabetes Mellitus, Doença Cardiovascular

ABSTRACT

Traditionally, the role of vitamin D has been linked to bone metabolism but with the discovery of the vitamin D receptor (VDR) in different cell types, new links between it and other conditions have been studied, especially as pertaining to cardiometabolic risk. Through a literature review of the last 10 years, this article aimed to understand and characterize the association between low levels of vitamin D and health conditions associated with aging, such as metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease. In the research setting, several studies have established a strong relationship between vitamin D deficiency and lipid metabolism, insulin resistance, hypertension, heart failure and atherosclerosis. However, these results are still disputable and controversial. Large randomized clinical trials with different doses of vitamin D supplementation are needed to establish cause-effect relationships and draw conclusions about whether its deficiency is valid as a risk factor. Nevertheless, it is currently possible to conclude that maintaining adequate levels of vitamin D, particularly in the elderly population, is essential in order to promote and maintain health, and can be an advantageous tool when dealing with important public health issues. It is goal that the medical community, together with the general population should strive to achieve.

Keywords: Vitamin D, Elderly, Metabolic Syndrome, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25 (OH) 2D – 1,25 dihidroxivitamina D

25 (OH) D – 25-hidroxivitamina D

ARA – Antagonista do recetor da angiotensina II

AVC – Acidente vascular cerebral

BNP – Péptido natriurético tipo B

DCV – Doença cardiovascular

DM – Diabetes Mellitus

DMO – Densidade mineral óssea

DP – Desvio padrão

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL - High-density lipoprotein cholesterol

HR – Hazard ratio

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IC 95 % – Intervalo de confiança de 95%

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IMC – Índice de Massa Corporal

NT-proBNP – Porção N-terminal do péptido natriurético tipo B

NYHA – New York Heart Association (classificação funcional - insuficiência cardíaca)

OR – Odds ratio

PTH – Paratormona/ Hormona paratiróide

SM – Síndrome Metabólica

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG – Taxa de filtração glomerular

UI – Unidades internacionais

UVB – Radiação ultravioleta B

VDR – Recetores de vitamina D

INTRODUÇÃO

A vitamina D, também conhecida por calciferol, existe em duas formas principais: a vitamina D2 (ergocalciferol, de origem vegetal) e vitamina D3 (colecalfiferol, que pode ser sintetizado na pele através da irradiação ultravioleta - fonte principal - ou ingerido através da dieta – fonte secundária). Ambas são biologicamente inertes, sendo convertidas para a sua forma ativa através de duas reações de hidroxilação enzimática: primeiro no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], pela 25-hidroxilase, e em segundo lugar no rim, mediada pela 1 α -hidroxilase, produzindo a 1,25-dihidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D] ou calcitriol, a forma biologicamente ativa da vitamina D. [1]

O valor sérico de 25 (OH) D é o melhor indicador do *status* de vitamina D ao refletir a vitamina obtida a partir da dieta alimentar e da exposição à luz solar, bem como a sua conversão a partir dos depósitos adiposos no fígado. O valor limiar e até a terminologia utilizada para descrever o déficit de vitamina D são questionáveis. Para além disso, a diversidade de métodos laboratoriais e a inexistência de valores de referência globalmente aceites, tornam ainda mais difícil esta classificação. [2] Apesar da controvérsia, com base nas recomendações da *Endocrine Society*, déficit de vitamina D é definido como 25 (OH) D \leq 20 ng/ml, e insuficiência é reconhecida com valores de 21-29 ng/ml. [1]

Há uma crescente preocupação sobre a carência desta vitamina, constituindo um problema universal, que muitas vezes não é reconhecido e devidamente tratado, especialmente na população idosa. [1,3] Na Europa, 36% dos homens idosos e 47% das mulheres idosas têm uma deficiência grave de vitamina D (\leq 12 ng/ml) e a prevalência mundial, na população idosa, estima-se que seja de 50%, sublinhando a sua importância como problema de saúde pública. [4, 11]

A síntese cutânea da “vitamina do sol” é alvo de um grande número de limitações, como a pigmentação da pele, latitude, estação do ano, idade, vestuário, estilo de vida, utilização de

protetor solar e condições meteorológicas locais. Os valores séricos de vitamina D podem ainda variar de acordo com fatores hormonais, genéticos e nutricionais. Como exemplo, o Índice de Massa Corporal (IMC) relaciona-se indiretamente com os níveis de vitamina D, que são menores em obesos. Esta diferença pode ser, em parte, explicada pela redução da atividade física e exposição solar em obesos. [2]

Para além dos seus efeitos, há muito conhecidos, no metabolismo fosfocálcico, outras funções têm sido atribuídas à vitamina D. Este facto é explicado à luz da existência de recetores de vitamina D e de enzimas necessárias à sua conversão numa grande diversidade de tipos celulares, que regulam a transcrição de várias centenas de genes, atuando de uma forma complexa e harmoniosa em vários sistemas metabólicos. [2] Este efeito pleiotrópico e biologicamente minucioso poderá estar na origem do desenvolvimento de várias doenças relacionadas com o défice de vitamina D. [5] Vários estudos têm demonstrado que a deficiência de vitamina D está associada a um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, neoplasias, demências, doenças autoimunes e infecciosas.

À luz do facto de bilhões de pessoas apresentarem níveis de vitamina D numa gama que vai desde insuficiência até défice manifesto, esta temática tornou-se objeto de investigação nos últimos anos. [6]

Este trabalho tem como objetivo, através de uma revisão da literatura, compreender e caracterizar a associação entre a carência de vitamina D e a sua relevância com a síndrome metabólica, com particular foco no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus, no doente idoso.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi efetuada através da *Pubmed*, de acordo com a seguinte estratégia PICO: População: Idosos \geq 60 anos; Intervenção: Vitamina D; Comparador: qualquer; *Outcome*: Doença Cardiovascular, Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólica. Esta foi posteriormente complementada por técnicas de pesquisa manual sempre que se justificou.

Foram incluídos apenas estudos em humanos, utilizando ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos prospetivos, revisões sistemáticas, metanálises, entre outros, em língua inglesa/portuguesa, publicados entre Novembro de 2005 e Setembro de 2015. Da listagem obtida foram selecionados artigos, numa primeira fase, tendo em atenção o conteúdo científico do resumo. Numa segunda fase, os artigos foram selecionados após a leitura detalhada de cada um.

RESULTADOS

Dos 117 artigos identificados por pesquisa na *Pubmed*, 58 foram selecionados após a leitura do resumo (20 foram excluídos pela faixa etária da população e 39 foram excluídos por não avaliarem o *outcome* em estudo). Na segunda fase foram selecionados, após a leitura detalhada, 34 artigos. Foram também incluídos 6 artigos de revisão sistemática, de pesquisa manual.

Síndrome Metabólica e Vitamina D: qual a relação?

Síndrome Metabólica (SM) é definida como um conjunto de fatores de risco para doenças cardiometabólicas, mais concretamente, doença cardiovascular (DCV) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). São várias as definições comumente usadas para definir SM, e embora existam algumas diferenças, no geral, todas concordam com os seguintes critérios para o diagnóstico: obesidade central, dislipidemia (elevação dos níveis de triglicérides e redução dos níveis de colesterol HDL), hipertensão arterial e hiperglicemia. [7] A sua prevalência varia de acordo com o sexo, a idade, a raça e a definição utilizada. [40]

A relação entre os níveis séricos de vitamina D e síndrome metabólica tornou-se um assunto fundamentado e desafiante devido ao aumento do número de estudos publicados que apresentavam provas de evidência, mas também de controvérsia. [4]

Recentemente, em 2015, foi publicado um estudo, incorporado no Rotterdam Study, com o objetivo de avaliar a associação entre os níveis de vitamina D e o risco de síndrome metabólica, na população idosa, assim como a relação entre esta vitamina e cada um dos componentes da síndrome metabólica. Foi utilizada uma amostra de 3240 pessoas (média de idades: 71,2 anos), que não tinham DM2 no início do estudo. O cut-off da vitamina D foi categorizado em “deficiente” para valores de 25 (OH) D \leq 20 ng/ml e “insuficiente” para valores de 21-29 ng/ml. A definição de síndrome metabólica adotada pelo estudo considera que

um indivíduo tem síndrome metabólica se pelo menos 3 das 5 condições estiverem presentes: (1) perímetro abdominal ≥ 102 cm em homens e perímetro abdominal ≥ 88 cm em mulheres; (2) triglicérides ≥ 150 mg/dl ou tratamento farmacológico para hipertrigliceridemia; (3) colesterol HDL ≤ 38 mg/dl em homens e colesterol HDL ≤ 50 mg/dl em mulheres ou tratamento farmacológico para esta condição; (4) pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento anti-hipertensivo; (5) glicose ≥ 100 mg/dl. O primeiro resultado que os autores nos apresentam é de que apenas 16% dos participantes tinham níveis séricos adequados de 25 (OH) D (≥ 30 ng/ml); 27% tinham níveis insuficientes (21-29 ng/ml) e 56% tinham déficit de vitamina D (≤ 20 ng/ml). O estudo demonstrou que o aumento de cada 4 ng/ml de 25 (OH) D estava, significativamente, associado a uma menor prevalência de SM. Por conseguinte, as categorias relativas a níveis adequados e insuficientes da vitamina associavam-se a uma menor prevalência de SM quando comparadas com o grupo de níveis deficitários. Esta relação inversa entre os níveis de 25 (OH) D e a prevalência de síndrome metabólica ficou também demonstrada, em particular, com o predomínio de níveis séricos de triglicérides elevados (OR = 0,69; 95% CI: 0,54-0,88), níveis séricos de colesterol HDL diminuídos (OR = 0,67; 95% CI: 0,52-0,86), níveis séricos de glicose elevados (OR = 0,80; 95% CI: 0,65-0,99) e perímetro abdominal elevado (OR = 0,66; 95% CI: 0,53-0,83). Desta forma, o estudo indicou existir uma associação entre o *status* de vitamina D e a dislipidemia, hiperglicemia e obesidade abdominal. Não se verificou uma associação, com significado, entre os níveis séricos de 25 (OH) D e tensão arterial. Para além disso, o estudo reconheceu uma ligação particular entre o aumento do perímetro abdominal e os níveis reduzidos desta vitamina, independentemente dos outros componentes avaliados. [7]

Comparativamente com este estudo, identificam-se dois estudos que também relatam a associação entre os níveis de vitamina D e síndrome metabólica, num espectro de idades mais avançado: Longitudinal Ageing Study Amsterdam (LASA) e o Rancho Bernardo Study. [7]

Os dados do primeiro foram recolhidos a partir do estudo LASA, um estudo de coorte acerca dos preditores e consequências das mudanças na autonomia e bem-estar da população idosa na Holanda (> 99% dos indivíduos de raça caucasiana). Foi utilizada uma amostra de 1286 indivíduos (≥ 65 anos), em que o valor sérico de 25 (OH) D de 20 ng/ml é estabelecido como o ponto de corte usado para a insuficiência de vitamina D na Holanda. A definição de síndrome metabólica preconizada pelo estudo sobrepõe-se, em grande parte, à do estudo anterior, exceto: pressão arterial $\geq 160/90$ mmHg (aumento do cut-off, por se tratar de uma população idosa) ou medicação anti-hipertensiva; frutossamina $\geq 0,247$ mmol/l (correspondente a ≈ 110 mg/dl de glicose em jejum) ou medicação antidiabética. A frutossamina foi utilizada em lugar da glicose porque não foi requerido um estado de jejum quando as amostras de sangue foram obtidas e é pouco afetada pela ingestão alimentar. Este estudo, publicado em 2011, demonstrou que 47,8% dos participantes tinha níveis insuficientes de vitamina D e 37% apresentavam síndrome metabólica. A análise revelou, após o ajuste de variáveis, uma associação significativa entre valores séricos de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml (OR = 1,32; 95% CI: 1,02-1,71) e uma maior prevalência de síndrome metabólica, independentemente dos níveis séricos de paratormona (PTH) (OR = 1,29; 95% CI: 1,00-1,68). Para além disso, através do modelo de regressão de spline, após análise multivariada, foi possível perceber, pela observação do gráfico obtido, que o risco de síndrome metabólica aumentava para o dobro quando os níveis de 25 (OH) D diminuíam de 30 para 10 ng/ml. Isto sugere que o valor de 30 ng/ml poderá conferir uma melhor proteção contra a síndrome metabólica, em vez de um nível de 20 ng/ml, que é o ponto de corte, atualmente, usado nos Países Baixos. Tal como no Rotterdam Study, o estudo LASA também encontrou uma associação importante com os níveis de colesterol HDL e perímetro abdominal, mesmo após o ajuste das variáveis (OR = 1,37; 95% CI: 1,06-1,77). [8] Neste estudo, a frutossamina foi utilizada ao invés da glicose. Esse facto poderia explicar por que razão não foi encontrada uma associação significativa deste parâmetro

do estudo, dada esta componente glicose/frutosamina. Por outro lado, por se tratar de uma população maioritariamente caucasiana, os resultados não podem ser extrapolados para outras raças. No entanto, este estudo, ao utilizar uma grande amostra de base populacional, com número similar de homens e mulheres, constitui um grupo representativo da população holandesa. [8]

Por outro lado, no segundo estudo, através de uma amostra do Rancho Bernardo Study (média de idades > 75 anos) não foi encontrada nenhuma associação significativa entre os níveis séricos de 25 (OH) D e síndrome metabólica, mas foi descoberta uma associação significativa entre os níveis séricos de 25 (OH) D e glicose, embora esta conclusão apenas se tenha verificado em homens. Os autores do estudo admitem que estes resultados poderão ser explicados pela concentração sérica de 25 (OH) D relativamente elevada na população em estudo, uma vez que para tal, pode ter contribuído o facto de este ter sido realizado na Califórnia, onde a alta exposição à radiação UV-B levará a concentrações de vitamina D muito mais elevadas do que a média da concentração encontrada na população idosa dos Estados Unidos da América. [7]

Em 2012, também foi publicado um estudo com o propósito de investigar a associação entre os níveis de vitamina D e os marcadores de síndrome metabólica, neste caso, numa população oriental. O estudo foi mais longe e procurou também essa relação com os níveis de resistência à insulina. Foi recolhida uma amostra (Korean Elderly Environmental Panel - KEEP), de 301 indivíduos (> 60 anos) residentes em Seoul, Coreia do Sul, tendo-se procedido à determinação sérica dos vários componentes avaliados em 3 ocasiões. Os critérios utilizados para a definição de SM incluíram: (1) triglicédeos ≥ 150 mg/dl; (2) colesterol HDL ≤ 40 mg/dl para homens e colesterol HDL ≤ 50 mg/dl para mulheres; (3) pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou medicação anti-hipertensiva; (4) glicose em jejum ≥ 100 mg/dl ou diagnóstico prévio de DM2 ou medicação antidiabética; (5) IMC ≥ 23 kg/m² (cut-off para populações asiáticas), como alternativa, por falta de dados para o perímetro abdominal. O estudo demonstrou que 76,6%

das pessoas apresentavam níveis deficientes de vitamina D (<20 ng/ml) e 16,9% níveis insuficientes (<30 ng/ml). A associação inversa entre os níveis séricos de 25 (OH) D e a resistência à insulina (modelo HOMA-IR) ($p = 0,004$), triglicédeos ($p = 0,023$) e pressão arterial (pressão arterial sistólica: $p = 0,002$; pressão arterial diastólica: $p < 0,001$) foi encontrada, de forma estatisticamente significativa. Neste estudo, foi ainda observado uma associação entre a deficiência de vitamina D e o aumento do risco de hipertrigliceridemia (OR = 1,73; 95% IC: 1,13-2,66). Os autores utilizaram a ferramenta do IMC em vez do perímetro abdominal. É certo que as medições do perímetro abdominal em idosos podem ser menos precisas, no entanto, o IMC é menos representativo da obesidade central do que o perímetro abdominal, constituindo este facto uma limitação particular deste estudo. [4]

O aumento da diabetes e das doenças cardiovasculares nos indivíduos com síndrome metabólica é incontroverso [40], daí que a interligação entre estas entidades seja um tema pertinente para que cada vez mais estudos procurem um potencial papel da vitamina D neste triângulo clínico.

Papel da vitamina D na suscetibilidade à Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus (DM) é a quarta principal causa de morte nos países industrializados e leva a uma extraordinária sobrecarga sobre os sistemas de saúde pública. Mais de 40% dos casos diagnosticados são pessoas com mais de 65 anos. [10]

Com uma prevalência igualmente elevada e considerado um problema de saúde pública nos dias de hoje, temos, como já foi referido, o défice de vitamina D. Esta concordância no que toca aos números não explica, unicamente, a relação entre estas duas condições, mas existem outros fatores que podem ajudar a explicá-la. A crescente consciência dos efeitos pleiotrópicos da vitamina D gerou diversos caminhos de investigação, nomeadamente na diabetes. A existência de recetores de vitamina D (VDR) nas células β pancreáticas e a sua possível

implicação no funcionamento destas células sugeriu a existência de razões biologicamente plausíveis para o papel que a vitamina D pode desempenhar na etiologia desta doença. [11]

Há um interesse crescente na deficiência de vitamina D como um fator de risco modificável para a diabetes mellitus e, como tal, têm vindo a ser realizados diversos estudos nesta área, nomeadamente, quanto ao tipo de relação que poderá existir entre esta vitamina e a secreção/sensibilidade de insulina. Para além disso, se a suplementação de vitamina D patenteasse prevenir ou retardar o curso da diabetes, seria uma estratégia de saúde pública custo-eficaz com um potencial de impacto muito alto. [12]

Em 2015, foi publicado um estudo com o objetivo de avaliar a associação entre a insuficiência de vitamina D (25 (OH) D <20 ng/ml) e a hemoglobina A1c anormal ($\geq 6.5\%$) num grupo de pessoas idosas, residentes na comunidade, nos Estados Unidos, pretendendo determinar se essa relação estaria relacionada com o diagnóstico de diabetes ou influenciada pela raça. Os participantes estavam inscritos no Health, Aging, and Body Composition Study (Heath ABC), um estudo longitudinal, e foi utilizada uma amostra aleatória de 2193 pessoas (52% mulheres; 37% negros), entre os 70-79 anos, tendo sido recolhidos dados para o estudo em entrevistas e visitas clínicas. No estudo, diversas variáveis, durante as entrevistas, foram tidas em conta: idade, sexo, dados demográficos, raça, exercício (caminhar), diabetes (se diagnóstico médico e/ou se medicação antidiabética e/ou se a glicémia em jejum ≥ 126 mg/dl), IMC (obesidade: > 30 kg/m²; excesso de peso: 25-30 kg/m²; normal: <25 kg/m²), suplementação de vitamina D ou multivitaminas nas últimas 2 semanas, estação do ano em que amostras de sangue foram recolhidas. As amostras utilizadas no início da investigação foram utilizadas para avaliar os níveis séricos de 25 (OH) D e PTH, ao passo que as amostras recolhidas 2 anos depois foram utilizadas para dosear o valor de HbA1c. [13] Dos indivíduos participantes, 30,3% e 19,5% tinham insuficiência de vitamina D e diabetes, respetivamente. Em comparação com a raça negra, menos pessoas de raça branca tinham insuficiência de vitamina D e diabetes no ano

do início do estudo, e ainda apresentavam níveis de PTH inferiores (valores de $p < 0.001$). Dois anos depois, havia uma sobreposição considerável entre aqueles com HbA1c anormal e participantes com diabetes (13,7% dos participantes apresentavam níveis de HbA1c anormais, sendo que destes, aproximadamente, 92,7% tinham diabetes). Dos 477 participantes com diabetes, 58,5% tinham HbA1c anormal, refletindo ainda assim o bom controle glicêmico em quase metade dos participantes diabéticos. Após uma análise ajustada ao sexo, idade e localização geográfica, os participantes com insuficiência de vitamina D estavam mais associados a níveis de HbA1c anormais do que participantes sem insuficiência de vitamina D (OR = 2,50; IC 95%: 1,94-3,21). Esta relação permaneceu quando a raça e outras potenciais variáveis de confundimento foram incluídos no modelo (OR = 1,56; IC 95%: 1,03-2,37). A raça negra também demonstrou maior propensão para ter níveis de HbA1c anormais em comparação com a raça caucasiana (OR = 2,55; IC 95%: 1,72-3,79), no entanto a relação entre a insuficiência de vitamina D e níveis anormais de HbA1c não diferiu de acordo com a raça. Numa fase seguinte do estudo, após limitar a amostra para os 1765 participantes que não tinham diabetes no início do estudo, a insuficiência de vitamina D continuou a estar associada, 2 anos depois, a um aumento da probabilidade de ter níveis anormais de HbA1c, mesmo após o ajuste para o sexo, idade, e localização geográfica (OR = 2,59; IC 95%: 1,36-4,92), a qual permaneceu após análise multivariada (OR = 2,33; IC 95%: 1,00-5,40). Uma das questões que é levantada pelo próprio estudo diz respeito ao ponto de corte para a HbA1c, uma vez que é objeto de debate se este deveria ou não diferir entre negros e brancos. Para além disso, não foi determinado o valor sérico de HbA1c no início do estudo, não sendo possível confirmar se os participantes já teriam níveis anormais quando a concentração de 25 (OH) D foi avaliada. Nesse sentido, não foi possível perceber a relação temporal entre a insuficiência de vitamina D e os níveis de HbA1c anormais. [13]

O primeiro estudo a avaliar a relação entre os níveis de 1,25 (OH) 2D e a diabetes mellitus, em idosos, foi publicado em 2014. Este estudo transversal avaliou as associações entre os níveis séricos de 25 (OH) D e 1,25 (OH) 2D e a diabetes mellitus, em 1511 homens (≥ 70 anos), selecionados a partir do The Concord Health and Ageing in Men Project – CHAMP. O CHAMP é um estudo de coorte, focado nas condições de saúde em homens australianos, residentes na comunidade, numa região urbana perto de Sidney. A recolha de dados foi feita através de um questionário que os participantes responderam em casa e de uma visita clínica que consistiu em determinar medidas físicas de desempenho, medidas biológicas, inventário de medicamentos e testes neuropsicológicos (todos os participantes foram rastreados para a disfunção cognitiva). Como tal, foram consideradas variáveis como o nível socioeconómico, hábitos tabágicos, exposição solar, atividade física, IMC (baixo peso $< 20,0 \text{ kg/m}^2$, peso normal $20,0\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$, com excesso de peso $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$, ou obeso $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$), perímetro abdominal, suplementação com vitamina D, score de comorbilidades (ex: osteoporose, hipertensão arterial, cancro...) e estação do ano em que amostras de sangue eram recolhidas. Estas amostras eram utilizadas para determinar os níveis séricos de 25 (OH) D, 1,25 (OH) 2D, glicémia em jejum, PTH e creatinina. Os indivíduos foram considerados como tendo DM perante um diagnóstico médico, glicémia em jejum $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ou tratados com medicação para a hiperglicemia. [11]

Na análise univariada, os níveis séricos de 25 (OH) D inferiores a $52,9 \text{ nmol/l}$ ($\approx 20,83 \text{ ng/ml}$) foram, significativamente, associados com a DM, permanecendo esta associação como estatisticamente significativa na análise multivariada. Homens com níveis de 1,25 (OH) 2D nos dois quartis mais baixos ($< 96,9 \text{ pmol/l} \approx 36,92 \text{ pg/ml}$) demonstraram ter maior probabilidade de apresentar diabetes quando comparados com aqueles no quartil mais alto ($\geq 146 \text{ pmol/l} \approx 56,15 \text{ pg/ml}$ - categoria de referência), permanecendo estatisticamente significativa após o ajuste. Assim, o estudo evidenciou que os níveis séricos de 25 (OH) D e 1,25 (OH) 2D se

encontram significativamente associados com a diabetes mellitus, mesmo após o ajuste para possíveis fatores de confundimento e co-variáveis com relevância clínica. [11]

Já em 2011, foi publicado um estudo transversal com o objetivo de investigar a associação entre os níveis de vitamina D e a hiperglicemia, bem como os possíveis fatores que poderiam afetar esta associação. Foi utilizada uma amostra (n =2038) de pessoas com mais de 65 anos, residentes na comunidade, a partir de um estudo realizado em Inglaterra (Health Survey for England). Todos os participantes, com ou sem diabetes mellitus, foram incluídos no estudo. Procedeu-se à determinação, em duas visitas, dos níveis séricos de 25 (OH) D, hemoglobina glicada (HbA1c), e foram colhidas variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Consideraram-se definições de níveis reduzidos de vitamina D em diferentes categorias (<10 ng/ml, 10-19 ng/ml, 20-29 ng/ml) e o limite de HbA1c $\geq 6,5\%$ como indicador de hiperglicemia. A hiperglicemia foi, independentemente, associada com níveis de 25 (OH) D <10 ng/ml (OR = 2,30; 95% IC: 1,20-4,42) e níveis de 25 (OH) D entre 10-19 ng/ml (OR = 2,09; IC 95%: 1,22 -3,58), mas não para níveis entre 20-29 ng/ml (OR = 1,49; IC 95%: 0,85-2,62). Houve reduções marcadas na força de associação para níveis inferiores a 10 ng/ml e entre 10-19 ng/ml, após o ajuste para o IMC, estado geral de saúde, e doença de longa data limitante. Foi também realizado um modelo linear para testar a associação de dose-resposta entre os níveis de 25 (OH) D e HbA1c, a qual foi significativa (B = - 2,56; 95% IC: - 3,79 a - 1,32). [16]

Apesar dos vários estudos realizados, o papel da vitamina D na resistência à insulina e na sua secreção permanece obscura e com resultados contraditórios, muitas vezes não identificando uma interdependência entre a carência de vitamina D e a patologia da diabetes.

Um dos estudos, publicado em 2014, pretendia examinar a relação entre a concentração de 25 (OH) D e a incidência da diabetes, em mulheres (≥ 65 anos), residentes na comunidade. O estudo foi desenhado a partir do estudo de coorte prospetivo – Study of Osteoporotic Fractures -, que se realizou em 4 regiões dos Estados Unidos, entre 1986 e 1988. A concentração

sérica de 25-hidroxivitamina D foi avaliada numa visita médica, entre 1992-1994, 6 anos depois do Study of Osteoporotic Fractures, assim como o IMC e outros fatores associados com a vitamina D e/ou diabetes. O *status* da diabetes foi determinado em cada visita subsequente (6, 8, 10, 16 e 20 anos seguintes) por diagnóstico médico e uso de medicamentos. Somente aqueles sem diabetes, no ano de ponto de partida do estudo, foram incluídos na presente análise (n = 5463), de forma a avaliar a incidência do número de casos de diabetes, de forma prospetiva. Foram solicitadas informações aos participantes acerca do estado de saúde (história de hipertensão, doença renal, doença hepática, entre outros), hábitos tabágicos e alcoólicos, atividade física, medicação (uso de estatinas) e suplementos. A estação do ano em que as amostras de sangue foram recolhidas foi tida em conta. Os níveis 25 (OH) D foram organizados em categorias clinicamente relevantes (<20, 20-29 e \geq 30 ng/ml). Entre todas as participantes, a concentração média de vitamina D \pm DP foi de 23,0 \pm 10,9 ng/ml, sendo que 38% dos participantes tinham uma concentração de 25 (OH) D <20ng/ml, 39% tinham uma concentração de 20-29 ng/ml, e 22% tinham uma concentração \geq 30 ng/ml. Durante uma média \pm DP de follow-up de 8,6 \pm 4,4 anos, 6% das mulheres desenvolveram diabetes. Foi possível perceber que cada aumento do desvio padrão na concentração de 25 (OH) D foi associado a um menor risco (13%) de incidência de diabetes (HR=0,87; 95% CI: 0,76-0,99), após o ajuste para idade e local de avaliação. No entanto, com a adição da variável IMC o efeito estimado da concentração de vitamina D no risco de diabetes foi substancialmente menor (HR=0,97; 95% CI: 0,86-1,11). Do mesmo modo, a concentração de vitamina D no quartil mais alto foi associada com um risco inferior de 29% na incidência da diabetes em comparação com o quartil mais baixo (HR=0,71; 95% CI: 0,51- 0,97), após o ajuste para a idade e local de avaliação, mas esse efeito foi, mais uma vez, atenuado após o ajuste para o IMC (HR=0,92; 95% CI: 0,66-1,27). Como tal, este estudo, concluiu que a concentração de 25 hidroxivitamina D não se encontra associada com o risco de desenvolver diabetes. No entanto, ao ter sido realizado em

mulheres brancas limita a generalização dos achados a outros grupos raciais e homens. Para além disso, não foi determinado o nível de glicose no sangue em jejum ou outros índices do metabolismo da glicose, por isso não se poderá avaliar se aqueles com maior concentração de vitamina D seriam menos propensos a experimentar um agravamento do estado glicémico. [12]

Um outro estudo prospetivo (Progetto Veneto Anziani Study - PRO.V.A.), italiano, de base populacional, incluindo 2227 idosos (≥ 65 anos), com um follow up de 4,4 anos ($\pm 1,2$ anos), analisou a associação entre os níveis de vitamina D e a diabetes. Foram recolhidas variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Desta foram obtidos os valores séricos de glicose em jejum, HbA1c, PTH, creatinina e ficha lipídica. A incidência e prevalência de diabetes foram definidas com valores séricos de glicose em jejum ≥ 126 mg/dl. Os indivíduos também eram considerados diabéticos se: HbA1c $\geq 6,5\%$, uso de medicamentos hipoglicemiantes ou uma glicémia pós-carga (2h) ≥ 200 mg/dl. Os valores séricos de 25 (OH) D foram categorizados em ≤ 10 ng/ml; 11-20 ng/ml; 21-30 ng/ml; ≥ 30 ng/ml. À *baseline*, cerca de 1/3 dos participantes tinha níveis de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml, no entanto mais de metade tinha níveis superiores a 30 ng/ml, embora o uso de suplementação de vitamina D na amostra seja extremamente baixo (1,2% no início e 2,6% no follow-up). Os participantes com níveis de 25 (OH) D abaixo de 10 ng/ml tinham, significativamente, níveis mais baixos de glicose em jejum do que aqueles com valores de 25 (OH) D mais altos ($p < 0,002$). Não surgiram diferenças significativas para a HbA1c. Depois de um período de 4,4 anos, 291 pacientes tornaram-se diabéticos (173 mulheres e 118 homens), com uma incidência de 28 eventos por cada 1000 pessoas/ano. A incidência de diabetes foi tendencialmente mais elevada no grupo com níveis de 25 (OH) D entre 10-20 ng/ml, ainda que sem significado estatístico. Os níveis médios relativamente elevados de vitamina D na população analisada poderão dever-se ao facto dos participantes terem como proveniência uma área rural do Véneto (Itália), onde a jardinagem é uma área profissional comum. [10]

De forma a examinar as relações transversais e longitudinais entre as concentrações de 25-hidroxivitamina D e os índices de resistência à insulina e secreção, foi publicado um estudo em 2013, realizado em idosos (≥ 65 anos) residentes na comunidade. Do total de 2134 participantes (Cardiovascular Health Study), que não apresentavam doenças cardiovasculares, foram determinados os níveis séricos de 25 (OH) D (≥ 30 , 15-29 e ≤ 15 ng/ml), glicose e insulina em jejum, em amostras coletadas em 1992-1993 (*baseline* do estudo). A resistência à insulina e secreção foram avaliadas, quatro anos depois (1996-1997), utilizando o “Homeostasis Model Assessment” (HOMA-IR: resistência; HOMA- β : secreção) e foi utilizado entre 1469 participantes que apresentavam os valores necessários para o uso desta ferramenta de estudo, quatro anos depois. Na análise em corte transversal, cada aumento de 10 ng/ml na concentração de 25 (OH) D encontrava-se associado a um menor valor de HOMA-IR (IC 95%: -0,17, -0,02; $p = 0,01$). A associação entre a vitamina D e resistência à insulina não diferiu, significativamente, pela raça ou pelo estado de saúde. Após o ajuste dos modelos utilizados, as concentrações de 25 (OH) D não demonstraram uma associação com a secreção de insulina, determinado por HOMA- β , em análise quer transversal quer longitudinal. O estudo permitiu concluir que concentrações superiores de 25 (OH) D circulantes não estão significativamente associadas com a secreção de insulina, mas estão associadas a uma menor resistência à insulina em análises transversais, mas não em cortes longitudinais. [15]

Já em 2010, um grupo de investigadores da Universidade de Medicina da Indonésia, dado o aumento do número de idosos, o aumento da diabetes mellitus e a elevada prevalência de deficiência de vitamina D no país, mostrou interesse em estudar esta possível correlação. O objetivo do estudo passou por encontrar a prevalência de vitamina D, os fatores implicados, bem como a associação entre a carência de vitamina D e a Diabetes Mellitus tipo 2, na população idosa (> 60 anos). Trata-se de um estudo transversal, realizado em regime de ambulatório, com uma amostra de 78 pessoas, incluindo pessoas com e sem diabetes mellitus

tipo 2. Foram excluídos pacientes com complicações agudas da DM2, patologia maligna e/ou tratamento com citostáticos e esteróides, deterioração hepática grave, distúrbios da função renal (TFG <30 ml/min) e hipocalcemia (cálcio sérico <8,4 mg/dl). Foram identificadas e integradas no estudo variáveis como: sexo, idade, IMC, frequência de atividades ao ar livre, utilização de proteção solar (chapéu, véu, cremes protetores solares) e suplementação de vitamina D. Dos 78 indivíduos, 40 faziam parte do grupo com DM e 38 do grupo sem DM. Com um cut-off <20 ng/ml, a prevalência de deficiência de vitamina D foi de 78,2%. Essa prevalência, estatisticamente significativa, foi maior em mulheres (no entanto, a maioria dos indivíduos eram mulheres), obesos (IMC > 25 kg/m²) e utilizadores de proteção solar. Não foi observada nenhuma associação entre o déficit de vitamina D e a diabetes mellitus tipo 2 (OR= 0,6; 95% CI: 0,2-2,3; p = 0,456). Contudo, o tamanho reduzido da amostra e a ausência de um cut-off para definir a deficiência de vitamina D na Indonésia, bem como a existência de polimorfismos nos VDRs entre a população indonésia e outras populações são limitações deste estudo em particular. [14]

Na sequência do ensaio randomizado RECORD (1999-2002), que utilizou vitamina D3 oral (800 UI) e/ou suplementos de cálcio (1000 mg) ou placebo para testar a prevenção secundária de fraturas osteoporóticas, em pessoas com mais de 70 anos (n = 5292), surgiu um estudo, publicado em 2009, que pretendia perceber se essa suplementação de vitamina D (com ou sem cálcio) estaria associada com uma redução na incidência da diabetes ou com o início da toma de antidiabéticos orais/insulina. O estudo permitiu concluir que uma dose diária de 800 UI de vitamina D3 e 1000 mg de cálcio, em idosos com alto risco de nova fratura osteoporótica, não se associou a um efeito protetor contra o desenvolvimento de diabetes tipo 2 ou uso de medicação. [17]

Doença Cardiovascular: déficit de vitamina D, um novo fator de risco?

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem, nos dias de hoje, a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo. Apesar de já estar provada a importância dos fatores de risco tradicionais, sabe-se que eles podem não explicar integralmente o desenvolvimento de DCV, o que potencializou a pesquisa por novos fatores de risco. Tendo em conta o número crescente de evidências em estudos publicados, nos últimos anos, está em cima da mesa a hipótese de que a carência de vitamina D pode estar associada a um risco aumentado de doença cardiovascular. [18] É sabido que os receptores de vitamina D (VDR) estão presentes em variados tipos de células, incluindo os próprios cardiomiócitos, células musculares lisas vasculares e células endoteliais. Nesse sentido, equaciona-se que, direta ou indiretamente, a vitamina D possa ter influência em diferentes mecanismos fisiológicos, como a regulação de citocinas, a inflamação, o sistema renina-angiotensina, o crescimento e proliferação celular, o *stress* oxidativo, o que poderá explicar a ligação entre o seu déficit e condições cardíacas, como a hipertensão, doença coronária, insuficiência cardíaca, hipertrofia do ventrículo esquerdo, entre outras. [1,3,18]

Em 2011, foi publicado um estudo, conduzido nos Estados Unidos, que avaliou a associação entre as concentrações de 25-hidroxivitamina D e PTH, separadamente e em combinação, com a incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade durante 14 anos de follow-up. Partindo do Cardiovascular Health Study, foram elegíveis 2312 participantes, sem doença cardiovascular no início do estudo. Os *outcomes* do estudo correspondiam aos casos de enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte cardiovascular, e todas as causas de mortalidade. Dos participantes, 16,6% tinham concentrações de 25 (OH) D <15 ng/ml e 25% tinham concentrações de PTH no soro ≥ 65 pg/ml. Após o período de follow-up, 1226 das mortes relacionaram-se com causas cardiovasculares, 504 casos de insuficiência cardíaca e 299 casos de enfarte do miocárdio. Após o ajuste de co-variáveis, foi possível perceber que cada

redução de 10 ng/ml de 25 (OH) D estava associada a um risco relativo maior de 9% (95% CI 2% a 17% maior) de mortalidade e um risco maior de 25% (95% CI 8% a 44% maior) para enfarte do miocárdio. As concentrações de vitamina D <15 ng/ml foram associadas com um risco maior de 29% de mortalidade. As concentrações séricas de PTH \geq 65 pg/ml foram associados com um maior risco (30%) de insuficiência cardíaca. No entanto, a combinação do déficit de 25 (OH) D e excesso de PTH não foi, estatisticamente, associada a um maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade. Assim, segundo os autores, a deficiência de vitamina D estará mais associada ao enfarto do miocárdio e mortalidade, ao passo que o excesso de PTH mais associada com a insuficiência cardíaca, reforçando a hipótese de que a vitamina D e a paratormona poderão influenciar o risco cardiovascular através de direções distintas. [19]

○ **Vitamina D e Hipertensão**

Vários autores têm vindo a estabelecer a ponte entre os baixos níveis de vitamina D e o aumento da prevalência de hipertensão, tentando perceber qual o seu papel na regulação da pressão sanguínea.

Num estudo de 2010, com base num estudo transversal, epidemiológico, concebido para avaliar a prevalência de hipovitaminose D em Sabadell (D'AVIS Study), foi recolhida uma amostra representativa de 237 pessoas (\geq 64 anos) com o objetivo de avaliar a associação entre os níveis séricos de 25 (OH) D e a pressão arterial. Foram coligidas variáveis sociodemográficas, fatores de risco cardiovascular, pressão arterial e variáveis laboratoriais (níveis de 25 (OH) D, PTH, creatinina, ureia, cálcio e albumina). A hipertensão foi definida para valores de pressão arterial $>$ 140/90 mmHg ou medicação anti-hipertensiva. A hipovitaminose D foi definida como níveis de 25 (OH) D $<$ 25 ng/ml, tendo em conta que este foi o nível em que a PTH começou a subir de forma a poder ser diagnosticado um hiperparatiroidismo secundário. Do total dos participantes, 86% tinham níveis de vitamina D

<25 ng/ml, 46% estavam sobre tratamento anti-hipertensivo e 32% tinham níveis de PTH > 65 pg/ml (o limite superior da normalidade). Observou-se uma associação inversa entre níveis séricos de 25 (OH) D e a pressão arterial sistólica ($r = -0,153$; $p = 0,018$) e diastólica ($r = -0,152$; $p = 0,019$). Esta associação persistiu após o ajuste de possíveis variáveis de confundimento nas análises multivariadas. [20]

Já um estudo transversal, de 2012, conduzido no Brasil, encontrava também uma associação inversa entre a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D e os níveis médios de pressão arterial sistólica ($p = 0,03$), sendo que essa relação não ficou provada em relação à pressão arterial diastólica ($p = 0,26$). Todos os participantes apresentavam um diagnóstico prévio de hipertensão, fazendo obrigatoriamente uso de terapêutica medicamentosa, mas sem consumo de suplementos que contivessem a vitamina D. [21]

Na Turquia, foi realizado um estudo com 152 participantes (84 hipertensos e 68 normotensos) com idades iguais ou superiores a 65 anos, para avaliar a relação entre a vitamina D, PTH e o risco cardiovascular naquele país. Foram identificados os fatores de risco cardiovascular e o risco total cardiovascular foi classificado como baixo, moderado, alto e muito alto. Os graus de risco cardiovascular e os estágios de pressão arterial foram comparados com os níveis de 25 (OH) D e PTH. Os níveis médios de pressão arterial sistólica e diastólica dos indivíduos com deficiência de vitamina D foram, também neste estudo, significativamente maiores do que aqueles sem deficiência. Por cada redução de 1 ng/ml de vitamina D, houve um aumento de 0.76 mmHg na pressão arterial. A mesma associação foi encontrada relativamente ao hiperparatiroidismo. O risco cardiovascular foi inversamente correlacionado com a vitamina D ($p < 0,001$), mas a correlação com hiperparatiroidismo não atingiu nível estatisticamente significativo ($p=0,055$). [22]

Em 2007, um estudo de transversal (The Longitudinal Aging Study Amsterdam) com homens e mulheres (n=1205; ≥ 65 anos), avaliou uma associação entre os níveis de vitamina D e PTH e a pressão sanguínea. A pressão arterial (mmHg) foi medida após 5 min de descanso, na parte superior do braço esquerdo, com os participantes sentados, usando um monitor de pressão arterial oscilométrico. A hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica > 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica > 90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva. A análise dos resultados foi ajustada para a idade, sexo, região, estação do ano, estilo de vida (atividade física, tabagismo, consumo de álcool), creatinina, IMC e perímetro abdominal. Os participantes com níveis mais baixos de 25 (OH) D eram mais velhos, menos ativos fisicamente, tinham um IMC elevado, e preferencialmente mulheres. Os participantes com níveis elevados de PTH tinham um IMC e um perímetro abdominal maiores. Da amostra recolhida, 79% dos participantes tinham hipertensão arterial. A concentração de 25 (OH) D não mostrou qualquer associação com a pressão arterial diastólica ou sistólica (OR = 0,89; 95% CI: 0,47-1,69 para o mais baixo em relação à categoria mais alta de vitamina D). Contrariamente, os níveis elevados de PTH apresentaram uma maior prevalência de hipertensão arterial (OR = 2,00; 95% CI: 1.31-3.06 para o mais alto versus o quartil mais baixo). [23] Estes resultados são concordantes com um outro estudo publicado em 2012, de características semelhantes, que incluiu 939 homens idosos na China. [24]

Num estudo francês, com 284 participantes caucasianos (divididos em dois grupos de acordo com a existência de hipertensão), verificou-se que os participantes hipertensos (n = 106) apresentavam concentrações de PTH superiores do que pacientes normotensos. Ficou demonstrado, mesmo após o ajuste de variáveis, uma associação linear da pressão arterial sistólica e diastólica com as concentrações de PTH (OR: 1,01; p = 0,038), mas não com a vitamina D. Desta forma, apenas os níveis séricos de PTH, ao contrário da 25 (OH) D, foram associados com a hipertensão. [25]

Foi demonstrado que a tríade “Vitamina D, paratormona e cálcio”, que são 3 moléculas que se regulam mutuamente por um mecanismo de feedback positivo numa sequência de "baixos níveis de vitamina D / PTH elevada / cálcio elevado”, pode estar envolvida no processo de rigidez arterial, visto que o aumento da concentração de cálcio resultante da elevada concentração de PTH está diretamente relacionada com a formação de calcificações vasculares e rigidez arterial, podendo explicar a associação encontrada entre elevadas concentrações de PTH e hipertensão. [26] Nesse sentido, como moléculas independentes que também o são, permanece ainda por explicar se as concentrações de vitamina D, PTH e cálcio estão diretamente associadas com a pressão arterial e qual o papel que o cálcio desempenha nestas relações. Com esse propósito, pela primeira vez, foi realizado, em França, um estudo, publicado em 2014, cuja amostra, retirada do EPIDOS Study, incluía 610 mulheres com idade ≥ 75 anos seleccionadas aleatoriamente. Foram medidas as concentrações de cálcio, PTH, 25-hidroxivitamina D e a pressão de pulso (diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica) em posição supina, após 15 minutos de descanso (hipertensão foi definida como pressão de pulso > 50 mmHg). Como preditores de hipertensão, apenas foi encontrada associação com o cálcio (OR ajustado: 1,19; $p = 0,015$), mas não com a paratormona (OR ajustado: 1,01; $p = 0,349$) ou a 25-hidroxivitamina D (OR ajustado: 0,99; $p = 0,971$). Este achado de uma associação entre a concentração de cálcio e pressão de pulso, independentemente dos níveis de PTH e 25 (OH) D, segundo os autores, promove a ideia de que o cálcio poderá ser o ator principal desta relação, possivelmente devido ao aumento da rigidez arterial. [26]

Formas novas, simples, seguras e de baixo custo para tratar a pressão arterial, em pessoas idosas, são altamente desejáveis. Com base em estudos epidemiológicos a associação entre os níveis de vitamina D e a hipertensão é ainda controversa. Nenhum ensaio clínico tinha ainda sido feito para perceber a associação entre a suplementação de vitamina D e a hipertensão sistólica isolada, o padrão mais comum de hipertensão em pessoas idosas. Um ensaio clínico

randomizado, controlado por placebo – VitDISH (Vitamin D in Isolated Systolic Hypertension) – foi realizado para testar o efeito intermitente de doses elevadas de colecalciferol sobre a pressão arterial e outros marcadores de função vascular. Foram incluídos no estudo 159 pessoas de raça caucasiana (≥ 70 anos), com níveis de 25 (OH) D inferiores a 30 ng/ml, pressão arterial sistólica, medida em decúbito dorsal, superior a 140 mmHg e pressão arterial diastólica <90 mmHg. Os doentes foram randomizados, aleatoriamente, para receberem 100 000 UI de colecalciferol oral ou placebo a cada 3 meses, durante 1 ano. Os níveis de 25 (OH) D aumentaram no grupo de tratamento comparado com o grupo de placebo (8ng/ml num ano, $p < 0,001$). Apesar de bem tolerada, a suplementação com colecalciferol não apresentou qualquer efeito na pressão arterial, assim como em nenhum dos *outcomes* secundários (pressão arterial de 24 horas, a rigidez arterial, função endotelial, níveis de colesterol, níveis de glicose e teste de caminhada de curta distância) quando comparada com placebo. [27]

Uma chamada de atenção também para a possível relação entre a deficiência de vitamina D e a hipotensão ortostática, uma condição intimamente associada com quedas, eventos cardiovasculares e mortalidade nos idosos. Alguns estudos procuram perceber se esta associação poderá eventualmente comprovar-se, como é o caso de um estudo publicado em 2014, com 546 indivíduos (≥ 65 anos). Foram excluídos todos os participantes com algum tipo de patologia ou condição que pudesse estar na origem da hipotensão ortostática e nenhum estava a tomar suplementos de vitamina D. O diagnóstico de hipotensão ortostática foi definido como uma diminuição de pelo menos 20 mm Hg na pressão arterial sistólica e/ou 10 mm Hg na pressão arterial diastólica, após a mudança de posição (10 min em posição supina seguida de elevação para posição ortostática, sendo feita a medição no mesmo braço no 1º e 3º minutos). A prevalência de hipotensão ortostática foi encontrada em 27,5% dos indivíduos. A prevalência de hipotensão ortostática foi de 32,2% em doentes com 25 (OH) D <20 ng / ml e de 23,5% naqueles com 25 (OH) D ≥ 20 ng/ml. Os níveis séricos de 25 (OH) D foram significativamente

menores nos pacientes mais velhos com hipotensão ortostática ($p < 0,01$). [28] Estes resultados são concordantes com os de um outro estudo que inclui 329 mulheres no qual a deficiência de vitamina D (≤ 10 ng/ml) estava associada com a hipotensão ortostática (OR ajustado: 3,36; $p = 0,004$), sobretudo à custa a uma grande diminuição da pressão arterial diastólica em pé (OR ajustado: 3,81; $p = 0,003$). A prevalência de hipotensão ortostática foi encontrada em 17% dos indivíduos e foi observada com mais frequência entre as mulheres com deficiência de vitamina D (19,2%) em comparação com aquelas que não a tinham. [29]

○ **Vitamina D e doença coronária**

A relação entre os níveis reduzidos de vitamina D e a doença cardiovascular manifesta é ainda bastante inconclusiva e não há ainda muitos estudos que fossem capazes de deslindar o papel da 25-hidroxivitamina D na doença coronária, em populações idosas. Nesse sentido, um grupo de investigadores procurou estabelecer a associação entre os níveis de vitamina D e a aterosclerose subclínica com base num estudo de coorte (Korean Longitudinal Study on Health and Aging). Foi utilizada uma amostra aleatória de 1000 indivíduos (≥ 65 anos), tendo sido avaliado o score de cálcio nas artérias coronárias, grau de estenose, a espessura da íntima carotídea, a velocidade da onda de pulso e o índice tornozelo-braço. Entre os participantes, 49.8, 44.2 e 6.0 % tinham níveis de 25 (OH) D deficientes (<15 ng/ml), insuficientes (15-29,9 ng/ml) e adequados (≥ 30 ng/ml), respetivamente. A frequência de estenose da artéria coronária ($>50\%$) foi, de acordo com as categorias de 25 (OH) D, 18.5, 12.9 e 1.9% nos grupos deficiente, insuficiente e adequado, respetivamente ($p < 0,05$), permanecendo com significado estatístico após análise ajustada. Isto poderá, mais uma vez, fazer pensar, como explicam os autores do estudo, que o baixo *status* da vitamina D estará inversamente associado com a calcificação vascular, sugerindo que a vitamina D afeta indiretamente o risco de enfarto do miocárdio através dos seus efeitos sobre a calcificação coronária. [30]

Está bem estabelecido que a disfunção endotelial é uma das características da lesão vascular e um preditor independente de eventos cardiovasculares e aterosclerose, especialmente em idosos. Em 2014 foi publicado um estudo que tentou compreender qual seria a afinidade entre a vitamina D e a função endotelial com base numa grande amostra de base populacional (n=852, > 70 anos) proveniente do Prospective Study of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS), no qual se verificou que, em mulheres, mas não em homens, os níveis de vitamina D se associavam com a vasodilatação endotélio-independente, mesmo após o ajuste de variáveis. Não foi encontrada nenhuma relação significativa entre os níveis de vitamina D e a vasodilatação dependente do endotélio. Como explicam os autores do estudo, os baixos níveis séricos de vitamina D podem reduzir, de forma relevante, a ativação e função dos VDRs. Além disso, como na maioria dos outros recetores nucleares, há uma redução do número e/ou expressão de VDRs associada ao próprio envelhecimento. Por outro lado a vasodilatação endotélio-independente é considerada um marcador confiável das alterações comuns, relacionadas com a idade, na estrutura (perda de fibras de elastina, aumento de fibras de colagénio e de células musculares lisas na camada média) e rigidez vascular. Estas observações fornecem evidência para a noção de uma insensibilidade relativa, relacionada com a idade, da vasodilatação do endotélio dependente da vitamina D, o que é a favor dos resultados encontrados neste estudo em particular. [31]

- **Vitamina D, insuficiência cardíaca e geometria do ventrículo esquerdo**

A insuficiência cardíaca é considerada um problema marcante de saúde pública na nossa sociedade envelhecida. Nos últimos anos, a atenção voltou-se para o papel do metabolismo ósseo e mineral na IC, mais especificamente, a deficiência de vitamina D e o hiperparatiroidismo. [32] Essa hipótese abriu portas a novas linhas de investigação.

Um estudo publicado em 2009, que pretendia avaliar a associação entre a osteoporose e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), em idosos, procurava também perceber, para além de outras variáveis, qual seria o papel da vitamina D nesta análise. Foram incluídos 125 pacientes, divididos por 2 grupos (um grupo com ICC moderada a grave e um grupo controle), rastreados, através da densidade mineral óssea, para a osteoporose. Os resultados, para além de sugerirem a existência de uma associação entre a insuficiência cardíaca e uma menor densidade mineral óssea (DMO), mostraram que os níveis séricos de 1,25 (OH) 2D eram significativamente menores no grupo de indivíduos com ICC em comparação com o grupo de controlo. [33]

No entanto, nem todos os estudos comprovam esta evidência. Num estudo prospetivo publicado em 2014, numa amostra 3731 homens idosos (60-79 anos), com e sem doença cardiovascular estabelecida (enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral), com um *follow up* médio de 13 anos, concluiu-se que os níveis elevados de PTH (≥ 55.6 pg/ml) foram associados a um risco significativamente maior de incidência de IC em homens com ou sem enfarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (HR: 1,72; 95% IC = 1,07-2,76; HR: 1,70; 95% IC = 1,25-2,30, respetivamente). Os níveis elevados de PTH foram ainda associados com a porção N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), um marcador de stresse da parede ventricular esquerda. Em contraste, a 25-hidroxivitamina D e outros marcadores do metabolismo mineral, incluindo níveis séricos de cálcio e fosfato não mostraram ter uma associação significativa com a incidência de IC. [32]

Um outro estudo no qual 105 doentes com IC (classificação NYHA: II-III) e insuficiência de vitamina D (<20 ng/ml) foram randomizados em 2 grupos: grupo 1 que recebeu 100 000 UI de vitamina D2 oral e grupo 2 que recebeu placebo, no início e às 10 semanas do estudo. Os indivíduos foram avaliados às 0, 10 e 20 semanas do estudo em relação aos diversos *outcomes* (teste 6 minutos a caminhar, índice de Minnesota para avaliar a qualidade de vida,

atividade diária medida por acelerometria, perfil de limitações funcionais, peptídeo natriurético tipo B e fator de necrose tumoral- α). Apesar de bem tolerada e uma elevação de 12 ng/ml dos níveis de 25-hidroxivitamina D às 10 semanas e mantido às 20 semanas, este não apresentou qualquer associação com nenhum dos *outcomes* avaliados, à exceção do valor BNP, o qual reduziu no grupo de tratamento em relação ao grupo placebo ($p=0,04$), sugerindo que a produção de vitamina D poderá ter efeitos no sistema cardiovascular. Segundo os autores, estes resultados sugerem que a vitamina D pode ter um efeito clinicamente importante sobre o estado hemodinâmico de pacientes com insuficiência cardíaca, mesmo na ausência de um efeito benéfico sobre a capacidade de exercício. Por outro lado, chamam a atenção sobre o uso de ergocalciferol por ter sido a única preparação oral em dose elevada disponível, no momento do planeamento, no Reino Unido. A vitamina D₃ seria preferível uma vez que é pensada para proporcionar níveis pico de vitamina D superiores e apresenta uma maior semi-vida. [34]

Outros estudos avaliaram a própria geometria e função do ventrículo esquerdo, estabelecendo a ponte que faltava para avaliar a insuficiência cardíaca. Em Itália, um grupo de investigadores procurou perceber a relação entre os níveis de vitamina D e a insuficiência cardíaca (classificação NYHA), os valores de NT-proBNP e a função ventricular esquerda, avaliada por ecografia transtorácica. O estudo foi realizado em indivíduos caucasianos (≥ 60 anos) em que 90 destes apresentavam ICC estável (secundária a hipertensão e/ou doença coronária). Os níveis de vitamina D foram também avaliados em 31 pessoas sem doença cardíaca (controle). As concentrações de vitamina D (25-hidroxivitamina D e 1,25 (OH) 2D) foram significativamente menores nos indivíduos com ICC do que aqueles sem patologia. Entre os indivíduos com ICC, 97,8% apresentaram deficiência de 25 (OH) D (<30 ng/ml), sendo grave (<10 ng/ml) em 66,7% dos participantes. Baixas concentrações de vitamina D foram correlacionados com indicadores clínicos de ICC grave, tais como: alta pontuação NYHA, curta distância de caminhada em 6 min e fenótipo de fragilidade, valores de peptídeo natriurético pro-

auricular N-terminal e NT-proBNP elevados, dependência de terapia agressiva e maior prioridade para transplante cardíaco. Os diâmetros e volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo foram significativamente maiores e a fração de encurtamento menor em pacientes com ICC com 25 (OH) D <10 ng/ml do que em valores de 25 (OH) D \geq 10 ng/ml ($p < 0,05$), provando assim que o déficit de vitamina D estará associado com a dilatação do ventrículo esquerdo. [35]

Mais recentemente, um estudo investigou a relação entre o *status* da vitamina D e a estrutura e função ventrículo esquerdo, em indivíduos residentes na comunidade, mas sem doença cardíaca. As concentrações de 25-hidroxivitamina D e os parâmetros da ecocardiografia transtorácica ao ventrículo esquerdo foram analisados em 711 participantes (Baltimore Longitudinal Study of Aging). Os níveis de 25 (OH) D foram menores do que 30 ng/ml em 42% dos participantes. Após o ajuste para diferentes variáveis (incluindo a PTH), a concentração de 25 (OH) D foi positivamente correlacionada com a espessura do ventrículo esquerdo ($p = 0,01$) e com o seu índice de massa ($p < 0,01$). Observou-se também uma relação não-linear, significativa, entre a 25 (OH) D e a remodelação concêntrica do ventrículo esquerdo. Essa remodelação era mais evidente em participantes com níveis de 25 (OH) D <30 ng/ml em comparação com aqueles entre 30-37 ng/ml. A espessura relativa do ventrículo esquerdo foi significativamente menor ($p = 0,05$), o índice diâmetro interno em diástole (p para tendência <0,05) e o índice de volume diastólico final (p para tendência <0,05) foram significativamente maiores nos indivíduos com níveis de vitamina D entre 30 -37 ng/ml, comparando com o resto da população do estudo. Houve, para além disso, uma interação significativa entre os níveis de 25 (OH) D e a hipertensão no risco de hipertrofia ventricular esquerda ($p < 0,05$). Assim, numa amostra de base populacional com indivíduos cujos níveis de vitamina D são, predominantemente, suficientes e que não apresentam doença cardíaca, a geometria e função

do ventrículo esquerdo foram mais favoráveis em concentrações intermediárias de 25 (OH) D. [36]

- **O papel da suplementação na DCV**

Permanece ainda pouco clara a ideia da introdução de suplementação de vitamina D em doentes com patologia cardiovascular. Vários estudos procuram a resposta a este dilema e são várias as correntes de investigação a trabalhar nesse sentido. No entanto, atualmente é um tema de grande controvérsia e os resultados de que dispomos ainda são muito divergentes.

Um desses vários estudos pretendia tratar a deficiência de vitamina D (<30 ng/ml) em pacientes com doença renal crónica (estádios 3 e 4) e, dessa forma, perceber se essa intervenção poderia reduzir o número de eventos cardiovasculares (enfarte do miocárdio, AVC, revascularização coronária e morte de causa cardiovascular) nessa população de alto risco (n=126, homens). Uma terapêutica de reposição de vitamina D (1650 IU/dia, se 25 (OH) D > 15 ng/ml e 2200 IU/dia, se <15 ng/ml) bem-sucedida foi definida como uma prescrição de ergocalciferol suficiente para aumentar os níveis séricos 25 (OH) D em 25% desde o ponto de partida até dentro de 6 meses (grupo de tratamento, n = 90). Caso contrário, e acrescentando os indivíduos que não receberam tratamento, os pacientes foram considerados como “controles não tratados” (n = 36). Durante o seguimento de cerca de 27,2 meses, 44% dos “controles” apresentaram eventos cardiovasculares, ao passo que, apenas 21% dos pacientes no grupo de tratamento desenvolveram eventos cardiovasculares (p = 0,001). Na análise de regressão logística multivariada, ajustando para diferentes co-variáveis, o odds ratio estimado para o *status* de suplementação de 25 (OH) D foi de 0,37 (95% IC: 0,14 -1,0). O estudo concluiu que o tratamento da deficiência de vitamina D com ergocalciferol, em pacientes com doença renal crónica moderada, estava associada a uma redução significativa de eventos cardiovasculares. [37]

Com outro objetivo, mas na mesma linha de investigação, um estudo retrospectivo propôs-se a perceber o efeito cumulativo, a longo prazo, da suplementação de cálcio e vitamina D sobre eventos cardiovasculares (enfarte do miocárdio, AVC) e a mortalidade, desta vez em mulheres (n=991; 60-89 anos). Assim, no período de 2 anos após o início da toma de vitamina D e cálcio, as mulheres que tinham recebido mais de 600 dias de suplementação não apresentavam diferenças no risco de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou mortalidade (HR=0,82; 95% IC:0,67-1,01) em comparação com as mulheres que receberam menos de 90 dias de suplementação nesses 2 anos. Nesse sentido os autores defendem que a suplementação de cálcio e vitamina D não tem efeitos benéficos nem deletérios sobre eventos cardiovasculares ou a mortalidade, visto que têm surgido preocupações de que a suplementação de cálcio, a longo prazo, aumenta o risco de eventos cardiovasculares superando quaisquer benefícios potenciais na redução de fraturas. [38]

Um outro estudo de intervenção realizado no sul e no norte da Irlanda (51-55°N), avaliou o efeito da suplementação de colecalciferol em doses de 0 (P), 5 (D3-10), 10 (D3-10), ou 15 (D3-15) µg/d (0-600 IU), durante 22 semanas, no inverno, em biomarcadores de risco da doença cardiovascular. Foram utilizados 2 grupos de adultos, saudáveis, com idades distintas (20-40 anos e ≥ 64 anos). Relativamente à população idosa, esta apresentou valores reduzidos de 25 (OH) D no início do estudo (média de 21,63 ng/ml) e as concentrações aumentaram, após a suplementação, nos grupos de D3-10 e D3-15 (P<0,001). No entanto, não houve efeitos significativos da suplementação sobre os fatores de risco de doença cardiovascular (DCV). Por sua vez, os autores reconhecem que se a vitamina D produz efeitos na saúde cardiometabólica, provavelmente, estes só serão evidentes com doses superiores às utilizadas no estudo e possivelmente, em indivíduos expostos a riscos especiais de carência de vitamina D e/ou risco de doenças cardiovasculares. [39]

DISCUSSÃO

Síndrome Metabólica e Vitamina D: qual a relação?

Síndrome metabólica é uma designação que não se refere a uma doença em particular, mas a um grupo de fatores de risco de origem metabólica que têm propensão para se aliarem. A patogênese da SM e de cada um dos seus componentes não está totalmente desvendada, no entanto, as variáveis mais influentes neste processo recaem sobre a obesidade abdominal (central) e a resistência à insulina. [40]

Resultados de diferentes estudos [4, 7, 8] apontam para o efeito causal entre níveis elevados de vitamina D e um perfil lipídico mais favorável, assim como uma diminuição da incidência de síndrome metabólica, mas mais pesquisas são necessárias para estabelecer o nexo de causalidade. [1] Associações entre os níveis séricos vitamina D e os lípidos séricos têm sido descritas: a vitamina D parece influenciar a formação de partículas de HDL, inibir a diferenciação de adipócitos e assim condicionar o desenvolvimento de adiposidade. Mostra também regular uma enzima (lípase lipoproteica) envolvida diretamente no mecanismo das lipoproteínas. Para além disso, uma diminuição de vitamina D causa um aumento da PTH, que é conhecida por favorecer o processo de armazenamento de lípidos. [4,7]

A condição associada ao excesso de gordura corporal e que muito se associa à síndrome metabólica é a obesidade, com especial atenção para a obesidade sarcopénica, muitas vezes presente na população idosa. [9] Além do “sequestro” de vitamina D na gordura subcutânea (uma vez que é solúvel em tecido adiposo) e, por conseguinte, uma menor reserva disponível para se tornar biologicamente ativa, as pessoas obesas tendem a ter um estilo de vida sedentário, ser menos ativas ao ar livre e usarem hábitos de vestuário que diminuem, francamente, a produção de vitamina D através da pele. [3]

As estatinas, valorizadas por Schafer AL et al., podem também ter aqui um papel promissor, uma vez que exercem efeitos benéficos não só na redução do colesterol, mas também

sobre o metabolismo ósseo, a diabetes e estados inflamatórios, provavelmente relacionados com a vitamina D. A atorvastatina, utilizada em pacientes com síndromas coronárias agudas, diminui os níveis de colesterol e parece aumentar os níveis de vitamina D, devido à via metabólica comum do colesterol e vitamina D. [3]

Devido ao facto de muitos dos estudos realizados serem estudos transversais, não permitindo inferir nexos de causalidade, ensaios clínicos randomizados, suficientemente consistentes e bem concebidos, são necessários para investigar as relações de causa-efeito dos níveis séricos de vitamina D com o metabolismo da glicose, perfil lipídico e síndrome metabólica. [8]

Papel da vitamina D na suscetibilidade à Diabetes Mellitus

Existe, atualmente, uma crescente investigação sobre o efeito protetor que os níveis adequados de vitamina D podem ter em doenças como a diabetes. [12] São vários, e estão na ordem do dia, os possíveis mecanismos metabólicos que apoiam esta associação. Hirani V et al. procederam à determinação da 1,25 (OH) 2D e levantou-se o véu ao potencial papel que a forma ativa da vitamina D poderá ter, influenciando a patogénese da diabetes. Por um lado, a 1,25 (OH) 2D atua como um supressor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Por outro lado, tem sido demonstrado o papel da angiotensina II na resistência à insulina e, uma vez que a vitamina D inibe o SRAA, isto pode, indiretamente, melhorar a sensibilidade à insulina. [7] Além disso, a vitamina D parece ter um papel na secreção de insulina nas células β -pancreáticas. Estas células possuem recetores para a forma fisiologicamente ativa da vitamina D e expressam 1α -hidroxilase que converte 25 (OH) D, a forma biologicamente inerte, em 1,25 (OH) 2D. [13] Poderá promover também o aumento da sensibilidade à insulina, estimulando a expressão de recetores de insulina e através da sua participação na regulação da homeostasia do cálcio intracelular, mas ainda não existe evidência de causalidade. [3, 7,11]

No entanto, há estudos [10,12,14,15,17] que não advogam esta associação e são várias as hipóteses que podem explicar esta discrepância de resultados. A adiposidade, muitas vezes representada pelo IMC, constitui um clássico fator de confundimento [12, 16]. É um fator de risco bem estabelecido para a diabetes, e também está fortemente associado com o *status* diminuído da vitamina D. Daí que o IMC desempenhe um papel crítico nos modelos estatísticos utilizados, confirmando a sua forte influência sobre a concentração de 25 (OH) D. Nessa mesma linha de pensamento, a variabilidade na contabilização de variáveis de confundimento (dieta, suplementação de vitamina D, atividade física, uso de protetor solar) constitui outra possível explicação [10,11,15,16]. Para além disso, tendo em conta que a concentração de vitamina D é marcador de um estado de saúde, é possível que algumas pessoas com baixos níveis de 25 (OH) D sejam doentes crónicos, e por isso, mais propensos a desenvolver diabetes. Os indivíduos com patologias de saúde física de longa data, incluindo DM, também serão mais propensos a ter níveis baixos de vitamina D devido ao pouco tempo passado ao ar livre, atividade física, e exposição à luz solar. [10,11,13] Assim, utilizar apenas a concentração de 25 (OH) D como ponto de partida constitui uma explicação insuficiente para explicar a variabilidade dos diferentes estudos.

Independentemente da direção de causalidade, a conexão que parece existir entre níveis baixos de vitamina D e hiperglicemia constitui um importante problema de saúde pública para as populações mais velhas, porque ambas as condições são comuns e têm efeito prejudicial sobre a saúde. Nesse sentido, dada a vulnerabilidade de grande parte dos estudos observacionais a fatores de confundimento (ex. IMC) e variáveis não-mensuráveis, para além da impossibilidade de avaliarem relações causais entre as variáveis, há uma necessidade urgente de grandes ensaios clínicos randomizados para averiguar o potencial papel da suplementação de vitamina D na prevenção, incidência e controle da diabetes mellitus. [12, 14, 16]

Doença Cardiovascular: défice de vitamina D, um novo fator de risco?

A resposta a esta questão continua aberta e sobre debate. A importância desta vitamina na homeostasia do sistema cardiovascular foi, primeiramente, sugerida pela observação de ratos geneticamente modificados. Sem os seus recetores de vitamina D, os animais padeceram de níveis elevados de pressão arterial e morreram de IC. [18] Inevitavelmente, essa hipótese começou a ser equacionada segundo os mecanismos fisiológicos do ser humano.

Tem vindo a ser demonstrada a capacidade da vitamina D para suprimir o SRAA por inativação da expressão do gene da renina e inibição da sua síntese. Outros possíveis efeitos anti-hipertensivos da vitamina D derivam dos seus efeitos renoprotetores, propriedades vasodilatadoras, anti-ateroscleróticas, e efeitos na homeostasia do cálcio, incluindo a prevenção do hiperparatiroidismo secundário. Em contraste, a concentração sérica elevada de PTH (muitas vezes secundária ao défice de vitamina D) tem sido associada à hipertensão, ao estimular a libertação de mediadores (ex.: renina) da ativação do SRAA. Por outro lado, pensa-se que poderá afetar a pressão arterial através dos seus efeitos pró-ateroscleróticos sobre as células do músculo liso vascular e miócitos promovendo a rigidez arterial e a hipertrofia ventricular esquerda, respetivamente. [23]

A possibilidade de que o défice de vitamina D possa atuar como um "marcador" de uma doença não-específica, em vez de determinar, diretamente, o estado hipertensivo de uma pessoa não pode ser excluída. [20] No entanto, não fica claro na literatura analisada se a descoberta de uma associação entre a 25 (OH) D e a pressão arterial poderá ser explicada por uma participação direta da vitamina D na regulação da pressão arterial (ex.: através da regulação da expressão do SRAA), ou se é, unicamente, um marcador substituto de outros processos, que envolvem moléculas relacionadas com a vitamina D. [26] Witham MD et al. advogam ainda o facto de a hipertensão em pessoas idosas não ser, caracteristicamente, devida a níveis de renina elevados (em contraste com pacientes mais jovens). Se partirmos do pressuposto que a vitamina D atua

predominantemente através do SRAA, como tem sido postulado, isto poderia explicar a falta de efeito visível neste e outros estudos, especialmente quando muitos dos doentes já tomam IECAs/ARAs. [27]

Segundo outro ponto de vista, surge a relação da vitamina D com a hipotensão ortostática. O desenvolvimento de hipotensão ortostática em idosos, segundo uma das hipóteses, diz respeito à diminuição da sensibilidade de barorreceptores devido ao aumento da rigidez arterial e calcificação vascular. O aumento dessa rigidez e calcificação já foi demonstrado existir em pessoas com deficiência de 25 (OH) D. Por outro lado, como já foi explicado anteriormente, a deficiência de 25 (OH) D pode ser um fator que contribui para a hipertensão. Como o aumento da pressão arterial média em posição supina é um dos principais determinantes da hipotensão ortostática, este mecanismo também poderá explicar a relação entre a deficiência de vitamina D e a hipotensão. [28,29]

Outro dos *outcomes* cardiovasculares sobre o qual muitos autores se têm debruçado relaciona-se com a insuficiência cardíaca. Sabe-se que os recetores de PTH estão presentes no miocárdio, e a associação entre níveis elevados de PTH e IC, em particular na ausência de doença renal crónica, poderá refletir a atividade desta hormona no tecido cardíaco. O aumento do NT-proBNP (secretado em resposta ao aumento da tensão da parede miocárdica) relacionado com a PTH pode refletir os efeitos desta sobre os cardiomiócitos e uma consequente remodelação patológica do ventrículo esquerdo, resultando em maior stresse da parede do ventrículo esquerdo e potencial lesão cardíaca. [32]

Apesar de alguns estudos demonstrarem evidência nesta associação, algumas considerações devem ser tidas em conta. Os pacientes com IC podem apresentar níveis baixos de vitamina D devido à falta de exposição à luz solar, fatores nutricionais, congestão intestinal (diminuição da absorção) ou por outras comorbilidades, como a obesidade e falência hepática/renal. [3] Assim, o envelhecimento e a IC podem operar de uma forma aditiva, duplicando os

efeitos de cada um sobre o *status* da vitamina D. [35] Por isso, em muitos estudos não é possível determinar se a deficiência de vitamina D tem real impacto sobre o coração ou, por outro lado, é consequência da insuficiência cardíaca e/ou renal.

Diversas foram as **limitações** comuns a múltiplos estudos analisados. Uma delas prende-se com a falta de avaliação dos níveis séricos de PTH [4,7], um fator importante relacionado com a concentração de vitamina D e o metabolismo do cálcio. Por outro lado, a utilização de uma única medição dos níveis séricos de 25 (OH) D e PTH pode levantar a questão de que estes valores, medidos num único momento, refletem apenas a exposição recente ao invés da exposição a longo prazo. [23] Ademais, a falta de uniformidade encontrada nos pontos de corte para os níveis inadequados de vitamina D, assim como a variedade de métodos de medição dos mesmos fazem com que um indivíduo possa ser considerado deficiente ou não, de acordo com o laboratório onde é feita a análise [21], para além de que não são tidas em conta as diferenças de absorção e metabolismo interindividuais. [3] O facto de muitas variáveis de confundimento não serem devidamente identificadas e valoradas constitui outra das limitações, assim como, a ausência de homogeneidade nos critérios utilizados para diferentes definições (ex.: Síndrome Metabólica), constituindo vieses na leitura, interpretação e comparação dos vários resultados encontrados.

Por outro lado, os dados de ensaios clínicos randomizados sobre o impacto da suplementação de vitamina D sobre os *outcomes* analisados são ainda restritos e controversos. Alguns [27, 34, 39] são limitados pela sua abordagem em populações específicas, pelo pequeno tamanho da amostra, a falta de uniformidade nos critérios de inclusão, o curto período de observação para obtenção de resultados, e a possibilidade de utilização de doses relativamente baixas de vitamina D. Tendo em conta estes fatores, são necessários novos ensaios clínicos para perceber se as associações observadas são verdadeiramente causa-efeito. [19] No sentido de

responder a estas questões, controlando algumas das limitações referidas, dois grandes ensaios, Do Health e VITAL, estão atualmente em curso.

Relativamente à presente revisão sistemática, uma das limitações debate-se com o estabelecimento de um limite de idade (≥ 60 anos) para a população idosa, podendo alguns estudos e resultados importantes, que estabelecem cut-offs de idade menores, ter sido descartados.

Muitas questões permanecem sem resposta, muitas hipóteses sem evidência estatística e muitos mecanismos por provar. No entanto, com os inúmeros estudos já publicados, estabelecendo a ponte entre a deficiência de vitamina D e importantes problemas de saúde pública e apontando o dedo para os múltiplos benefícios da suplementação, que pode ser realizada de uma forma simples e segura, existem, atualmente, argumentos fortes e pertinentes que nos permitem inferir que a prevenção e tratamento da hipovitaminose D, nomeadamente, num grupo tão suscetível como é o dos idosos, é indubitável e urgente.

AGRADECIMENTOS

"Ninguém escapa ao sonho de voar, de ultrapassar os limites do espaço onde nasceu, de ver novos lugares e novas gentes. Mas saber ver em cada coisa, em cada pessoa, aquele algo que a define como especial, um objecto singular, um amigo,- é fundamental. Navegar é preciso, reconhecer o valor das coisas e das pessoas, é mais preciso ainda." - Antoine de Saint-Exupery

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, orientador desta dissertação, agradeço o apoio, a partilha do saber e o interesse pelo tema. Um agradecimento especial à co-orientadora, Doutora Cátia Duarte, pela sua orientação, disponibilidade, paciência e dedicação em todas as fases que levaram à concretização deste trabalho. O meu muito obrigado.

Aos meus pais, por me incentivarem sempre perante os desafios, a fazer mais e melhor, ensinando-me a superar os obstáculos que, ao longo desta caminhada, foram surgindo. Uma palavra de reconhecimento muito especial para eles, pelo seu amor incondicional, por serem modelos de coragem e persistência perante as mais diversas dificuldades e pela forma como ao longo destes anos, tão bem, souberam ajudar-me.

Ao I15 e às pessoas que o representam, pela forma como me acolheram e fizeram desta, a minha segunda casa. Pela amizade verdadeira, pela companhia e afeto, pelos serões à conversa, pelos ensinamentos e pelas vivências que levo comigo prá vida! Obrigada a cada um.

Por último, mas não menos importante, ao Ricardo, pelo apoio imensurável e constante, durante este período e ao longo destes trabalhosos 6 anos. Obrigada pela generosidade, companheirismo, lealdade, bondade e por tudo o que, ele sabe, que representa para mim.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Papandreou D, Hamid Z. The role of vitamin D in Diabetes and Cardiovascular Disease: an updated review of the literature. *Hindawi Publishing Corporation*. 2015:15
- [2] Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2013; 8(1):32–39
- [3] Mozos I, Marginean O. Links between vitamin D deficiency and Cardiovascular Diseases. *Hindawi Publishing Corporation*. 2015:15
- [4] Park HY, Lim Y, Kim JH, Bae S, Oh S, Hong Y. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with markers for metabolic syndrome in the elderly: A repeated measure analysis. *J Korean Med Sci*. 2012; 27: 653-660
- [5] Meehan M, Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol*. 2014; 2(2): 60–71
- [6] Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. Vitamin D and aging: Beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas*. 2011; 69: 27–36
- [7] Vitezova A, Zillikens CM, van Herpt T, Sijbrands GJE, Hofman A, Uitterlinden GA et al. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly: the Rotterdam Study. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 172(3):327-35
- [8] Oosterwerff MM, Eekhoff EMW, Heymans MW, Lips P, van Schoor NM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Clinical Endocrinology*. 2011; 75, 608–613
- [9] Chung J-Y, Kang H-T, Lee D-C, Lee H-R, Lee Y-J. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: A focus on sarcopenic obesity. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2013; 56: 270–278

- [10] Veronese N, Sergi G, De Rui M, Bolzetta F, Toffanello ED, Zambon S et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of diabetes in elderly people: The PRO.V.A. study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 2351–2358.
- [11] Hirani V, Cumming RG, Le Couteur DG, Naganathan V, Blyth F, Handelsman DJ et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D and active 1,25-dihydroxyvitamin D independently associated with type 2 Diabetes Mellitus in older australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62:1741– 1747.
- [12] Schafer AL, Napoli N, Lui L, Schwartz AV, Black DM. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not independently predict incident diabetes in older women. *Diabet Med.* 2014; 31(5): 564–569
- [13] Kositsawat J, Kuchel GA, Tooze JA, Houston DK, Cauley JA, Kritchevsky SB et al. Vitamin D insufficiency and abnormal hemoglobin A1c in black and white older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70(4):525-31
- [14] Hidayat R, Setiati S, Soewondo P. The association between vitamin D deficiency and type 2 Diabetes Mellitus in elderly patients. *Acta Med Indones.* 2010; 42(3):123-9.
- [15] Danziger J, Biggs ML, Niemi M, Ix JH, Kizer RJ, LucDjousse et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D is associated with insulin resistance cross-sectionally but not longitudinally in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Metabolism, Clinical and Experimental.* 2013; 62:1788-1794
- [16] Hirani V. Relationship between vitamin D and hyperglycemia in older people from a nationally representative population survey. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:1786–1792
- [17] Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC, RECORD trial group. A Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing.* 2009; 38(5):606-9

- [18] Mandarinino NR, Júnior FCM; Salgado JVL; Lages JS; Filho NS. Is Vitamin D deficiency a new risk factor for cardiovascular disease?. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2015; 9, 40-49
- [19] Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(14):1433-41
- [20] Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(2):503-9
- [21] Neves JPR, Silva AS, Morais LCSL, Diniz AS, Costa MJC, Ascitti LSR et al. Concentrações de 25-hidroxivitamina D e níveis pressóricos em idosos hipertensos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012; 56(7):415-22
- [22] Ulu SM, Ulaslı A, Yaman F, Yaman G, Ozkececi G, Yuksel Ş. The relationship between vitamin D and PTH levels and cardiovascular risk in the elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2014; 36(1):52-7
- [23] Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med*. 2007; 261(6):558-65
- [24] Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure in a cross-sectional study in older Chinese men. *J Hum Hypertens*. 2012; 26(1):20-7
- [25] Mateus-Hamdan L, Beauchet O, Bouvard B, Legrand E, Fantino B, Annweiler C. High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly inpatients to hypertension. *Geriatr Gerontol Int*. 2013; 13(3):783-91

- [26] Mateus-Hamdan L, Beauchet O, Rolland Y, Schott AM, Annweiler C. Association of calcium concentration with pulse pressure in older women: data from a large population-based multicentric study. *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(3):323-9
- [27] Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(18):1672-9.
- [28] Soysal P, Yay A, Isik AT. Does vitamin D deficiency increase orthostatic hypotension risk in the elderly patients? *Arch Gerontol Geriatr*. 2014; 59(1):74-7
- [29] Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Beauchet O. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in oldest-old women. *J Intern Med*. 2014; 276(3):285-95
- [30] Lim S, Shin H, Kim MJ, Ahn HY, Kang SM, Yoon JW et al. Vitamin D inadequacy is associated with significant coronary artery stenosis in a community-based elderly cohort: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):169-78
- [31] Maggio M, De Vita F, Lauretani F, Ceda GP, Volpi E, Giallauria F et al. Vitamin D and endothelial vasodilation in older individuals: data from the PIVUS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(9):3382-9.
- [32] Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):732-9
- [33] Abou-Raya S, Abou-Raya A. Osteoporosis and congestive heart failure (CHF) in the elderly patient: Double disease burden. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2009; 49(2):250– 254

- [34] Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(2):195-201
- [35] Ameri P, Ronco D, Casu M, Denegri A, Bovio M, Menoni S et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20(9):633-40
- [36] Ameri P, Canepa M, Milaneschi Y, Spallarossa P, Leoncini G, Giallauria F et al. Relationship between vitamin D status and left ventricular geometry in a healthy population: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Intern Med.* 2013; 273(3):253-62
- [37] Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. Treatment of 25-OH Vitamin D deficiency in older men with chronic kidney disease stages 3 and 4 is associated with reduction in cardiovascular events. *Am J Ther.* 2013; 20(5):480-6
- [38] Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19(1):59-64
- [39] Muldowney S, Lucey AJ, Hill TR, Seamans KM, Taylor N, Wallace JM et al. Incremental cholecalciferol supplementation up to 15 µg/d throughout winter at 51–55°N has no effect on biomarkers of cardiovascular risk in healthy young and older adults. *J Nutr.* 2012; 142(8):1519-25
- [40] Rocha E. Síndrome metabólica: a sua existência e utilidade do diagnóstico na prática clínica. *Rev Port Cardiol.* 2012; 31(10):637-639