



**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

**GILBERTO CÉSAR DE ARAÚJO RIBEIRO**

*A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO*

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

**PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOSÉ LOPES DOS SANTOS**

MARÇO/2014

## Índice

RESUMO .....	2
ABSTRACT .....	4
Introdução .....	6
Materiais e Métodos .....	8
Tabelas e Figuras .....	9
Resultados.....	16
Vitamin D .....	16
Deficiência de vitamina D .....	20
Vitamina D e envelhecimento.....	22
Vitamina D e ossos/músculos .....	26
Vitamina D e sistema imunitário .....	29
Vitamina D e sistema cardiovascular.....	33
Vitamina D e cancro .....	36
Vitamina D e suplementação .....	38
Considerações finais .....	41
Agradecimentos .....	43
Referências bibliográficas .....	44

## **RESUMO**

**Introdução:** A vitamina D é uma hormona esteróide que pode ser adquirida através da dieta ou sintetizada na pele em resposta à exposição à radiação ultravioleta (UV) e sofre uma hidroxilação a nível do fígado e subsequentemente uma ativação a nível do rim para se tornar na forma ativa, 1,25-diidroxivitamina D.

Embora amplamente conhecida pelo seu papel na homeostasia do cálcio e na formação óssea, surgiram ao longo das últimas décadas novas evidências em que a vitamina D possa estar relacionada com outros sistemas fisiológicos, como por exemplo o sistema imunitário, cardio-vascular ou cancro, entre outros. Estudos recentes demonstraram que foram identificados receptores de vitamina D em diferentes tipos de células que são capazes de converter a vitamina D na sua forma ativa, aumentando desta maneira a sua concentração para causar determinado efeito a nível dos diferentes sistemas.

A deficiência de vitamina D é um assunto importante especialmente na população idosa que na sua maioria sofre de várias co-morbilidades. A deficiência de vitamina D leva não só a um distúrbio da mineralização óssea com uma redução da densidade óssea e um aumento do número de fraturas ósseas como também está intimamente relacionada com alterações a nível dos sistemas renal, cardio-vascular e imunitário que por sua vez afetam negativamente a qualidade de vida do doente.

**Objetivo:** Rever e entender a síntese, o metabolismo e a importância da vitamina D no organismo humano e principalmente as alterações relacionadas no processo de envelhecimento. Realçar não só a interação com a paratormona (PTH), cálcio e fósforo mas também a relação com doenças crónicas, o sistema imunitário e o cancro.

**Métodos:** Foi efetuada uma pesquisa através do Pubmed sobre a literatura recente (2005-2013) acerca da vitamina D, da sua síntese e do seu metabolismo, da deficiência

da vitamina D, da sua relação com o sistema imunitário, cardiovascular e o cancro para a realização deste artigo de revisão.

**Conclusões:** A manutenção da auto-suficiência é de extrema importância para a população em geral mas especialmente para a população mais idosa considerando a existência de um rápido aumento da esperança de vida em todo o mundo e particularmente nos países em desenvolvimento, influenciada por fatores genéticos e ambientais. É notável que a vitamina D, como um importante fator ambiental, desempenhe um papel significativo em oferecer longevidade e retardar o processo de envelhecimento.

**Palavras-Chave:** Vitamina D, processo de envelhecimento, vitamina D e envelhecimento, deficiência de vitamina D, metabolismo de vitamina D, vitamina D e stress oxidativo e vitamina D e sistema imunitário.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Vitamin D is a steroid hormone that can be acquired through the diet or synthesized in the skin in response to exposure to ultraviolet (UV) radiation and undergoes hydroxylation in the liver and subsequently activation in the kidney to become the active form 1,25-dihydroxyvitamin D.

Although widely known for its role in calcium homeostasis and bone formation, over the past decades new evidence have emerged that vitamin D may be linked to other physiological systems, such as the immune system, cardio-vascular or cancer, among others. Recent studies have shown that vitamin D receptors have been identified in different cell types that are able to convert vitamin D in its active form, thereby increasing its concentration to cause a certain effect in the individual systems.

A deficiency of vitamin D is an important issue especially in the elderly who mostly suffer from multiple co-morbidities. A deficiency of vitamin D leads not only to a disorder of bone mineralization with a reduction in bone density and an increased number of bone fractures but is also closely related to changes in the renal, cardiovascular, and immune systems which in turn negatively affect the quality of life of patients .

**Objective:** Review and understand the synthesis, metabolism and importance of vitamin D in the human body and especially the related changes in the aging process. Highlight not only the interaction with the parathyroid hormone (PTH), calcium and phosphorus but also the relationship with chronic diseases, the immune system and cancer.

**Methods:** A survey was conducted through PubMed about the recent literature (2005-2013) on the vitamin D, its synthesis and metabolism of vitamin D, its relationship with the immune system, the cardiovascular system and cancer to realize this review article.

**Conclusions:** The maintenance of self-sufficiency is of utmost importance for the population in general but especially for the older population considering the existence of a rapid increase in life expectancy around the world and particularly in developing countries, influenced by genetic and environmental factors. It is notable that vitamin D as a major environmental factor plays a significant role in providing longevity and slow down the process of aging.

**Key-words:** Vitamin D, aging process, aging and vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D metabolism, oxidative stress and vitamin D and vitamin D and the immune system.

## Introdução

A vitamina D, uma hormona esteroide, tem sido considerada, tradicionalmente, como um componente chave na regulação do metabolismo ósseo e na homeostasia do cálcio e do fósforo através de um feedback negativo com a paratormona (PTH).<sup>1,2</sup> A sua síntese inicia-se na pele sob uma reacção fotoquímica influenciada pela luz ultravioleta-B (UVB) ou é proveniente de fontes nutricionais. A vitamina D pré-formada precisa tanto da 25-hidroxilação que se realiza no fígado, quanto da 1- $\alpha$ -hidroxilação que ocorre principalmente no rim para se tornar na hormona ativa 1,25-diidroxivitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D].<sup>3</sup>

A vitamina D juntamente com o cálcio tem um impacto significativo sobre o metabolismo ósseo ao aumentar a absorção de cálcio a partir do intestino para a corrente sanguínea; ao aumentar a formação, maturação e actividade das células ósseas; ao reduzir a excreção do cálcio pelos rins, aumentando a actividade dos osteoclastos para aumentar a mineralização.

A insuficiência ou deficiência da vitamina D tem consequências bem conhecidas como por exemplo o raquitismo nas crianças ou a osteomalasia, osteoporose e fracturas ósseas na população mais idosa.<sup>4</sup> Com a idade, a capacidade de síntese de vitamina D sofre uma diminuição relacionada com o declínio da função de vários órgãos que leva a uma conversão restrita de vitamina D para a forma activa.

Nas últimas décadas, o conhecimento sobre a vitamina D e sua actividade biológica tem evoluído significativamente e foi associada a várias doenças crónicas<sup>5</sup> relacionadas com o envelhecimento e por isso existe agora um reconhecimento geral que a vitamina D desempenha um papel na função de vários tecidos e órgãos.<sup>6</sup> Sistemas afetados são por exemplo o sistema imunitário, cardiovascular, os músculos, o pâncreas

e o cérebro, entre outros. Acredita-se que a vitamina D exerce os seus efeitos principais pela interação com o receptor de vitamina D (VDR), de elevada afinidade, que se encontra não só nos órgãos alvo clássicos, incluindo intestino, osso, rim e glândula paratireóideia, mas também em tecidos e órgãos que não estão directamente envolvidas na regulação da homeostase do cálcio.<sup>27</sup> Este conjunto de alterações conduz evidentemente ao desenvolvimento de várias co-morbilidades e a uma diminuição significativa da qualidade de vida na população idosa.

Devido ao papel importante da vitamina D, à alta prevalência da sua deficiência principalmente nos idosos com graves consequências para a saúde, é necessário uma abordagem pro-ativa desta problemática por parte do médico que conduza a um tratamento adequado.<sup>8</sup> Fatores importantes, além da idade, são o sexo, o IMC, a cor da pele, a mobilidade, a habitação e o consumo alimentar de cálcio e vitamina D. É importante discutir a ação multidimensional da vitamina D e o tratamento em caso de deficiência. Devem ser usados suplementos nutricionais adequados ou suplementos especiais de vitamina D quando não poder ser alcançada a dose diária recomendada através de um plano alimentar habitual e/ou quando ocorre uma exposição solar insuficiente.<sup>9</sup>

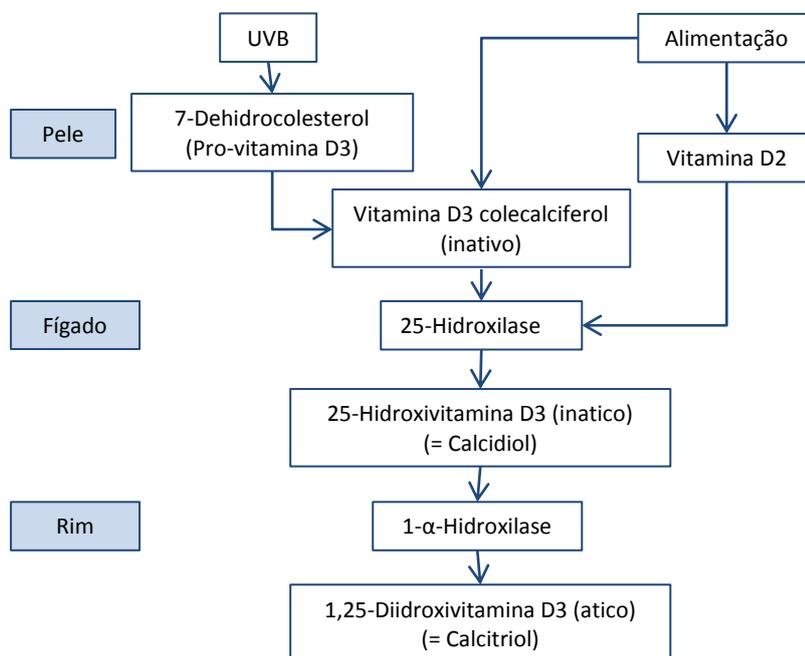
O objetivo desta tese de mestrado é rever e entender a síntese, o metabolismo e a importância da vitamina D no organismo humano e principalmente as alterações relacionadas com o processo de envelhecimento. Realçar não só a interação com a paratormona (PTH), cálcio e fósforo mas também a relação com doenças crónicas, o sistema imunitário e o cancro.

## **Materiais e Métodos**

A pesquisa para a revisão literária foi efetuada através do Pubmed desde 2005 até Dezembro de 2013, dando-se maior relevância aos artigos mais recentes. Os termos de pesquisa utilizados foram os seguintes: “Vitamina D”, “processo de envelhecimento”, “vitamina D e envelhecimento”, “deficiência de vitamina D”, “metabolismo de vitamina D”, “vitamina D e stress oxidativo” e “vitamina D e sistema imunitário”.

Foi estudado um total de 59 artigos, bem como se procedeu à consulta de 2 livros que abordavam o tema da Vitamina D.

## Tabelas e Figuras



**Figura 1** – Metabolismo da vitamina D. Adaptado de Mullin et al., 2007.



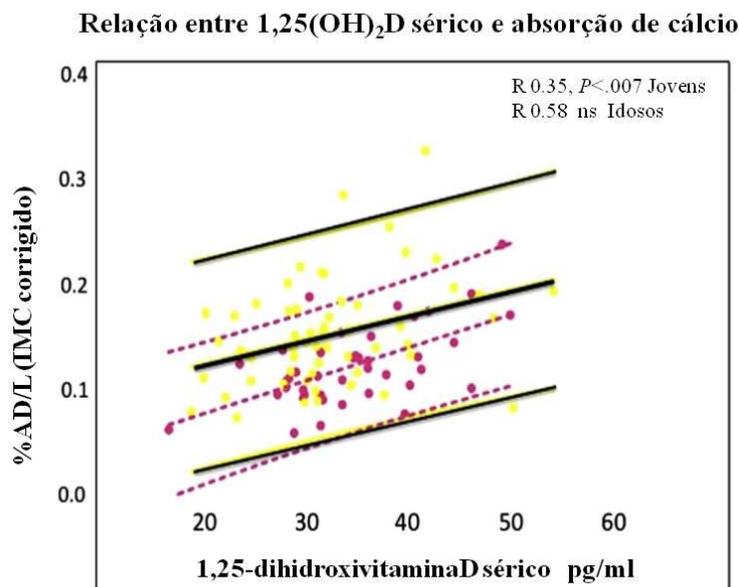
**Figura 2** - A insuficiência de vitamina D (calcidiol) está associada a um risco aumentado de várias doenças crônicas. Adaptado de Tuohimaa, 2009

<b>Exemplos de alimentos fontes de vitamina D</b>	<b>Quantidade de vitamina D (UI)</b>
• Exposição à luz solar de braços e pernas durante 5-10 min. ao meio-dia, durante os primeiros meses de Verão	3000
• Óleo de fígado de bacalhau (1 colher de sopa, 13,6g)	1360
• Salmão selvagem, processado por calor seco (100g)	451
• Cavala, em conserva (100g)	292
• Atum, enlatados em óleo (100g)	193
• Leite integral com adição de vitamina D (1 copo, 244g)	124
• Bacalhau, cozido, por calor seco (100g)	46
• Cereais, flocos de milho, baixo teor de sódio (1 copo, 25g)	36
• Ovo (tamanho médio, inteiro, cru, 44g)	22
• Queijo mussarela, leite integral (100 g)	16
• Postas de frango, cozido em forno convencional (100 g)	10
• Bife de carne, lombo, cozido, grelhado (100 g)	7
• Leite integral sem adição de vitamina D (1 copo, 244g)	5
• Repolho, cozido (100 g)	0
• Pão italiano (100g)	0
• Alface, folha verde (100 g)	0
• Orange (1 médio de frutas, 131g)	0
• Azeite (1 colher de sopa, 13,5 g)	0
• Batata, cozidos sem pele (tamanho médio, 167g)	0
• Arroz branco, grão longo, parboilizado, (des) enriquecido, cozido (100 g)	0
<b>Um micrograma de vitamina D na dieta é equivalente a 40 UI</b>	

**Tabela 1** - Exemplos de alimentos fontes de vitamina D. Adaptado de Cesari et al., 2011

<b>Causas do comprometimento da ação da vitamina D</b>	
<p><b>Deficiência de vitamina D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Comprometimento da produção cutânea</li> <li>➤ Ausência dietética</li> <li>➤ Má absorção</li> </ul> <p><b>Perda acelerada de vitamina D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aumento do metabolismo (barbitúricos, fenitoína, rifampicina)</li> </ul> <p><b>Comprometimento da circulação entero-hepática</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Síndrome nefrótica</li> <li>➤ Comprometimento da 25-hidroxição</li> <li>➤ Doença hepática, isoniazida</li> </ul>	<p><b>Comprometimento da 1<math>\alpha</math>-hidroxilação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hipoparatiroidismo</li> <li>➤ Insuficiência renal</li> <li>➤ Cetoconazol</li> <li>➤ Mutação da 1<math>\alpha</math>-hidroxilase</li> <li>➤ Osteomalácia oncogênica</li> <li>➤ Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X</li> </ul> <p><b>Resistência dos órgãos-alvo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mutação do receptor de vitamina D</li> <li>➤ Fenitoína</li> </ul>

**Tabela 2** - Causas do comprometimento da ação da vitamina D. Adaptado de Longo et al., 2012.



Linha de regressão média e limites de confluência estão mostrados para cada grupo

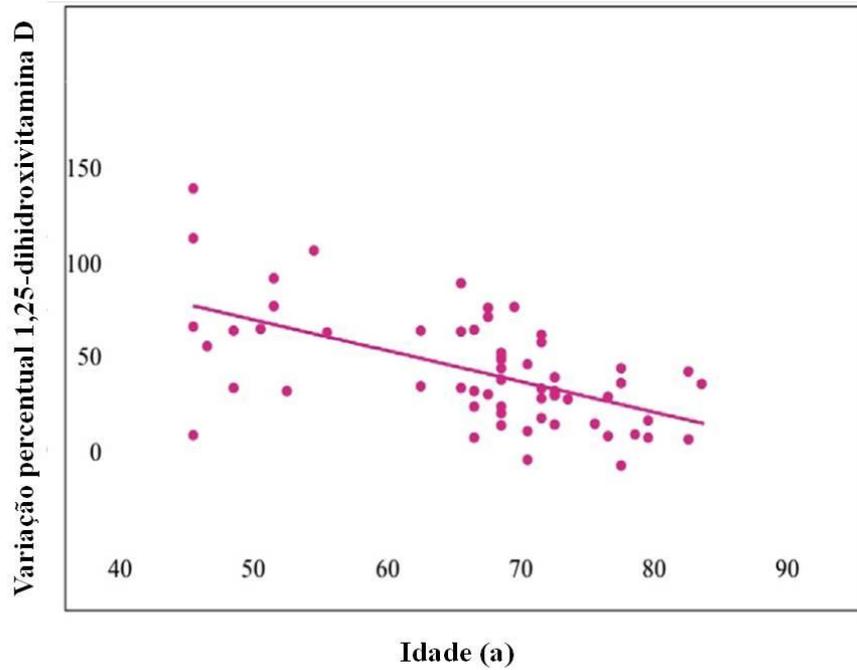
**Figura 3** - A absorção de cálcio é inferior nas mulheres idosos (vermelho), em comparação com as mulheres jovens (amarelo) para um determinado nível sérico de 1,25 D dihydroxyvitamin. Associação entre receptor intestinal da vitamina D, a absorção de cálcio e 1,25(OH)<sub>2</sub>D no soro em mulheres jovens e idosos normais. Adaptado de Gallagher, 2013.

**The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)**

<b>Fase 1</b>	Dano renal com TFG superior a 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> .
<b>Fase 2</b>	Redução leve na TFG, 60-89 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> .
<b>Fase 3</b>	Redução moderada da TFG, 30-59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> .
<b>Fase 4</b>	Redução grave da TFG, 15-29 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> .
<b>Fase 5</b>	Insuficiência renal, taxa de filtração glomerular inferior a 15 m <sup>2</sup> mL/min/1.73 ou diálise.

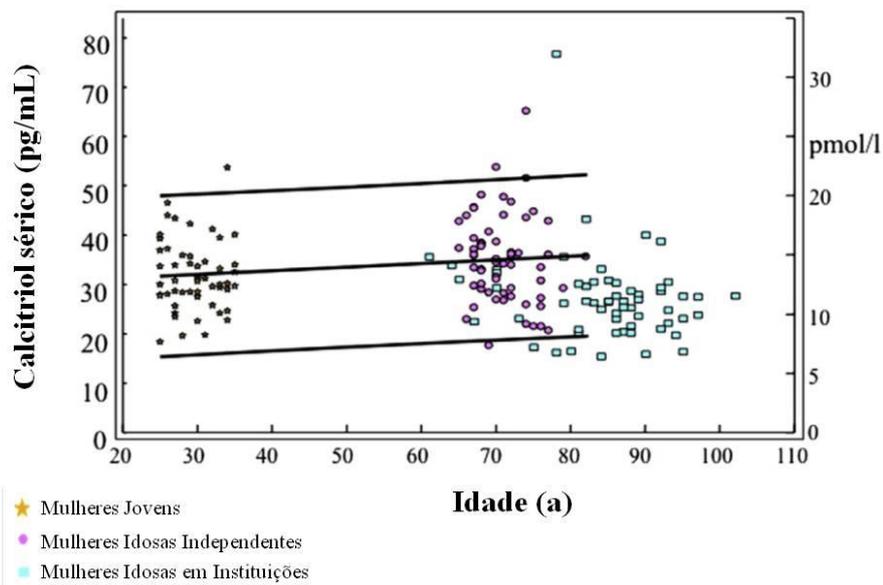
TFG – Taxa de filtração glomerular

**Tabela 3** - The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). Adaptado de Tejwani et al., 2013.

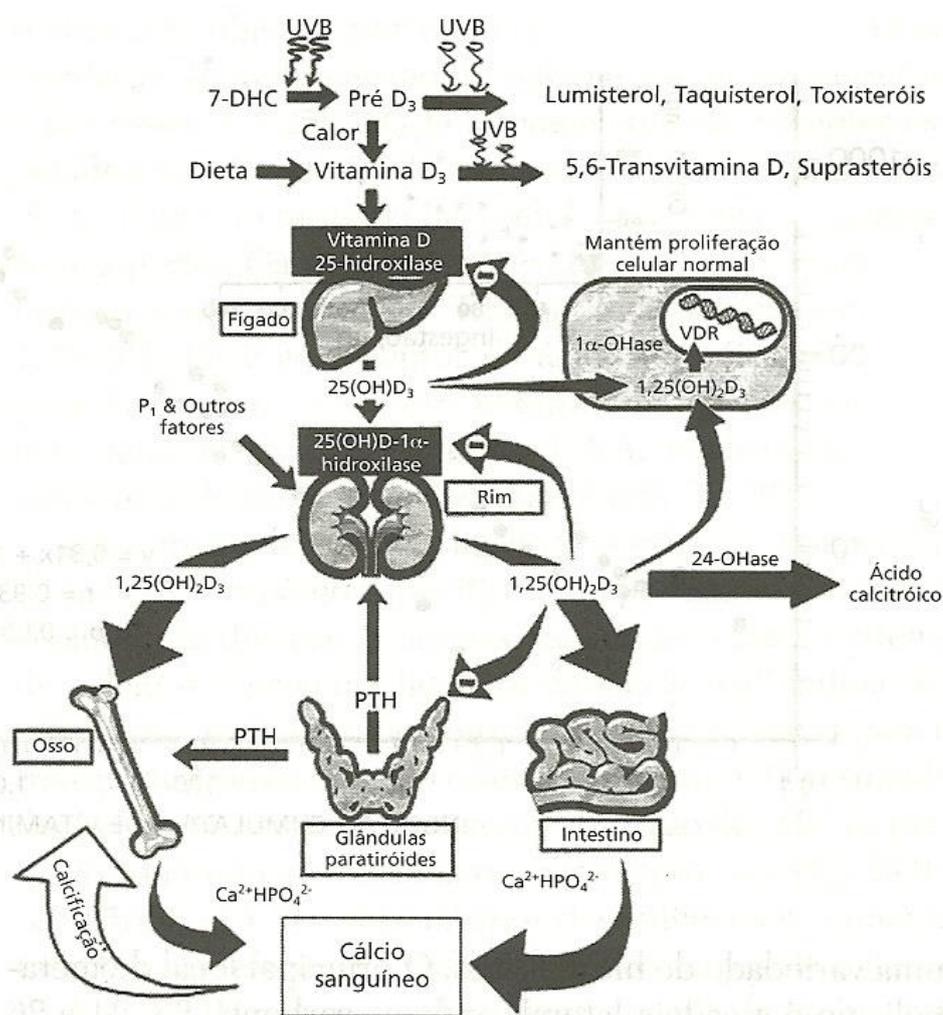


**Figura 4** - Diminuição da produção renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sérico com a idade após a estimulação de PTH. Adaptado de Gallagher, 2013.

#### 1,25 dihidroxivitamina D sérica em três grupos de mulheres



**Figura 5** - Níveis séricos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  em mulheres de diferentes idades. Adaptado de Gallagher, 2013.

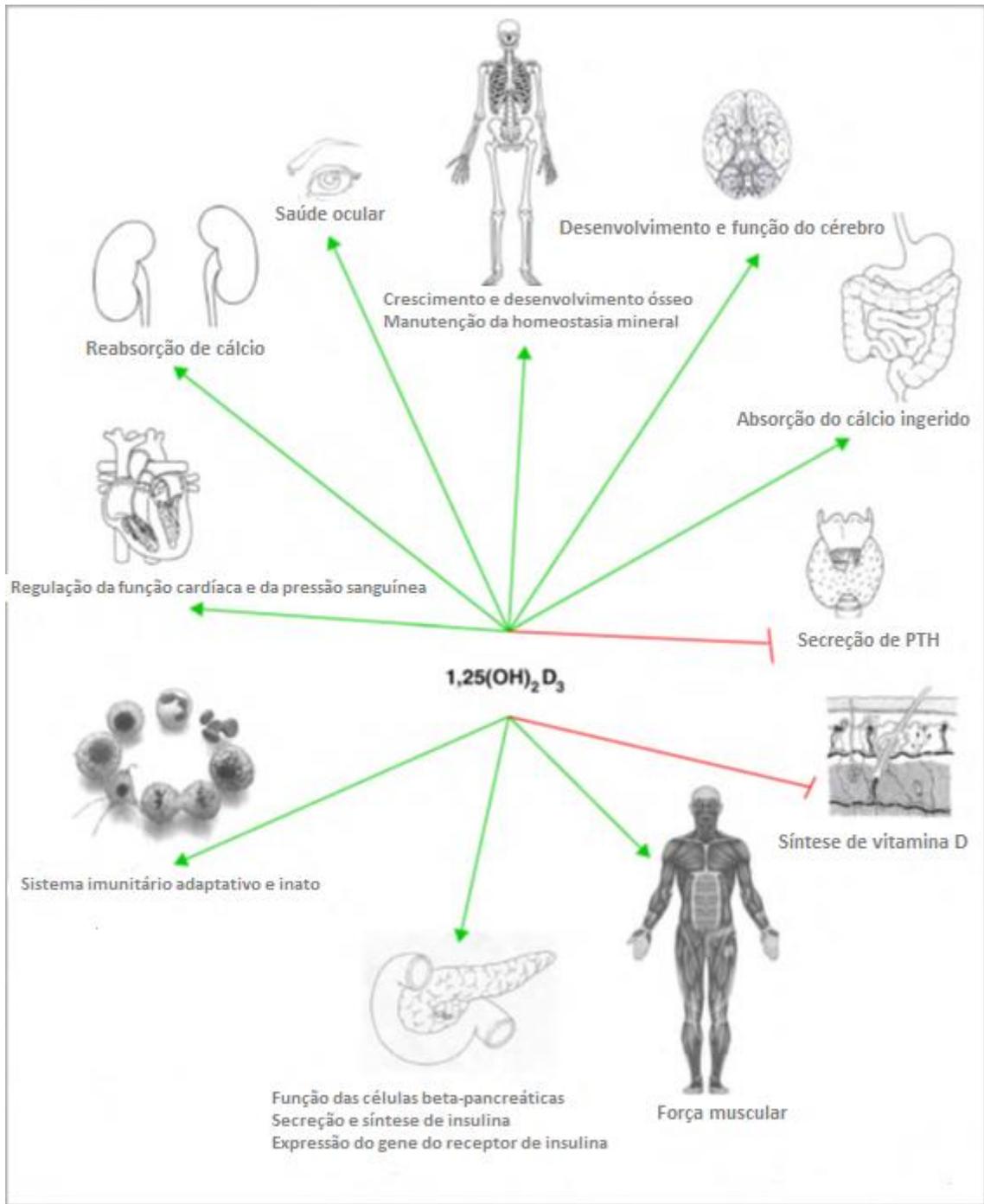


**Figura 6** – Metabolismo e função da vitamina D. Adaptado de Wacker et al., 2013.

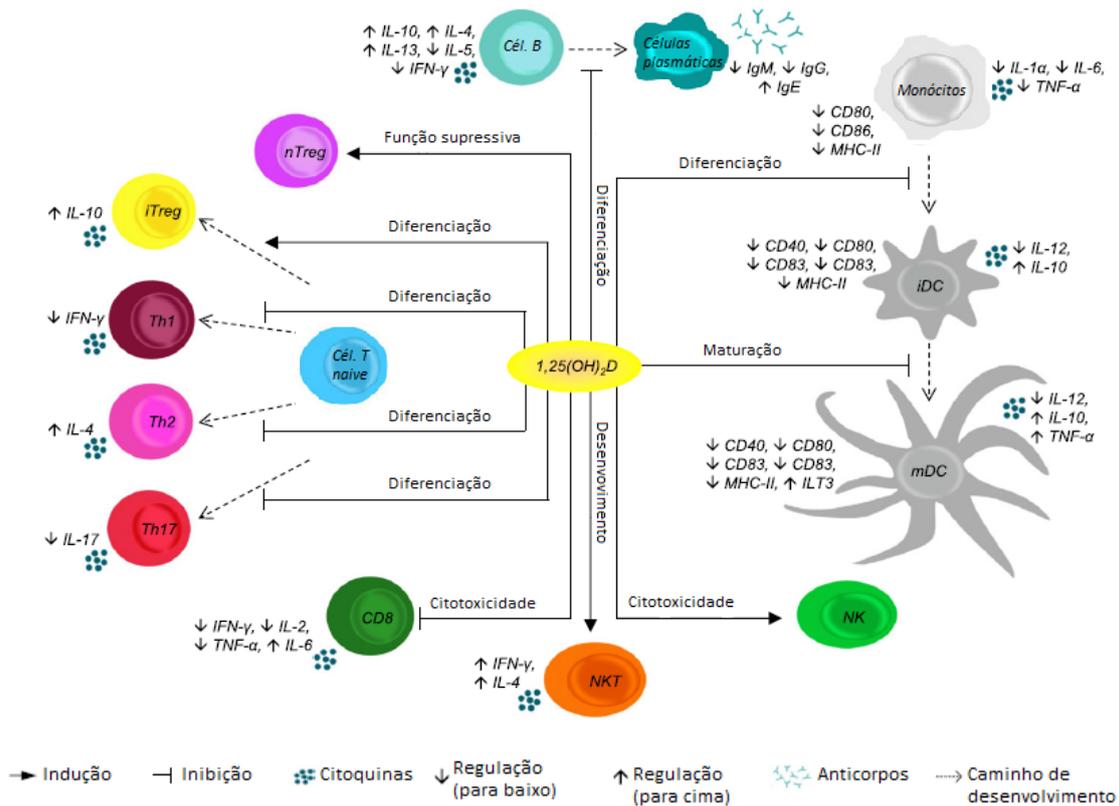
**Concentrações séricas de vitamina D (25-hidroxi-vitamina D)**

<b>Estado</b>	<b>ng/mL</b>	<b>nmol/L</b>
Deficiência grave	<10	<25
Deficiência	10-20	25-50
Insuficiência	21-29	51-74
Valores normais	30-150	75-375
Toxicidade	>150	>375

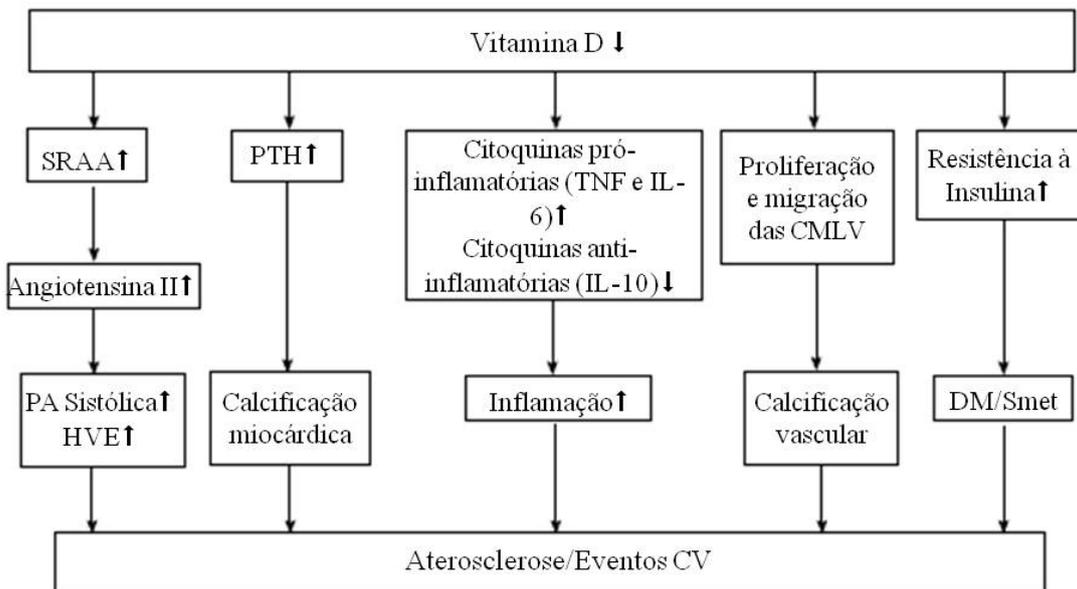
**Tabela 4** - Concentrações séricas de vitamina D (25-hidroxi-vitamina D). Adaptado de Cesari et al., 2011.



**Figura 7** – Os principais alvos e ações da forma ativa da vitamina D nos tecidos periféricos. Adaptado de Baeke et al., 2010.



**Figura 8** - Uma visão geral dos efeitos globais da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nos monócitos, células dendríticas, células T, células NK e células B. Adaptado de Peelen et al., 2011.



**Figura 9** - Potenciais mecanismos para os efeitos cardiovasculares resultantes da deficiência da vitamina D. SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; PTH: Hormona paratiróide; PA: Pressão arterial; HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; TNF: Factor de necrose tumoral; IL-6: Interleucina-6; CMLV: Células do músculo liso vascular; DM: Diabetes mellitus; Smet: Síndrome metabólico; CV: Cardiovascular. Adaptado de Ku et al., 2013.

## **Resultados**

### Vitamina D

A vitamina D é a principal hormona esteroide envolvida na regulação da homeostase mineral. 80-90% da vitamina D é sintetizada a partir do colesterol e é formado por fotossíntese, sob a ação da radiação UV na pele. Apenas 10-20% é obtido a partir de fontes exógenas, por ingestão de alimentos ricos em vitamina D.<sup>10,11</sup> A este respeito, ela comporta-se mais como uma hormona, do que como uma vitamina porque podem ser sintetizados por mecanismos endócrinos.

A síntese cutânea é altamente dependente do estilo de vida como por exemplo o tipo de vestuário e hábitos alimentares mas também o uso de cremes para a pele; dos factores ecológicos do qual as condições meteorológicas e a latitude fazem parte; e dos factores individuais relacionados com a idade, a raça e a pigmentação da pele.<sup>2,12,60</sup> Indivíduos podem ser divididos segundo a sua resposta à exposição solar que está intimamente relacionado com as várias cores de pele (Classificação de Fitzgerald). Deste modo indivíduos com uma cor de pele mais escura necessitam de uma maior exposição solar em comparação aos indivíduos que têm uma cor de pele mais clara. Relativamente à alimentação são conhecidas duas formas de vitamina D: A vitamina D2 ou Ergocalciferol que é sintetizada através das plantas e a vitamina D3 ou colecalciferol de origem animal.<sup>8,9</sup>

O metabolismo da vitamina D, proveniente da pele e da alimentação (Vitamina D2 e D3) passa por vários passos (Figura 1). Como já mencionado anteriormente, a maior fonte de vitamina D é obtida através da fotossíntese mediada por radiação UVB na pele por fotólise da provitamina D3 (7-deidrocolesterol) resultando na formação da

previtamina D3 que por sua vez é transformada na vitamina D3 (colecalfiferol) termodinamicamente mais estável.<sup>13</sup> Uma pequena parte de vitamina D3 pode ser absorvida a partir do aparelho digestivo, através do consumo de alimentos ricos em vitamina D, tais como peixes gordos (salmão e cavala), óleo de peixes gordos, ou seja, óleo de fígado de bacalhau, ou gema de ovo (Tabela 1).<sup>14</sup> Independentemente da sua origem, ela é ligada à proteína transportadora de vitamina D, uma  $\alpha$ -globulina sintetizada no fígado.<sup>60</sup>

Para obter a forma activa da vitamina D são necessários dois passos de hidroxilação. A primeira destas hidroxilações, que ocorre principalmente no fígado através da enzima 25-hidroxilase (enzima semelhante ao citocromo P450), é a conversão enzimática de vitamina D (colecalfiferol ou ergocalciferol) para o precursor inactivo hormonal de 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, que é a forma predominante de circulação no sangue e de armazenamento de vitamina D.<sup>11,15</sup> A segunda hidroxilação ocorre principalmente nas células do túbulo proximal do rim, mas também ocorre em outros tecidos, como por exemplo na pele, nos ossos e cartilagens, na próstata e nos macrófagos.<sup>16</sup> Neste caso, 25(OH)D é hidroxilada pela 1 $\alpha$ -hidroxilase, que é regulada por um conjunto de factores, incluindo o cálcio sérico, fosfato, hormona paratiroide (PTH) e a 1,25 diidroxivitamina D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, que é de igual modo o produto desta hidroxilação.<sup>17</sup> A 1,25 (OH)<sub>2</sub> D desempenha um papel essencial no metabolismo de cálcio e de fósforo, está envolvido na mineralização óssea e na manutenção de níveis sanguíneos adequados de fósforo e cálcio, através do seu efeito sobre o rim, intestino, glândulas paratiroides e do osso (Figura 6).<sup>17,60</sup> Numa situação de níveis baixos de cálcio no soro ocorre uma libertação de PTH, que por sua vez aumenta a atividade renal da 1- $\alpha$ -hidroxilase e conseqüentemente a produção de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D. O aumento da 1,25 (OH)<sub>2</sub>D leva à redução da excreção renal do cálcio, à estimulação da absorção de cálcio no intestino e à maturação dos osteoclastos para libertar o cálcio a partir dos ossos.<sup>18,19</sup>

A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  é o principal inativador da sua própria actividade através da indução da 24-hidroxilase, que é expressa na maioria dos tecidos e que leva ao catabolismo da vitamina D, produzindo metabolitos inativos e impedindo o excesso de vitamina D.<sup>20</sup> Este mecanismo de feedback é importante na proteção contra a hipercalcemia e a hiperfosfatemia. Por outro lado, a  $25(\text{OH})\text{D}$  é a forma principal de circulação de vitamina D e a sua concentração é geralmente usada como um indicador do estado de vitamina D.<sup>21</sup>

A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  exerce o seu efeito através da ligação ao receptor da vitamina D (VDR), membro da superfamília dos receptores nucleares, e que se encontra amplamente expresso no organismo humano.<sup>22</sup> Na presença de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , o VDR actua através da ligação a sequências específicas de DNA, como um heterodímero com os receptores de retinóide X (RXRs), que são necessários para o reconhecimento de elementos de resposta vitamina D (VDREs), localizadas nas regiões reguladoras dos genes alvo de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .<sup>3</sup> A afinidade do receptor de  $25(\text{OH})\text{D}$  é cerca de 100 vezes menor do que a da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , mas os níveis de soro são aproximadamente 1000 superior, de modo que uma baixa afinidade é parcialmente compensada por uma alta disponibilidade.<sup>23,24</sup> Durante as últimas décadas, ocorreu uma evolução significativa relacionada com o conhecimento acerca do metabolismo da vitamina D e os VDR`s, demonstrando que a forma ativa da vitamina D não é apenas produzida no rim regulando a homeostasia do cálcio e do fósforo, mas também em vários outros tecidos, e que muitos tecidos, normais e patológicos, expressam o VDR.<sup>1,19</sup> Com a nova tecnologia de sequenciação de DNA foi criado um mapa de VDR`s e foram encontrados 2 776 sítios localizados perto de genes ligados a doenças auto-imunes, cancro e outras condições.<sup>10</sup> Tais factos evidenciam a possibilidade de envolvimento da vitamina D em muitos problemas de saúde relacionadas com a idade e reforçam a importância de níveis

adequados de vitamina D. Outros estudos mostraram recentemente que o nível sérico de 25(OH)D parece estar associado à diminuição do risco e que melhora o prognóstico de várias doenças crônicas.<sup>24</sup> Com a crescente valorização desses efeitos não-clássicos de vitamina D e sua importância para a saúde humana, a alta prevalência de insuficiência de vitamina D ou hipovitaminose D em muitas populações em todo o mundo é uma consciência preocupante.<sup>19</sup>

## Deficiência de Vitamina D

A medição da concentração dos níveis séricos da 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), o principal metabolito circulante da vitamina D, é considerado como o melhor parâmetro para a avaliação das reservas de vitamina D disponíveis e este facto é importante para entender como a terminologia é definida (Tabela 4).<sup>15</sup>

Relativamente à definição de valores normais, deficiência e insuficiência pode-se encontrar valores de referência diferentes na literatura, mas os valores que se seguem são considerados os mais utilizados. A deficiência de vitamina D define-se como uma concentração sérica de 25(OH)D abaixo dos 25 nmol/L (o limite inferior da população de referência para muitos ensaios), a insuficiência de vitamina D como as concentrações séricas de 25 a 75 nmol/L, e como a suficiência de vitamina D concentrações acima de 75 nmol/L.<sup>2,25</sup>

Como descrito anteriormente, a característica mais marcante de uma deficiência de vitamina D consiste numa concentração baixa de 25(OH)D no soro, a qual está associada a uma diminuição de 1,25(OH)<sub>2</sub>D no soro e à absorção de cálcio. Os níveis baixos de cálcio no soro desencadeiam a libertação de PTH pelas glândulas paratiroides, que por sua vez aumenta a atividade renal 1- $\alpha$ -hidroxilase e posteriormente a produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Com o objectivo de corrigir os níveis de cálcio no soro, ocorre a redução da excreção renal de cálcio e a estimulação da absorção de cálcio no intestino e maturação de osteoclastos para libertar o cálcio a partir dos ossos. Quando os valores de calcemia se encontrarem dentro dos valores normais, o aumento da secreção de PTH deixa de acontecer, assim como a estimulação da actividade da 1- $\alpha$ -hidroxilase.<sup>17,26</sup>

A deficiência da vitamina D pode ser o resultado de uma produção deficiente na pele, carência de ingestão alimentar, perdas aceleradas ou menor actividade da vitamina D; ou resistência aos efeitos biológicos da 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Tabela 2).<sup>60</sup>

Estudos realizados nos últimos anos demonstraram que a concentração sérica da vitamina D poderá ser afectada por inúmeros factores de risco, tanto endógenos quanto exógenos. Os factores de risco mais relevantes são níveis mais baixos de radiação UVB na luz solar nos meses de Outono e Inverno, e nos extremos de latitude<sup>12,25</sup>; a pigmentação da pele nos indivíduos com uma cor de pele mais escura porque necessitam de uma maior exposição solar em comparação aos indivíduos que têm uma cor de pele mais clara; o sexo feminino, porque vários estudos demonstraram que as mulheres eram mais propensas a ter níveis séricos de 25(OH)D mais baixos em comparação com o sexo masculino<sup>27</sup>; uma ingestão alimentar de vitamina D deficitária; a obesidade porque ocorre o sequestro de vitamina D na gordura corporal que reduz a sua disponibilidade; e o comprometimento da função renal.<sup>15</sup>

Curiosamente, a maioria destes factores de risco sofrem um agravamento e são cada vez mais frequentes com o envelhecimento, explicando desta forma porque é que a hipovitaminose é um achado frequente nos idosos. O processo de envelhecimento por si só pode ser considerado um factor de risco devido às modificações estruturais da pele relacionadas com a idade e à baixa exposição ao sol que resultam na diminuição da capacidade de sintetizar vitamina D; e ao aumento da resistência à ação da vitamina D nos órgãos alvo, provavelmente relacionada com a redução dos VDR`s.<sup>1,9,28</sup>

## Vitamina D e envelhecimento

A manutenção da auto-suficiência é de extrema importância para a população em geral mas especialmente para a população mais idosa considerando a existência de um rápido aumento da esperança de vida em todo o mundo e particularmente nos países em desenvolvimento.<sup>14</sup> O envelhecimento é um processo biológico complexo impulsionado por uma classe selectiva de moléculas e vias que proporcionam um declínio gradual, progressivo e insidioso nas estruturas e funções afetando moléculas, células, tecidos e órgãos. Com o envelhecimento, o organismo torna-se menos bem sucedido em caso de doença e tem dificuldades crescentes na manutenção das funções fisiológicas normais resultando num aumento de risco para doenças relacionadas com a idade.<sup>2</sup>

A deficiência de vitamina D é extremamente comum entre os idosos e associa-se a um aumento da PTH no soro, que pode chegar aos 25-30% comparando indivíduos com uma idade a rondar os 20 anos a indivíduos com aproximadamente 85 anos, segundo um estudo realizado por Quesade et al..<sup>29</sup> Este facto tem sido associado não só a problemas de saúde óssea, mas também a uma série de outras condições, tais como a função muscular, sistema imunitário, o sistema cardiovascular e alguns tumores, entre outros, que serão abordados mais à frente (Figura 7).<sup>30</sup> Os mecanismos do aumento da função da paratiróide e do elevado nível de PTH poderão estar associados à diminuição da absorção intestinal de cálcio, à redução da função renal, à diminuição da resposta do rim à PTH e à capacidade comprometida de 1,25-hidroxivitamina D para estimular a absorção de cálcio observado no processo de envelhecimento.<sup>31</sup>

A absorção deficitária de cálcio inicia-se entre os 65-70 anos tendo como consequência um balanço de cálcio negativo, um hiperparatiroidismo secundário, um

aumento da perda óssea e osteoporose. O hiperparatiroidismo secundário é considerado um fator predominante, sendo que em caso de deficiência de vitamina D ocorre um aumento da susceptibilidade a fraturas ósseas.<sup>32</sup> O cálcio presente nos alimentos e a capacidade de absorção do próprio intestino são factores determinantes que podem ser afetadas pela ingestão e absorção de proteínas, sódio ou glucose, mas principalmente pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D com a ajuda do VDR que sintetizam genes e proteínas envolvidas no transporte de cálcio.<sup>13</sup>

Um factor importante a nível intestinal é a resistência à estimulação desencadeada por níveis elevados de 1,25(OH)<sub>2</sub>D da circulação endógena para a absorção de cálcio. Na Figura 3 é evidente que a resposta da absorção de cálcio é mais baixa na população idosa em comparação com a população mais jovem.<sup>13</sup>

O declínio progressivo da função renal e a diminuição da atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase renal com a idade são determinantes importantes para a conversão de 25(OH)D para 1,25(OH)<sub>2</sub>D, para a taxa de absorção de cálcio e para a secreção de PTH.

A função renal pode ser avaliada através do doseamento da creatinina sérica, inversamente proporcional aos níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, e da taxa de filtração glomerular (TFG). Uma TFG abaixo dos 50 mL/min (Tabela 3), frequentemente encontrado em idosos com idades acima dos 80 anos, é considerada suficientemente baixa para afetar a produção da 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Num estudo realizado por Kinyamu et al. foi administrado PTH a mulheres com idades diferentes para avaliar a relação da idade e da TFG no eixo 25(OH)D-1,25(OH)<sub>2</sub>D e foi demonstrado que o aumento da 1,25(OH)<sub>2</sub>D foi 50% mais baixo nas mulheres com mais idade (Figura 4). Noutro estudo também realizado por Kinyamu et al. foram estudadas mulheres com idades entre os 80 e 95 anos residentes em lares de idosos e com níveis de 25(OH)D normais

nas quais foram encontrados valores de 1,25(OH)<sub>2</sub>D séricos mais baixos em comparação com mulheres com idades entre os 65 e 75 anos (Figura 5).<sup>33,34</sup>

Com o processo de envelhecimento, a deficiência de vitamina D evolui gradualmente tornando-se evidente uma redução da concentração do 7-deshidrocolesterol na epiderme, e, conseqüentemente, uma diminuição da síntese de previtamina D desencadeada pela irradiação UVB. Indivíduos com aproximadamente 70 anos de idade apresentam valores equivalentes a 25% do valor dos níveis de 7-deshidrocolesterol de jovens. Por outro lado, uma diminuição da exposição à luz UV é frequente em idosos, especialmente quando surge a dificuldade ou a incapacidade de sair das suas residências, ou quando se encontram institucionalizados em unidades de prestação de cuidados de saúde. Para além disso, estes factores podem ser agravados por situações como por exemplo uma baixa ingestão alimentar de vitamina D, a falta de transporte, a imobilidade e o isolamento social. 60-80% da população idosa institucionalizada e cerca de 50% das mulheres não-institucionalizadas apresentam um déficite primário de vitamina D, especialmente durante a temporada de inverno.<sup>8,14</sup>

Relativamente à actividade dos VDR's, alguns estudos demonstraram uma diminuição da expressão do VDR com o envelhecimento, principalmente a nível do intestino, dos ossos e nos rins. No geral, a importância da expressão VDR no envelhecimento a nível do intestino e dos rins podem implicar uma redução no metabolismo do cálcio. No osso, a redução nos VDR resulta no aumento dos níveis de apoptose observados em osteoblastos envelhecidos, bem como na redução da expressão de proteínas responsáveis para a mineralização do osso, tais como a osteocalcina e a osteopontina.<sup>32</sup>

Tais resultados demonstram o interesse crescente no papel da 1,25(OH)<sub>2</sub>D e a importância de níveis adequados de vitamina D para a saúde humana e o possível envolvimento da vitamina D em muitos problemas de saúde relacionados com o envelhecimento, como por exemplo as doenças que afetam sistema osteoarticular e os músculos, o sistema imunitário, o sistema cardiovascular e alguns cânceres, entre outros (Figura 2 e 7).

## Vitamina D e ossos/músculos

A vitamina D desempenha um papel central no controlo da homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo, mostrando-se activamente envolvida na formação do osso, na reabsorção, na mineralização e na manutenção da função neuromuscular. A sua importância prende-se não só na construção e desenvolvimento do esqueleto durante a infância e adolescência, mas também no adultos e em especial nas pessoas idosas, para evitar perdas excessivas de massa óssea.

A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  liga-se com alta afinidade aos VDR's aumentando desta forma a absorção intestinal de cálcio e fósforo.<sup>32</sup> A absorção intestinal de cálcio, que em situações normais pode chegar aos 30-40%, encontra-se reduzida numa situação de deficiência de vitamina D que por sua vez leva a um aumento proporcional da secreção da PTH. O aumento da PTH restaura a homeostase do cálcio, aumentando a reabsorção tubular de cálcio nos rins, a mobilização do cálcio do osso e a produção da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .<sup>35</sup>

A PTH juntamente com a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  activam a osteoclastogénese, mobilizando uma quantidade adicional de cálcio a partir do osso, e formam marcadores bioquímicos de reabsorção e formação de osso que são quantificáveis na urina ou no sangue, proporcionando uma indicação da taxa de renovação óssea. A taxa de renovação óssea aumentada está associada a uma densidade mineral óssea (DMO) pobre, que pode ser um indicador para aumento da fragilidade, frequentemente associada com níveis de vitamina D  $< 50 \text{ nmol/L}$ .<sup>36</sup>

Na população idosa é extremamente frequente encontrar uma deficiência crónica de vitamina D que leva à osteoporose ou à perda gradual da massa óssea e que, por sua vez, resulta no comprometimento da integridade estrutural dos ossos trabeculares, com

ossos corticais mais finos e porosos, tornando os ossos menos resistentes e mais susceptíveis a fraturas.<sup>2</sup> Apesar de ser uma doença esquelética sistémica, a osteoporose afecta com maior gravidade a anca, as vértebras e o punho e é comumente referida como uma “doença silenciosa” porque não existem sintomas até que ocorra a primeira fratura, que é também o primeiro sinal de alarme.<sup>37</sup>

Mas não é apenas o declínio da massa óssea que contribui para um aumento do risco de fraturas em idosos mas também a perda progressiva da massa muscular e da força muscular, aumentando desta maneira o risco de quedas. Na sua forma ativada, a vitamina D exerce vários efeitos a nível muscular ligando-se aos VDR`s localizados no núcleo e na membrana celular do músculo. Assim sendo a 1,25(OH)<sub>2</sub>D é capaz de regular a expressão de genes de RNA mensageiro e, subseqüentemente, de promover a síntese de proteínas de novo. Especificamente, a vitamina D activa a proteína cinase C no músculo que resulta na libertação de cálcio, aumentando desta forma o pool de cálcio, que é essencial para a contracção muscular.<sup>25,32</sup>

Vários estudos demonstraram que a deficiência de vitamina D está associada a dor difusa e fraqueza musculares, principalmente nos grupos musculares proximais, e uma redução na velocidade de desempenho que pode levar a um risco aumentado de quedas recorrentes numa população mais idosa (com uma idade > 65 anos) e conseqüentemente a um aumento de risco significativo de fracturas com perda parcial ou total da independência.<sup>14</sup> Este aspecto é de grande importância porque, com o envelhecimento, assiste-se a um aumento da frequência de quedas que são uma das principais causas de morbilidade e mortalidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as lesões relacionadas com as quedas são a terceira principal causa de anos vividos com incapacidade no mundo.<sup>38,39</sup>

O efeito da suplementação de vitamina D sobre o risco de quedas foi analisada em vários estudos e mostrou uma redução do risco de quedas, alguma proteção contra a estimulação da atividade dos osteoclastos por PTH e um aumento da DMO.<sup>36</sup>

## Vitamina D e sistema imunitário

O sistema imunitário tem como principal característica a capacidade de reconhecer e reagir especificamente aos mais variados tipos de agentes endógenos ou exógenos. Até mesmo na presença de uma pequena quantidade de antígeno ocorre uma ativação do sistema, garantindo a eficácia na proteção contra milhares de microorganismos diferentes. A aquisição da memória imunológica permite desencadear uma resposta a algum agente infeccioso com o qual o hospedeiro já tenha entrado em contato, mesmo após longo período sem contato com ele.<sup>10,40,60</sup>

Ao longo do processo de envelhecimento, o sistema imunitário sofre uma deterioração da sua funcionalidade e da sua capacidade de responder à estimulação antigénica, que, por sua vez, resulta na incapacidade funcional e num aumento de susceptibilidade de doenças infecciosas, tumores e doenças degenerativas. Esta deterioração da função imunitária relacionada com a idade, também conhecida como imunossenescência, prende-se com a alteração do microambiente da citoquina e com a deficiência da imunidade inata e adaptativa. Em geral, todas as células do sistema imunológico são afetadas pelo envelhecimento, contribuindo assim para a alta vulnerabilidade a infecções e aumento da mortalidade observada em idosos.<sup>41</sup>

Durante muito tempo, atribui-se à vitamina D um papel importante exclusivamente no contexto da homeostasia do cálcio actuando apenas a nível do intestino, do rim e do esqueleto. A possibilidade de efeitos extraesqueléticos surgiram durante as últimas décadas com a descoberta dos VDR's em tecidos que não tem nenhum envolvimento na homeostase do cálcio. Juntamente com os VDR's, a enzima responsável pela conversão de 25(OH)D para a forma biologicamente activa 1,25(OH)<sub>2</sub>D, a 1 $\alpha$ -hidroxilase, foi identificada em outros tecidos para além do rim.<sup>10,12</sup>

Precisamente a descoberta de VDR em quase todas as células do sistema imunitário, nomeadamente as células T CD4+ e CD8+ activadas, as células B, os neutrófilos e as células apresentadoras de antigénio (APC), como por exemplo os macrófagos e as células dendríticas (DC), levou à investigação das funções e dos mecanismos da vitamina D no sistema imunitário.<sup>17,19</sup> Desde então, valorizou-se a importância da vitamina D com a sua actividade imunomoduladora ou imunorreguladora e as suas propriedades auto-imunes suprimindo em algumas situações a resposta imunitária e reforçando a ação noutras condições.<sup>42</sup>

Muitos estudos demonstraram que a sensibilidade à presença de 1,25(OH)<sub>2</sub>D é uma característica observada em muitas células do sistema imunitário que expressam o VDR tanto em estado de repouso bem como após a ativação celular.<sup>20,43</sup> Em relação aos efeitos moduladores da vitamina D foram descritos vários efeitos nomeadamente a regulação da proliferação e a função das células T, a supressão da activação das células T e a indução das células T reguladoras, modificando o perfil de expressão das citocinas e das células apresentadoras de antigénio (APC), em particular, as células dendríticas (DC), induzindo actividades pro- e anti-apoptóticas.<sup>16</sup> Os efeitos mais pronunciados da 1,25(OH)<sub>2</sub>D sobre as células imunes foram observados em DCs. O tratamento das DCs com 1,25(OH)<sub>2</sub>D ou com análogos inibe drasticamente a sua maturação e diferenciação promovendo a sua apoptose espontânea, e a inibição da activação de células T dependentes das DCs.<sup>15,17</sup> Outro factor muito importante, responsável pela segunda hidroxilação e a activação da vitamina D, a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, pode ser ativada e é capaz de sintetizar e secretar numa forma regulada a 1,25(OH)<sub>2</sub>D em APCs, sugerindo que a produção local de 1,25(OH)<sub>2</sub>D poderá servir como um mecanismo de feedback negativo para a prevenção de inflamação excessiva.<sup>44</sup> Resumindo, a presença de VDR numa grande parte nos componentes intervenientes do

sistema imunitário, a regulação das DC`s através de sinalização específica imunitária e a expressão regulada da  $1\alpha$ -hidroxilase aponta para a presença de um papel importante da vitamina D na imunomodulação paracrina ao reduzir localmente a resposta imunitária em caso de um processo inflamatório.<sup>15,45</sup> Todos estes efeitos da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  no sistema imunitário adaptativo pode contribuir para a prevenção de doenças auto-imunes e outras doenças inflamatórias crônicas.<sup>17</sup> Além disso, a vitamina D também interfere na expressão das citocinas e quimioquinas, derivadas das DC`s, utilizando vários mecanismos moleculares, nomeadamente a intervenção, duma forma direta, na iniciação e regulação da transcrição ou, duma forma indireta, com a ajuda de outras vias de sinalização.<sup>19</sup> Muitos estudos demonstraram que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aumenta a tolerância imunológica das DC`s, que promove a produção e função de células T reguladoras (Treg), mediadores críticos da tolerância do sistema imunitário; e que atua também diretamente sobre os linfócitos T para inibir a sua proliferação, resultando em anergia de células T, ou seja, as células T antígeno-específicas continuam presentes, mas não conseguem funcionar plenamente.<sup>15,20</sup>

A vitamina D tem um papel fulcral na imunidade inata atuando como um estimulador potente de peptídeos antimicrobianos e é dependente de uma quantidade suficiente de  $25(\text{OH})\text{D}$  circulante para a produção de catelicidina e de alguns defesinas no corpo humano. Acredita-se que a produção local de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  poderia ser a maneira preferida de responder aos desafios dos antígenos microbianos.<sup>44</sup> A expressão de proteínas antimicrobiais nos macrófagos, nos monócitos, nos neutrófilos, nas células NK (Natural Killer) e nas células epiteliais podem ser estimuladas através da vitamina D após a exposição a vários agentes infecciosos, incluindo bactérias, vírus, fungos e parasitas.<sup>17</sup> Esta nova perspectiva da vitamina D e o sistema imunitário surgiu a partir de vários estudos que esclareceram os mecanismos pelos quais a vitamina D é capaz de

direcionar as ações imunomoduladoras numa grande variedade de células envolvidas no sistema imunitário (Figura 8).<sup>46</sup>

## Vitamina D e sistema cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbidade e mortalidade na população mais idosa que apresenta com maior frequência extensa aterosclerose, maior prevalência de doença arterial coronária de múltiplos vasos, isquemia silenciosa, enfarte do miocárdio e outras alterações cardíacas em comparação com a população mais jovem. Após a descoberta da multifuncionalidade da vitamina D surgiu a hipótese da deficiência da vitamina D poder estar relacionada com uma maior susceptibilidade e um maior risco de desenvolver uma síndrome metabólica, hipertensão arterial ou doenças cardiovasculares, como por exemplo a doença arterial coronária, o enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral.<sup>47,48</sup>

A ativação e expressão de VDR e da  $1\alpha$ -hidroxilase podem ser encontradas no coração e nos vasos sanguíneos, considerando-os, desta forma, como alvos na atividade da vitamina D (Figura 9). A vitamina D inibe a proliferação das células musculares lisas vasculares através dum fluxo aguda de cálcio nas células. Outro efeito desencadeado pela deficiência da vitamina D é a elevação dos níveis de PTH levando a um aumento da contratilidade cardíaca e calcificação do miocárdio, que, por sua vez, resultam num aumento da pressão sanguínea e hipertensão, disfunção do miocárdio e doença vascular.<sup>49,50</sup> Este efeito é possível devido à presença de receptores de PTH no sistema cardiovascular, tanto na parede dos vasos como no miocárdio.<sup>10</sup> O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel central na regulação dos electrólitos e manutenção do volume e da pressão arterial dentro dos valores normais. A vitamina D é um supressor endógeno do SRAA e inibe diretamente a expressão da renina, bloqueando a atividade da resposta do AMP cíclico no promotor do gene da renina e atuando positivamente nas doenças cardiovasculares que apresentam um SRAA hiperativo.<sup>50,51</sup> Num estudo elaborado por Bouillon et al. foram comparados ratos que

apresentavam nenhuma atividade a nível da VDR e da  $1\alpha$ -hidroxilase (ratos “knockout”) com ratos normais e foi detectado uma elevação da produção de renina nos ratos “knockout” que desenvolveram um aumento da pressão arterial.<sup>48</sup>

A vitamina D também pode oferecer uma proteção contra o desenvolvimento de aterosclerose, da calcificação vascular e da disfunção endotelial. Um estudo recente sugeriu que um nível baixo de 25(OH)D influencia a atividade ou a expressão dos macrófagos e linfócitos nas placas ateroscleróticas e demonstrou uma possível ligação com marcadores inflamatórios. Os efeitos anti-aterosclerótica da vitamina D incluem a inibição da absorção do colesterol pelos macrófagos e a formação de células de espuma (“foam cell”); a infra-regulação da proliferação e da migração de células do músculo vascular liso; e a supressão da libertação de citocinas inflamatórias, tais como o factor de necrose tecidual (TNF- $\alpha$ ), a IL-6 e a IL-10, diminuindo assim o processo de inflamação que desencadeia uma activação endotelial e uma expressão de moléculas de adesão endoteliais.<sup>47,48,52</sup> É importante não esquecer a ligação estreita entre a alteração da concentração da vitamina D e a calcificação vascular que resulta não só da proliferação e da migração de células do músculo vascular liso mas também do processo osteogénico. Considera-se que a calcificação vascular, desencadeada pela deficiência da vitamina D, poderá eventualmente provocar um risco aumentado de trombogénese, estenose da artéria coronária e enfarte do miocárdio.<sup>47,53</sup>

Por fim, mas não menos relevante, o papel da vitamina D na sensibilidade à insulina que pode ser associada à diabetes e à síndrome metabólica. Num estudo recente sobre a 25(OH)D sérica na Diabetes Mellitus, Dhia et al. concluíram que o controlo glicémico e a duração da diabetes eram os factores que marcaram de forma negativa a concentração da 25(OH)D sérica e vice versa. Desta maneira, a ligação entre a vitamina D e a hiperglicémia crónica parece reflectir as complicações da diabetes que por sua vez

diminuem os níveis da vitamina D. Esta diminuição progressiva da síntese da vitamina D é resultado da nefropatia diabética com diminuição da atividade da hidroxilação no rim.<sup>54</sup>

## Vitamina D e cancro

Várias descobertas ao longo dos últimos anos apoiaram a opinião de que o cancro pudesse estar intimamente ligado ao processo de envelhecimento que, por sua vez, é influenciado pelo ambiente e pelos factores genéticos. Pode-se encontrar uma explicação para esta ligação a nível celular, onde por exemplo espécies reativas de oxigênio provocam acumulação de danos no ADN e nas proteínas e estão envolvidas na carcinogénese e no envelhecimento. Outro aspeto que suscitou um grande interesse é a ligação de vários tumores à homeostasia da vitamina D. Em vários trabalhos experimentais foram demonstrados os efeitos anticancerígenos, tais como a inibição da angiogénese e a indução de apoptose; e que uma deficiência de vitamina D estaria associada a um aumento da incidência de tumores, incluindo o cancro da mama, colorrectal e da próstata.<sup>4</sup>

Relativamente ao mecanismo de ação da vitamina D é importante sublinhar a regulação de vários genes através do VDR que expressam as VDREs, a  $1\alpha$ -hidroxilase, a vitamina D e os seus análogos para a inibição do crescimento de células tumorais em várias linhas celulares do cancro e para a inibição da progressão do ciclo celular. Assim sendo, a vitamina D funciona como um agente anti-proliferativo ou um pro-apoptótico para induzir ou suprimir os factores de crescimento e as moléculas de adesão celular que podem promover a metastização.<sup>49,55</sup>

Em estudos realizados por Hoffmann, Peller e outros foi relatado a ligação entre o risco de carcinogénese e a exposição solar chegando a conclusão que a mortalidade por cancro aumenta com o aumento da distância para o equador. Este resultado significa que quanto maior for a latitude, menor será a exposição solar e consequentemente a produção de vitamina D levando a um aumento de risco e de mortalidade por

cancro.<sup>21,56</sup> De Fries et al. concluíram que a exposição solar oferece um efeito protetor evidente para os tumores do estômago, colo-retal, do fígado e vesícula biliar, do pâncreas, do pulmão, da glândula mamária, da próstata, da bexiga e do rim.<sup>5</sup> Para além da exposição ao sol existem outras fontes de vitamina D, nomeadamente, vitamina D proveniente da alimentação e da suplementação. Ensaio clínicos demonstraram potenciais efeitos terapêuticos da vitamina D em diferentes tipos de tumores. Por exemplo, num estudo de Woo et al. observou-se que em mais de 50% dos homens, que participaram no ensaio, com cancro da próstata e com níveis do antígeno prostático específico (PSA) a subir, desenvolveu-se uma diminuição dos níveis séricos do PSA com a introdução da suplementação oral diária.<sup>49,56</sup>

Apesar da unanimidade em relação ao efeito anti-cancerígeno da vitamina D, existem assuntos relacionados que necessitam de ser esclarecidos, como por exemplo os mecanismos de supressão de crescimento desencadeado pela vitamina D em diferentes tipos de células tumorais ou os resultados inconclusivos ou até, em alguns casos, contraditórios das associações vitamina D e a mortalidade por cancro.<sup>5,21,49</sup>

## Vitamina D e suplementação

A vitamina D é produzida naturalmente através da exposição do corpo humano à luz solar sofrendo alterações com as estações do ano, a latitude geográfica, a poluição atmosférica ou com o uso de protetores solares que têm implicações a nível da exposição aos raios UV e síntese de vitamina D na pele. Assim sendo, é importante para as pessoas com exposição solar limitada incluir boas fontes de vitamina D na sua alimentação.<sup>2,12</sup> Como já referido anteriormente, a deficiência de vitamina D é uma situação frequentemente observada na população mais idosa e que pode levar a consequências graves de saúde. É por isso importante uma abordagem pró-ativa dos médicos e encontrar um tratamento adequado para combater a deficiência da vitamina D. Para além da idade é necessário ter em consideração o sexo, o índice de massa corporal, a cor da pele, a mobilidade e a ingestão de cálcio e vitamina D através da alimentação.<sup>8</sup>

A suplementação com vitamina D deve ser recomendada à população mais idosa, a pessoas com a cor de pele mais escura e a pessoas que apresentam alto risco de desenvolver uma insuficiência de vitamina D para manter uma concentração sanguínea adequada de 25(OH)D. Para determinar as doses adequadas de suplementação de vitamina D com o objetivo de obter níveis de 25(OH)D dentro de valores aceitáveis, deve-se ter em conta os efeitos que podem causar confusão e a variação interindividual nas respostas de PTH à suplementação de vitamina D.<sup>57</sup>

Em vários estudos desenvolvidos ao longo dos últimos anos chegou-se à conclusão que, em geral, uma suplementação de vitamina D de 20µg (800 UI) pode alcançar um nível sérico de vitamina D de 75nmol/L, que corresponde ao limite inferior dos valores normais, segundo Cesari et al.. Um estudo realizado por Harris et al. mostra

que a suplementação de um grupo de idosos com uma dose diária de 20µg (800UI) durante 8 semanas resultou num valor médio de grupo de 75 nmol/L. Contudo foi necessário uma dose mais elevada de 37,5µg (1500UI) durante 8 semanas para atingir um valor acima dos 75 nmol/L na maioria dos idosos. Mas a maioria dos idosos residentes em lares exigiam uma dose de 125µg (5000UI) durante mais de 12 semanas para alcançar um valor acima dos 75 nmol/L.<sup>9</sup> Vários ensaios clínicos demonstraram a eficácia destas altas doses de suplementação de vitamina D no aumento dos níveis séricos de 25(OH)D, especialmente em grupos de alto risco, apesar de ainda não haver valores estabelecidos de doses ideais.<sup>8,13</sup>

A suplementação oral é a forma mais eficaz para tratar a deficiência de vitamina D com muitas preparações de vitamina D e os seus metabólitos disponíveis. Os dois suplementos mais comuns são o ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) e o colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), ambos igualmente eficazes na elevação dos níveis séricos de 25(OH)D.<sup>35</sup> Whiting et al. estudaram vários modelos de reposição dos valores normais de vitamina D e chegaram à conclusão que a eficácia aumenta com uma administração diária em comparação com uma administração semanal ou mensal para aumentar as concentrações séricas 25(OH)D.<sup>9</sup>

A terapia de suplementação de vitamina D é considerada por muitos como seguro, mas foram relatados alguns casos de toxicidade causada por ingestão excessiva de vitamina D. A dose mais alta para uma ingestão oral diária clínica de vitamina D, que não apresenta um risco de efeitos adversos para a maioria dos adultos saudáveis ainda não foi estabelecida, mas considera-se atualmente um nível máximo tolerável um consumo de 50µg/dia (2000UI/dia), apesar de haver vários relatos que asseguram que a ingestão prolongada de 10 000 unidades não representa qualquer risco. A toxicidade da vitamina D é uma situação extremamente rara mas possível com doses excessivamente

altas porque a vitamina D pertence às vitaminas lipossolúveis e não é facilmente excretada ao contrário de vitaminas hidrossolúveis.<sup>58</sup> Uma possível causa de toxicidade por vitamina D aponta para a intoxicação iatrogênica devido à automedicação ou por ingestão acidental de doses excessivas causando hipercalcemia. Este aspecto é muito importante principalmente em idosos frágeis e institucionalizados, nos quais podemos encontrar muitas vezes uma baixa ingestão diária de líquidos, uma sensação de sede reduzida em comparação com pessoas mais jovens e frequentemente o uso de diuréticos. Este aumento de risco de desidratação e a necessidade de uma terapia de suplementação com doses elevadas, podem levar a um aumento de risco de hipercalcemia acidental nestes idosos afetando todos os principais sistemas e órgãos. A normalização dos níveis séricos de 25(OH)D pode ser restabelecida através da descontinuação da suplementação da vitamina D em doentes com hipervitaminose D.<sup>8,31,32</sup> Deste modo, os médicos devem ser sensibilizados para um doseamento cuidadoso de vitamina D, principalmente nos casos, em que se considera ser de uso clínico; devem ter cuidado com a prescrição de vitamina D em doses elevadas, sem monitorização e devem ser sensíveis aos potenciais efeitos tóxicos da vitamina D.<sup>58</sup>

## Considerações finais

O envelhecimento afeta a formação da forma ativa da vitamina D, causando deficiência da vitamina D com uma redução de cerca de 50% da produção normal. Esta deficiência, resultando, frequentemente, da diminuição da função renal relacionado com a idade, pode estar associada a um aumento da PTH no soro, que por sua vez pode causar problemas, por exemplo, a nível da saúde óssea, da função muscular e no desenvolvimento de alguns tumores.<sup>13,30</sup> Nos seres humanos existem duas fontes principais de vitamina D, nomeadamente a produção através da fotosíntese na pele, que equivale a 90% da vitamina D circulante, e a ingestão através da alimentação.<sup>24</sup> Por isso, outro aspecto importante relatado em vários estudos, é a produção cutânea de vitamina D diminuída na população idosa, muitas vezes devido a uma exposição solar reduzida, uma vez que indivíduos idosos passam pouco tempo ao ar livre.<sup>29</sup>

Durante as últimas décadas, ocorreu uma evolução significativa relacionada com o conhecimento acerca do metabolismo da vitamina D e os VDR`s, demonstrando que a forma ativa da vitamina D não é apenas produzida no rim regulando a homeostasia do cálcio e do fósforo, mas também em vários outros tecidos, e que muitos tecidos, normais e patológicos, expressam o VDR.<sup>1,19</sup> Com este conhecimento, chegou-se à conclusão e ao reconhecimento geral que a vitamina D desempenha um papel fundamental na função de vários tecidos e órgãos que não têm qualquer relação com a saúde óssea e a homeostasia de cálcio.<sup>6</sup> Vários estudos demonstraram que muitos sistemas podem ser afetados, como por exemplo o sistema imunitário, cardiovascular, os músculos, o pâncreas e o cérebro, entre outros. Este conjunto de alterações conduz evidentemente ao desenvolvimento de várias co-morbilidades e a uma diminuição significativa da qualidade de vida na população idosa.<sup>10,27</sup>

A deficiência de vitamina D é um problema clínico comum a nível mundial e, por isso, deve-se ter um alto índice de suspeita nas populações com maior risco de deficiência, sabendo que a maioria das pessoas com deficiência leve é assintomática.<sup>21</sup> É importante identificar e tratar a população com deficiência de vitamina D, não só para manter um bom desenvolvimento ósseo e uma força muscular adequada, mas também para evitar o desenvolvimento de co-morbilidades e reduzir a mortalidade associada.<sup>8,13</sup> Para a população mais idosa, que em geral apresenta uma mobilidade reduzida, a exposição solar regular é difícil de conseguir, sendo necessário a suplementação com vitamina D. Obviamente, a eficácia de qualquer regime de estilo de vida ou suplemento depende do nível de cumprimento.<sup>10,59</sup> Ao longo dos últimos anos chegou-se à conclusão que, em geral, uma suplementação de vitamina D de 20µg (800 UI) pode alcançar um nível sérico de vitamina D de 75nmol/L, que corresponde ao limite inferior dos valores normais.<sup>9</sup> É também importante ter em atenção possíveis efeitos indesejados da suplementação de vitamina D de longo prazo, podendo causar hipervitaminose D, que por sua vez leva ao aumento de risco de hipercalcemia acidental, principalmente em idosos, afetando todos os principais sistemas e órgãos.<sup>8,31,32</sup>

Concluindo, a manutenção da auto-suficiência é de extrema importância para a população em geral mas especialmente para a população mais idosa considerando a existência de um rápido aumento da esperança de vida em todo o mundo e particularmente nos países em desenvolvimento, influenciada por fatores genéticos e ambientais.<sup>14</sup> É notável que a vitamina D, como um importante fator ambiental, desempenhe um papel significativo em oferecer longevidade, retardando o processo de envelhecimento.<sup>22</sup>

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Fernando José Lopes dos Santos, por todo o apoio e profissionalismo durante a realização deste artigo de revisão.

Também gostaria de agradecer aos meus pais, Maria da Conceição Ribeiro e César Ribeiro, por tudo aquilo que me ensinaram e por todos os apoios necessários.

Agradeço ao meu irmão Norberto Ribeiro, a Cláudia Oliveira, a Marta Ribeiro, a Sra. Adelina Correia, ao Sr. António Martins, a Carolina Martins e ao Francisco Martins todo o suporte e atenção que me deram ao longo deste trabalho.

Por último, agradeço especialmente à minha namorada Amélia Martins pelo apoio e compreensão inestimáveis, pelos diversos sacrifícios suportados e pelo constante encorajamento, motivando-me sempre ao longo deste percurso.

## Referências bibliográficas

1. Cesari M, Incalzi RA, Zamboni V, Pahor M. Vitamin D hormone: A multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2011 Apr;11(2):133-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134097>
2. Lanske B, Razzaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2007 Nov;1117:94-105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531460>
3. Borges MC, Martini L a, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Apr [cited 2014 Feb 5];27(4):399–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20971616>
4. Tuohimaa P. Vitamin D and aging. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2014 Feb 21];114(1-2):78–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076009000144>
5. Tuohimaa P. Vitamin D, aging and cancer. *Nutr Rev* [Internet]. 2008 Oct;66(10 Suppl 2): S147-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844840>
6. Heaney RP. Symposium : Optimizing Vitamin D Intake for Populations with Special Needs : Barriers to Effective Food Fortification and Supplementation Barriers to Optimizing Vitamin D 3 Intake for the Elderly 1. 2006;(4):1123–5.
7. Annweiler C, Schott A-M, Berrut G, Chauviré V, Le Gall D, Inzitari M, et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Feb 21];62(3):139–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628264>
8. Oudshoorn C, van der Cammen TJM, McMurdo MET, van Leeuwen JPTM, Colin EM. Ageing and vitamin D deficiency: effects on calcium homeostasis and considerations for vitamin D supplementation. *Br J Nutr* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 Jan 24];101(11):1597–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19393111>
9. WhitingSJ, Calvo MS. Correcting poor vitamin D status: do older adults need higher repletion doses of vitamin D3 than younger adults? *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2010 Aug;54(8):1077-84 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20440693>
10. Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Feb 7];69(1):27–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429678>

11. Reichrath J. Unravelling of hidden secrets: The role of vitamin D in skin aging. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2012 Jul 1;4(3):241–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3583884&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Mullins RJ, Camargo CA. Shining a light on vitamin D and its impact on the developing immune system. *Clin Experim Allergy* [Internet]. 2011;41:766-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561491>
13. Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Jun [cited 2014 Feb 13];42(2):319–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23702404>
14. Passeri G, Vescovini R, Sansoni P, Galli C, Franceschi C, Passeri M. Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Exp Gerontol* [Internet]. 2009;43(2):79–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698310>
15. Hayes DP. Vitamin D and ageing. *Biogerontology* [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Feb 21];11(1):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19844804>
16. van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr Rev* [Internet]. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S125-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844839>
17. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2014 Feb 21];25(9):1597–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180136>
18. Vanderschueren D, Pye SR, O'Neill TW, Lee DM, Jans I, Billen J, et al. Active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) and bone health in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Feb 21];98(3):995–1005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386642>
19. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Aug [cited 2014 Jan 28];10(4):482–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427238>
20. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Feb 21];13(1):21–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845364>
21. Mullin GE, Dobs A. Vitamin D and its role in cancer and immunity : a prescription for sunlight. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2007 Jun;22(3):305–22. Review. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507731>

22. Najmi Varzaneh F, Sharifi F, Hossein-Nezhad A, Mirarefin M, Maghbooli Z, Ghaderpanahi M, et al. Association of vitamin D receptor with longevity and healthy aging. *Acta Med Iran* [Internet]. 2013 Jan;51(4):236–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690102>
23. Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan a, Cachat J, Kalueff a. Vitamin D, nervous system and aging. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2009 Dec [cited 2014 Jan 27];34 Suppl 1:S278–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660871>
24. Moan J, Lagunova Z, Lindberg FA, Porojnicu AC. Seasonal variation of 1,25-dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2014 Feb 21];113(3-5):217–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076009000168>
25. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Aug;88(2):537S–540S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689397>
26. Busse B, Bale H a, Zimmermann E a, Panganiban B, Barth HD, Carriero A, et al. Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture. *Sci Transl Med* [Internet]. 2013 Jul 10 [cited 2014 Jan 31];5(193):193ra88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843449>
27. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke a JP, Visser M, Deeg DJH, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Jun [cited 2014 Feb 19];92(6):2058–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341569>
28. Matheï C, Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaensen W, Gruson D, Degryse J-M. No relation between vitamin D status and physical performance in the oldest old: results from the Belfrail study. *Age Ageing* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Feb 21];42(2):186–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360776>
29. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Age but not gender modulates the relationship between PTH and vitamin D. *Bone* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Feb 21];47(2):408–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20452474>
30. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Feb 21];42(2):267–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024243>
31. Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2009 [cited 2014 Feb 21];48(2):160–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243368>

32. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2005 Jun [cited 2014 Feb 21];26(3):203–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811435>
33. Tejwani V, Qian Q. Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. *Nutrients* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Mar 5];5(6):1913–36. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3725483&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty K a. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1997 Mar;65(3):790–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9062531>
35. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Mar 20];5(9):3605–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3798924&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Von Hurst PR, Stonehouse W, Kruger MC, Coad J. Vitamin D supplementation suppresses age-induced bone turnover in older women who are vitamin D deficient. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Jul [cited 2014 Feb 21];121(1-2):293–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304051>
37. Plawecki K, Chapman-Novakofski K. Bone health nutrition issues in aging. *Nutrients* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Feb 21];2(11):1086–105. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3257623&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SMF, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Aug [cited 2014 Jan 24];91(8):2980–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16684818>
39. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Mar 20];5(1):111–48. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3571641&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*

- [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Aug [cited 2014 Feb 21];25(4):617–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872803>
41. Espino J, Pariente J a, Rodríguez AB. Oxidative stress and immunosenescence: therapeutic effects of melatonin. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Feb 17];2012:670294. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3549369&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  42. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Mar 19];1287:45–58. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3717170&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  43. Peelen E, Knippenberg S, Muris A-H, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JWC, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Oct [cited 2014 Feb 21];10(12):733–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621002>
  44. Schwalfenberg GK A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2011 Jan;55(1):96-108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824663>
  45. Bikle DD. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2008 Jul;17(4):348–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18660668>
  46. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest Suppl* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Feb 21];243(Suppl 243):92–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536769>
  47. 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* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Feb 21];97(1):169–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013101>
  48. Giallauria F, Milaneschi Y, Tanaka T, Maggio M, Canepa M, Elango P, et al. Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Feb 21];97(10):3717–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3674293&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

49. Guo J, Liu ZS. Multiple effects of vitamin D. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2013;126(15):2978–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924478>
50. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, van Dam RM. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med* [Internet]. 2007 Jun;261(6):558-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547711>
51. Dong J, Lau CW, Wong SL, Huang Y. Cardiovascular benefits of vitamin D. *Sheng Li Xue Bao*.2014;66(1):30–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553867>
52. Ku Y-C, Liu M-E, Ku C-S, Liu T-Y, Lin S-L. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *World J Cardiol* [Internet]. 2013 Sep 26 [cited 2014 Mar 24];5(9):337–46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3783986&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Weng S, Sprague JE, Oh J, Riek AE, Chin K, Garcia M, et al. Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Mar 24];8(1):e54625. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3551761&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
54. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH) D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Mar 24];7(12):2686–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3919402&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Mar 25];5(10):3993–4021. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3820056&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
56. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2013 Jan 1;5(1):51-108. Review. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24494042>
57. Schoenmakers I, Francis RM, McColl E, Chadwick T, Goldberg GR, Harle C, et al. Vitamin D supplementation in older people (VDOP): Study protocol for a randomised controlled intervention trial with monthly oral dosing with 12,000 IU, 24,000 IU or 48,000 IU of vitamin D<sub>3</sub>. *Trials* [Internet]. *Trials*; 2013 Jan [cited 2014 Mar 19];14(1):299. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3848647&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

58. Koul P a, Ahmad SH, Ahmad F, Jan R a, Shah SU, Khan UH. Vitamin d toxicity in adults: a case series from an area with endemic hypovitaminosis d. *Oman Med J* [Internet]. 2011 May;26(3):201–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3191699&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Nowson C a. Prevention of fractures in older people with calcium and vitamin D. *Nutrients* [Internet]. 2010 Sep [cited 2014 Feb 21];2(9):975–84. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3257715&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, Eds. *Harrison Medicina Interna: volumes I e II*. 18.ed. Mc Graw Hill, 2012.