

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANO LETIVO 2015/2016

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## **VITAMINA D NA GASTRENTEROLOGIA: PROFILÁTICA, TERAPÊUTICA OU SECUNDÁRIA?**

Luís Augusto Montenegro Ledo

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do  
Porto

Universidade do Porto

**Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Marta Salgado Rodrigues**

Porto 2016

CONSELHO PEDAGÓGICO

Rua Jorge Viterbo Ferreira, 228. Edifício A, Piso 6, Sala 16

4050-313 Porto

TELEFONE + 351 22 042 80 09/ 10/ 48

E-mail: [conped@icbas.up.pt](mailto:conped@icbas.up.pt)

**Nome:** Luís Augusto Montenegro Ledo

**Vitamina D na Gastreenterologia: profilática, terapêutica ou secundária?**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetido  
ao Instituto de Ciências Abel Salazar

Ano letivo 2015/ 2016

Área: Gastreenterologia

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Marta Salgado Rodrigues

**Categoria:** Assistente Hospitalar Graduada de Gastreenterologia e  
Assistente da Unidade Curricular de Medicina I no ICBAS-UP/ CHP

**Afiliação:** Serviço de Gastreenterologia no Centro Hospitalar do Porto

**Agradecimentos**

À Dra. Marta Salgado pela dedicação, apoio e orientação prestados, assim como, à minha família e amigos.

## **Índice de Abreviaturas**

VDR: recetor da vitamina D

IL: interleucina

IFN: interferão

TNF: fator de necrose tumoral

CTLA-4: antigénio do linfócito T citotóxico 4

TGF: fator de transformação de crescimento

CCR: cancro colo-retal

UV-B: radiação solar ultravioleta B

WHI: *Women's Health Initiative*

CU: colite ulcerosa

DC: doença de Crohn

DII: doença inflamatória intestinal

TRH: terapia de reposição hormonal

CDAI: índice da atividade clínica da doença

IBDQ: questionário da doença inflamatória intestinal

DHGNA: doença hepática gorda não alcoólica

HCC: hepatite C crónica

CHC: carcinoma hepatocelular

VHC: vírus da hepatite C

RVS: resposta viral sustentada

PTH: hormona para-tiroideia

IMC: índice de massa corporal

MxA: gene estimulado pelo interferão

FGF: fator de crescimento intestinal fibroblástico

## **Resumo**

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, obtida a partir da dieta ou da síntese cutânea. Tem, na verdade, um papel clínico importante devido, não só, à sua relação com a homeostasia do cálcio e com o metabolismo ósseo, mas também à sua capacidade de regulação de muitas outras funções celulares, entre as quais se podem destacar as funções imunológicas.

De facto, existem várias patologias gastroenterológicas, que ao interferirem com a absorção intestinal da vitamina D podem diminuir os níveis séricos de 25-hidroxitamina D, tais como: doença celíaca, doença de Crohn, insuficiência pancreática e síndrome de intestino curto.

Em relação ao cancro colo-retal, vários estudos observacionais mostraram que uma maior ingestão de cálcio e de vitamina D está associada a uma redução do risco de desenvolvimento de cancro colo-retal e da incidência de adenomas. Apesar de tal, ainda não existem evidências claras que suportem que uma suplementação com vitamina D possa ser benéfica em termos profiláticos.

Desde o início dos anos 80 que a deficiência de vitamina D é vista como um fator de risco ambiental para a doença de Crohn. Mais tarde, vários estudos sugeriram que existiria uma relação entre os níveis séricos de vitamina D e a atividade da doença.

Já sobre o papel da vitamina D na patologia hepática, estudos realizados demonstraram existir uma associação entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento e evolução da esteatose hepática não alcoólica, assim como, com a evolução da hepatite C crónica. Face a tais evidências, há autores que já recomendam a triagem da hipovitaminose D por rotina em doentes com patologia hepática.

Apesar das várias descobertas científicas efetuadas até ao momento sobre a relação entre a vitamina D e algumas das principais patologias gastroenterológicas é necessário a realização de mais estudos, de maneira a poder-se determinar concretamente o papel da vitamina D na gastroenterologia.

**Palavras-chave:** “vitamin D”, “inflammatory bowel disease”, “colorectal cancer”, “liver disease”, “chronic hepatitis C”, “nonalcoholic fatty liver disease”.

## **Abstract**

Vitamin D is a fat-soluble vitamin obtained from dietary or skin synthesis. It has, in fact, an important clinical role due not only to their relationship to calcium homeostasis and bone metabolism, but also to its ability to regulate many other cellular functions, among which we can highlight the immune functions.

In fact, there are several gastroenterological diseases, which by interfering with intestinal absorption of vitamin D can decrease serum levels of 25-hydroxyvitamin D, such as celiac disease, Crohn's disease, pancreatic insufficiency and short bowel syndrome.

Regarding colorectal cancer, several observational studies showed that a higher intake of calcium and vitamin D is associated with a reduction in the risk of colorectal cancer development and incidence of adenomas. Despite this, there are still no clear evidence to support that supplementation with vitamin D may be beneficial in prophylactic terms.

Since the early 80's that vitamin D deficiency is seen as an environmental risk factor for Crohn's disease. Later, several studies have suggested that there would be a relationship between serum vitamin D levels and disease activity.

Already on the role of vitamin D in the liver disease, studies have demonstrated an association between vitamin D deficiency and the development and evolution of NAFLD, as well as with the evolution of chronic hepatitis C. Faced with such evidence, some authors now recommend screening for vitamin D deficiency routinely in patients with liver disease.

Despite the many scientific discoveries made so far about the relationship between vitamin D and some of the major gastroenterological diseases, it is necessary to conduct further studies in order to be able to determine precisely the role of vitamin D in gastroenterology.

**Key-words:** vitamin D, inflammatory bowel disease, colorectal cancer, liver disease, chronic hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease.

**Índice**

Objetivo e Metodologia .....	8
Introdução.....	9
Papel da Vitamina D no Cancro Colo-Retal .....	12
Papel da Vitamina D na Doença Inflamatória Intestinal.....	19
Papel da Vitamina D na Doença Hepática.....	24
Papel da Vitamina D na HCC.....	25
Papel da Vitamina D na DHGNA.....	27
Conclusão.....	29
Referências Bibliográficas .....	30

### **Objetivo e Metodologia**

O objetivo desta dissertação é realizar uma revisão bibliográfica sobre o eventual papel profilático, terapêutico ou secundário na doença inflamatória intestinal, no cancro colo-retal e na patologia hepática.

A seleção das patologias em questão prendeu-se pelo facto, do papel da vitamina D apresentar evidências científicas mais fortes relativamente a estas.

Em relação à metodologia, pesquisaram-se artigos científicos com o recurso às seguintes palavras-chave: “vitamin D”, “inflammatory bowel disease”, “colorectal cancer”, “liver disease”, “chronic hepatitis C” e “nonalcoholic fatty liver disease” nas bases de dados *UpToDate* e *PubMed*.



## Introdução

A vitamina D, ainda que presente em alguns alimentos (óleos de fígado de peixe e alimentos fortificados com vitamina D), tem como principal fonte endógena a síntese cutânea após exposição solar. A vitamina D obtida a partir da dieta ou da síntese dérmica é biologicamente inativa, pelo que, é necessária a sua conversão enzimática em metabolitos ativos. A vitamina D é convertida enzimaticamente no fígado em 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D, calcidiol). Esta é a sua principal forma circulante, sendo também a forma utilizada para o seu doseamento sérico. Subsequentemente, no rim, as células epiteliais do túbulo proximal são responsáveis pela hidroxilação em 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 (OH) D, calcitriol), a sua forma ativa [1].

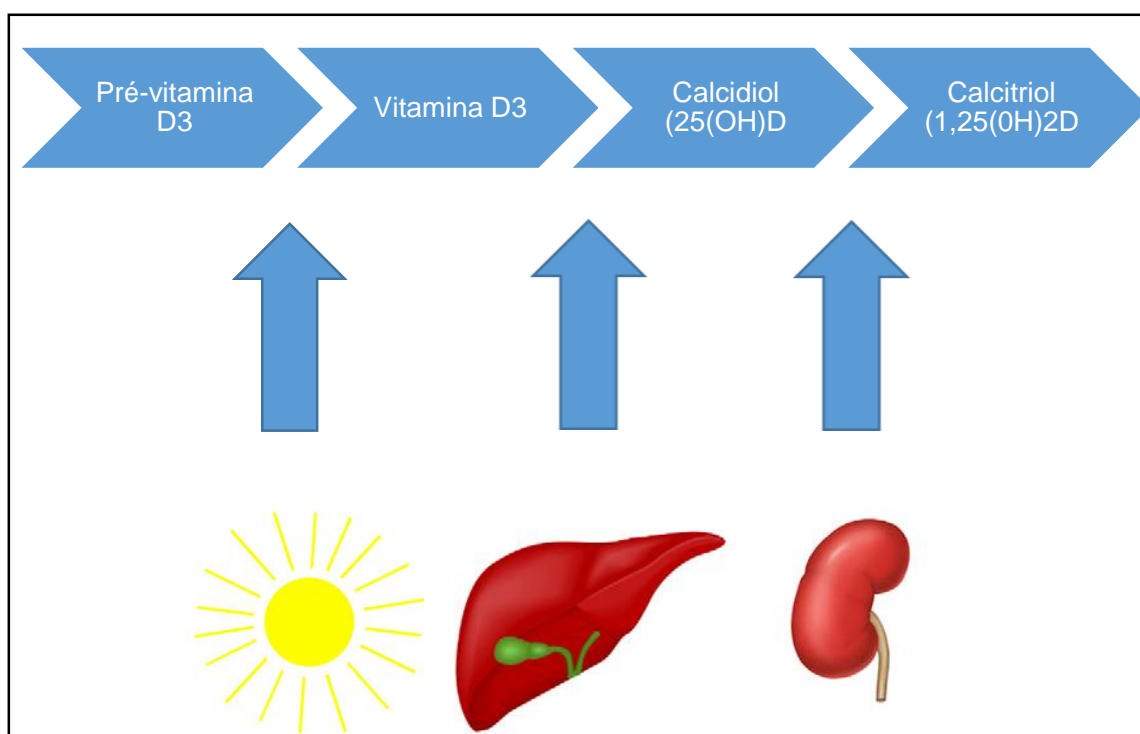


Figura 1: Metabolismo da Vitamina D

A vitamina D e os seus metabolitos têm um papel clínico importante, dada a sua relação com o metabolismo ósseo, do cálcio e do fósforo. Uma deficiência de vitamina D leva à diminuição da absorção intestinal de cálcio e fósforo. Numa fase inicial, a hipofosfatemia é mais acentuada do que a hipocalcemia. Com a persistência da deficiência de vitamina D ocorre agravamento da hipocalcemia, com desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário e, conseqüente fosfatúria e desmineralização óssea. Se esta deficiência for suficientemente grave e prolongada, pode mesmo haver o

desenvolvimento de raquitismo (em crianças) e/ou de osteomalácia (em crianças e adultos). Atualmente, estas patologias observam-se mais comumente, ou em países em desenvolvimento, ou em determinadas populações específicas (populações com baixa exposição solar ou doentes com síndromes de má absorção, por exemplo).

Apesar da deficiência grave ser rara em países desenvolvidos, a deficiência de vitamina D subclínica é relativamente comum e está associada a um aumento do risco de desenvolvimento de osteoporose. Na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição, 41,5% dos participantes adultos apresentavam níveis de vitamina D abaixo de 20ng/mL (50 nmol / L) [2].

Para além dos efeitos metabólicos bem estabelecidos da vitamina D, recentemente verificou-se que a vitamina D desempenha um importante papel em vários níveis do sistema imunológico: ao nível da resposta antibacteriana, na apresentação de antigénios e, da regulação da imunidade inata e adquirida. De facto, os recetores de vitamina D (VDRs) foram descobertos em quase todas as células do sistema imunológico, como por exemplo, células T CD4 + e CD8 +, células B, neutrófilos e células apresentadoras de antigénios tais como macrófagos e células dendríticas. Uma análise do genoma revelou que um grande número de genes, pelo menos 913, são influenciados pelos níveis de vitamina D [3].

Os VDRs podem também ser encontrados na maior parte dos órgãos do corpo humano, incluindo o cólon, o intestino delgado, o osso, a mama, o cérebro, o pâncreas, a hipófise e os músculos. Por outro lado, as células epiteliais do rim não são as únicas capazes de converterem calcidiol em calcitriol, as células apresentadoras de antigénio, dos gânglios parassimpáticos, dos folículos pilosos, do córtex cerebral, e dos ilhéus pancreáticos também apresentam essa capacidade.

Assim, e tendo em conta a produção generalizada de calcitriol e a distribuição dos VDRs facilmente se consegue compreender o número crescente de doenças descobertas associadas à deficiência em vitamina D [4].

Estudos demonstraram que o calcitriol é capaz de induzir a expressão de péptidos antimicrobianos, como a catelicidina, e aumentar a atividade antimicrobiana contra agentes patogénicos, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Mycobacterium tuberculosis* através da estimulação de receptores toll-like e do co-recetor CD14. Outros estudos constataram que, na presença de calcitriol, as células T CD4+ inibiam o desenvolvimento de células Th1 e que levavam à subexpressão das citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-5, e IFN-gamma) [1].

Verificou-se também que o calcitriol diminuía a produção de outras citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-1, IL-6, IL-8, IFN-gama e TNF-alpha, e que tinha um importante papel na estimulação da produção de células T reguladoras, que expressam CTLA-4, FoxP3, IL-10 e TGF-beta, todas com potentes efeitos anti-inflamatórios [5].

Adicionalmente à modulação da função das células T, a vitamina D também influencia a proliferação das células B, a diferenciação das células plasmáticas e a produção de imunoglobulinas.

Numerosos estudos, entretanto realizados, têm sugerido uma relação entre a deficiência de vitamina D e certas patologias malignas como, por exemplo, o cancro da mama, próstata e colo-retal. Constatou-se também um aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão, doença cardiovascular e doenças autoimunes [6].

A deficiência de vitamina D tem sido também associada a um aumento da prevalência e gravidade da artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico e esclerose múltipla. Adicionalmente, verificou-se que a suplementação com vitamina D podia reduzir o risco de desenvolvimento de algumas doenças auto-imunes tais como a *diabetes mellitus* tipo 1 e a esclerose múltipla. Outros estudos epidemiológicos verificaram uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D entre os doentes com doença inflamatória intestinal [1].

### **Papel da Vitamina D no Cancro Colo-Retal**

O cancro colo-retal (CCR) é o terceiro tipo de cancro mais comum em homens e mulheres em todo o mundo. Globalmente, mais de 1,2 milhões de novos casos são diagnosticados e cerca de 600.000 mortes são atribuídas a esta doença maligna anualmente. Nos Estados Unidos, a *American Cancer Society* estimou que tenham surgido 93.090 novos casos de cancro do cólon e 39.610 novos casos de cancro do reto em 2015. O número estimado de mortes relacionadas com o CCR em 2015 nos Estados Unidos foi de 49.700 [6]. A incidência e as taxas de mortalidade são ainda maiores nalguns países europeus, assim como, no Japão. O CCR apresenta grandes variações na incidência e nas taxas de mortalidade entre países e regiões, com incidências geralmente mais elevadas em países economicamente desenvolvidos. Embora os fatores genéticos sejam muito importantes, grande parte destas variações são atribuíveis a fatores modificáveis, incluindo a dieta e o estilo de vida.

Em 1980, *Garland et al.* constataram que as taxas de mortalidade do CCR nos Estados Unidos variavam de região para região, com taxas em geral, mais elevadas nas regiões a norte, que apresentavam índices de radiação solar ultravioleta B (UV-B) mais baixos. Dado que, a UV-B é necessária para a síntese cutânea de vitamina D, estes investigadores, colocaram a hipótese de que baixos níveis de vitamina D estariam associados a taxas de mortalidade de cancro do cólon mais elevadas [7]. Esta publicação marcou assim o início da hipótese de uma possível relação entre a vitamina D e o cancro. Na sequência desta publicação, este tema tornou-se de grande relevo, com numerosos estudos científicos e epidemiológicos a debruçarem-se sobre uma possível associação causal entre os níveis de vitamina D e o risco de CCR.

Nas últimas décadas, vários estudos verificaram que o papel da vitamina D se estendia muito além dos efeitos tradicionais sob a homeostasia do cálcio e do fósforo. Foram inclusive, descobertas várias propriedades anti-cancerígenas da vitamina D [8]. Verificou-se também, que células em vários tecidos tinham a capacidade de converter 25 (OH) vitamina D (25 (OH) D) em 1,25-di-hidroxitamina D (1,25 (OH) 2D), e que consequentemente, esta ativava o VDR influenciando assim a transcrição genética. Assim sendo, quando os níveis de 25 (OH) D são insuficientes para manter a 1,25 (OH) 2D em concentrações fisiológicas nas células, tal pode levar a anormalidades em diferentes vias incluindo a diferenciação, a proliferação, a capacidade de invasão, a angiogénese e o potencial metastático. Deste modo, torna-se evidente que indivíduos ou populações com níveis de 25 (OH) D inadequados possam, com o decorrer do tempo, estar sujeitos a um maior risco de desenvolvimento de cancro em estadios mais

avançados ou possivelmente mais agressivas. Vários estudos em animais mostraram que os níveis de vitamina D influenciam o crescimento de tumores intestinais, e que em linhagens celulares do CCR em humanos, a 1,25 (OH) D induzia a apoptose de uma forma dose-dependente [8-9].

A partir de estudos em humanos, verificou-se que vários critérios têm de ser considerados para a validação de uma associação de causalidade: a consistência das evidências, a força da associação e a temporalidade da relação. Uma vez considerados os critérios anteriores, torna-se imperativo despistar a existência de fatores confundidores. Um fator confundidor, neste contexto, é, por exemplo, um fator que está associado aos níveis de vitamina D e que apresenta também uma associação de causalidade com o risco de CCR, invalidando assim a associação causal com os níveis de vitamina D. A relação entre os níveis de vitamina D e CCR foi estudada utilizando inúmeros substitutos dos níveis de vitamina D, incluindo estimativas de radiação solar a nível individual ou populacional, estudos baseados nos níveis circulantes ou previstos de 25 (OH) D e estudos com base na ingestão dietética ou sob a forma de suplementos. As evidências dos estudos randomizados têm sido limitadas e os *endpoints* considerados são: a incidência do adenoma e do cancro CCR e as taxas de mortalidade e de sobrevivência dos doentes com diagnóstico estabelecido de CCR [10].

#### Papel da vitamina D na incidência e recorrência do adenoma colo-retal

Até ao momento, as várias meta-análises realizadas sobre a associação entre os níveis séricos de 25 (OH) D e o adenoma colo-retal têm demonstrado consistentemente uma associação inversa estatisticamente significativa para a incidência, mas não para a recorrência [11,12]. Um outro estudo sobre a recorrência do adenoma foi realizado e não mostrou também uma associação estatisticamente significativa entre a 25 (OH) D e a probabilidade de recorrência do adenoma [13]. Mecanismos subjacentes que possam justificar as diferenças observadas na associação entre a 25 (OH) D e a incidência vs. recorrência dos adenomas são ainda meramente especulativos. Diferenças nos padrões de metilação durante o crescimento e o desenvolvimento do adenoma e a variação na expressão de enzimas-chave da via da vitamina D, tais como CYP24 A1 são duas das possíveis explicações através das quais a vitamina D possa exercer efeitos diferentes sobre a incidência vs. recorrência do adenoma. Também é plausível que as pessoas incluídas nos estudos sobre a recorrência do adenoma representem uma população de “formadores de pólipos” para os quais o perfil de fatores de risco é diferente, e / ou a via carcinogénica em questão não seja afetada pela vitamina D. Tendo em conta, então, os estudos observacionais

realizados constatou-se que a vitamina D tem mesmo um papel na redução do risco da incidência dos adenomas colo-retais, contudo, e quando feita a remoção destas lesões, não existe nenhuma evidência que esta vitamina possa diminuir o risco de recorrência. Os resultados do “Vitamin D/Calcium Polyp Prevention Study” (ensaio clínico randomizado, duplo-cego) ainda estão pendentes, e talvez possam fornecer informações mais concretas sobre o possível papel da vitamina D na recorrência dos adenomas colo-retais [14].

#### Papel da vitamina D na incidência do CCR

Até à data, também várias meta-análises sobre a associação entre os níveis sanguíneos de 25 (OH) D e a incidência de CCR foram realizadas, tendo todas mostrado uma associação inversa estatisticamente significativa. Isto é, níveis sanguíneos maiores de 25 (OH) D estão associados a um menor risco de CCR, tendo sido mesmo encontrada uma estimativa de risco de desenvolvimento de CCR de 0,67 (0,54-0,80) e de 0,66 (0,54-0,81) [15,18]. Por outro lado, e tal como referido na recorrência dos adenomas, os níveis de 25 (OH) D não mostraram ter qualquer efeito na recorrência do CCR. Assim, e tal como já sugerido por *Yin et al.* [11], estes resultados suportam a hipótese de que a vitamina D não inibe a formação de novos adenomas, mas que tem um papel na inibição do crescimento e/ou na progressão destas lesões na via da carcinogénese.

Ao analisar os diferentes estudos observacionais com um maior detalhe, constatou-se que os níveis de vitamina D poderiam estar relacionados com a localização específica do cancro (cólon vs. reto) e dependerem do sexo (masculino vs. feminino) [14]. Alguns dos estudos verificaram então, que a associação com os níveis de 25 (OH) D era mais forte com o cancro do reto do que com o cancro do cólon [19,20]. No entanto, outros demonstraram uma relação potencialmente mais forte com o cancro do cólon [21,22]. É também, interessante destacar que nos estudos em que as amostras incluíam apenas mulheres, observou-se uma associação inversa significativa entre a 25 (OH) D e o CCR em geral [23]; enquanto nos estudos, que incluíam apenas homens nas amostras, ou essa associação inversa com o CCR em geral não existia, ou havia uma associação mais forte com o cancro do reto, ou a associação entre a vitamina D e o CCR era direta, isto é, níveis mais elevados de 26 (OH) D estavam associados a risco aumentado para CCR [19,24,25]. Os resultados de estudos observacionais sugerem, portanto, haver uma possibilidade das mulheres apresentarem um benefício protetor maior da vitamina D contra o desenvolvimento do CCR em geral. Mas, e apesar dos esforços envidados, conclusões firmes não podem ser retiradas sobre um possível efeito

específico do sexo. Ou seja, enquanto há uma associação consistente entre os níveis de 25 (OH) D e a incidência do CCR, verificada em vários estudos epidemiológicos observacionais, os efeitos da localização específica do cancro e/ou do sexo permanecem ainda incertos com base na literatura atual [14].

De facto, os ensaios clínicos randomizados, controlados, duplos cegos são considerados o *gold standard* para comprovar a existência de uma associação causal, dado que através da randomização os diferentes fatores confundidores podem ser eliminados. São estes, portanto, que podem fornecer a evidência mais forte da existência de uma associação de causalidade. No entanto, na prática, estes ensaios têm várias limitações no estudo de uma eventual associação entre nutrientes e o cancro. Em geral, o cancro, e mesmo aqueles que são relativamente comuns, como é o caso do CCR têm uma incidência anual baixa, o que obriga a que os estudos tenham uma amostra relativamente grande (dezenas de milhares de indivíduos), com consequente aumento significativo do seu custo. Por outro lado, o cancro tem uma história natural longa e no que diz respeito a um fator nutricional (como é o caso da vitamina D, o grupo de controlo, não é na realidade não exposto, ou seja, todos eles têm um nível base de vitamina D subjacente. O mesmo já não se verifica quando se utiliza um agente farmacológico, em que o grupo de controlo apresenta mesmo uma exposição nula. Assim sendo, o potencial benefício da vitamina D pode muito provavelmente variar dependendo da população em estudo, isto é, dos níveis subjacentes de vitamina D característico dessa mesma população. Por fim, estes ensaios ainda podem apresentar uma baixa adesão, além que o grupo de controlo (que recebe o placebo) pode adotar a mudança (por exemplo, tomar suplementos de vitamina D fora do protocolo do estudo). Historicamente, é então, muito provável que todas estas limitações possam contribuir para a incapacidade de demonstrar uma possível associação entre os fatores nutricionais e o risco de desenvolvimento de vários cancros [10].

Até à data, apenas dois ensaios foram publicados com dados específicos sobre o CCR. A *Women's Health Initiative* (WHI) randomizou uma amostra constituída só por mulheres em idade pós-menopausa (36.282) em dois grupos: 400 UI de vitamina D3 e 1000 mg de cálcio por dia versus placebo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no risco de desenvolvimento de CCR entre os dois; contudo este estudo mostrou ter algumas limitações importantes: a dose de vitamina D usada foi considerada insuficiente para gerar um contraste significativo entre os dois grupos; a adesão foi sub-ótima, e uma percentagem importante de mulheres tomaram suplementos não incluídos no protocolo do estudo, diminuindo ainda mais o contraste entre os dois grupos; por outro lado, e ao re-analisar o estudo, constatou-se haver uma

associação protetora em mulheres que já realizavam suplementação de vitamina D e cálcio antes, em comparação com aquelas que nunca tinham realizado; um follow-up de apenas sete anos pode não ter sido suficientemente longo para demonstrar a associação [14]. O período de indução esperado para se poder observar os efeitos da vitamina D ainda não é claro, no entanto, um estudo observacional realizado sugeriu que seriam necessários pelo menos dez anos para se constatar o efeito da vitamina D sobre o CCR [26]. Uma complexidade adicional do WHI foi o uso concomitante da terapia de reposição hormonal (TRH) pelas participantes. Esta tem sido associada a uma diminuição significativa do risco de CCR. Uma re-análise do WHI mostrou haver uma interação da TRH com o cálcio e a vitamina D na diminuição do risco de CCR. Ou seja, todos os homens e as mulheres que não estejam sob TRH beneficiam da suplementação com cálcio e vitamina D na redução do risco de CCR; no entanto, o mesmo não se verifica, nas mulheres sob TRH [27]. Tal constatação é, de facto, apoiada por estudos observacionais realizados (por exemplo: *Nurses' Health Study*). Adicionalmente, um outro estudo, sobre o papel da TRH na expressão genética em biópsias do reto, verificou que possivelmente a ação preventiva da TRH sobre o CCR se devia, pelo menos em parte, a alterações na atividade da vitamina D [28].

Um segundo ensaio clínico, realizado no Reino Unido, randomizou uma amostra, desta vez constituída por homens e mulheres (entre os 65 e os 85 anos, num total de 2686 indivíduos), em que um dos grupos recebeu 100.000 UI /d de vitamina D3 a cada quatro meses durante cinco anos. Nenhuma redução do risco foi também observada, quer na incidência do CCR, quer na sua mortalidade [29]. Contudo, este estudo também apresenta algumas limitações: o reduzido tamanho da amostra, o curto follow-up e a dose de vitamina D usada.

Assim, enquanto os estudos de associação entre a 25 (OH) D e a incidência de CCR mostram uma redução do risco potencial com maiores concentrações de vitamina D, os resultados obtidos através dos ensaios clínicos randomizados não suportam esta conclusão. Os resultados do ensaio em curso (designado por VITAL) em que um grupo de participantes é suplementado com 2000 UI /dia de vitamina D3 e com ácido gordo ómega-3, e outro sem o ácido gordo ómega-3, pode ajudar a esclarecer se esta intervenção é útil na prevenção do desenvolvimento de cancro e de doenças cardiovasculares, e mais especificamente, se o recurso à vitamina D é uma estratégia viável na prevenção do desenvolvimento do CCR [14].



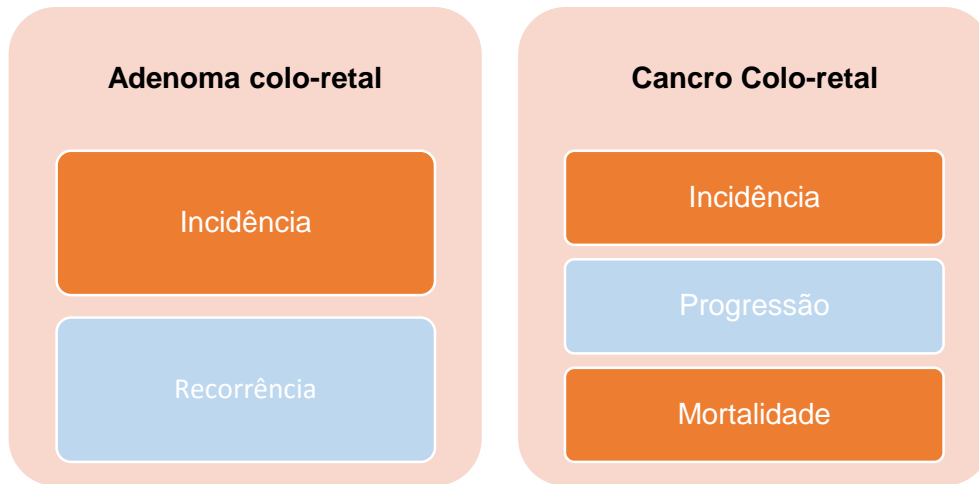
### Papel da vitamina D na progressão e/ou sobrevivência do CCR

Dois estudos avaliaram a existência de uma possível associação entre os níveis de 25 (OH) D e a progressão do CCR. *Mezawa et al.* mediram os níveis sanguíneos de 25 (OH) D, no momento da cirurgia em doentes nos estadios I-IV e constaram que, embora os níveis de 25 (OH) D tivessem uma associação estatisticamente significativa com a sobrevida global, não se encontravam associados a uma sobrevida livre de doença [30]. Um outro estudo realizado em doentes com CCR no estadio IV submetidos a quimioterapia, verificou que os níveis de 25 (OH) D não apresentavam uma associação estatisticamente significativa com o tempo de progressão da doença [31]. Portanto, até à data, não há evidências de que a vitamina D possa estar associada com a inibição e/ou progressão do CCR, apesar de poder ter um impacto na mortalidade relacionada com o cancro.

Vários estudos epidemiológicos prospetivos foram realizados a fim de determinar se havia uma relação entre a 25 (OH) D e as mortes especificamente associadas ao CCR e / ou com todas as outras causas de mortes. Enquanto cinco estudos constaram então que havia uma associação inversa estatisticamente significativa, quer entre a 25 (OH) D e as mortes especificamente associadas com o CCR, quer com todas as outras causas de morte, já outros três verificaram não existir essa mesma associação. As razões para a conclusão diferente a que chegaram estes estudos não são ainda claros; de facto, não apareceu haver uma variação significativa no estadio do cancro no momento do diagnóstico, no sexo dos doentes, ou nas amostras pré vs. pós-diagnóstico entre os estudos que mostraram haver uma associação em comparação com aqueles que não mostraram. Três dos cinco estudos que demonstram uma associação estatisticamente significativa foram conduzidos fora dos Estados Unidos: um na Escócia; um que incluiu participantes da Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Itália, Países Baixos, Noruega, Espanha, Suécia e Reino Unido (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*); e um no Japão. No entanto, e dada a variação da latitude e da dieta entre os vários participantes, torna-se difícil tirar conclusões definitivas sobre a potencial associação inversa entre a 25 (OH) D e a sobrevivência [14]. Para tal, dever-se-á, então, ter em conta as várias meta-análises recentemente realizadas. Estas têm, então, demonstrado que níveis mais elevados de 25 (OH) D estão inversamente relacionados, quer com o risco de mortalidade de cancro-específica, quer com o risco de mortalidade global entre os doentes com CCR [32-34].

Resumindo:

Quadro 1: Esquema resumo.  
Quadros a laranja: há evidência científica do efeito da vitamina D.  
Quadros a azul: não há evidência científica.



### **Papel da Vitamina D na Doença Inflamatória Intestinal**

A colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC), conhecidas em conjunto como doenças inflamatórias intestinais (DII), são doenças crônicas, caracterizadas por uma inflamação crônica progressiva ou remitente do trato gastrointestinal. A prevalência de ambas as condições tem vindo a aumentar aos longos dos últimos 50 anos, com a DC a afetar 50-200/100000 pessoas e a CU a afetar 120-200/100000 pessoas por ano [35]. Embora a etiologia precisa permaneça ainda pouco clara, um dos mecanismos patogénicos chave no seu desenvolvimento é a existência de uma resposta imune inadequada aos antigénios entéricos por parte de um hospedeiro geneticamente suscetível [36]. Apesar da identificação de cerca de 100 *loci* genéticos associados à DC ou à CU, que podem afetar tanto as respostas imunes inatas ou adquiridas, como a função de barreira intestinal [37,38], o risco de desenvolvimento de DII atribuível a fatores genéticos é inferior a 25% [36]. Assim sendo, outros fatores, ainda desconhecidos, quer genéticos, quer ambientais parecem desempenhar um papel importante na patogénese destas doenças.

Vários estudos realizados têm vindo a constatar que a vitamina D pode ser um importante fator de risco ambiental no desenvolvimento da DII. Em primeiro lugar, estudos ambientais realizados têm sugerido que os níveis mais baixos de vitamina D associados a uma reduzida exposição solar (com destaque para a radiação UV B) poderiam ser responsáveis pelo gradiente norte-sul, observado na incidência da DII. Isto é, quanto mais próximos do equador, menor é a incidência de DII. Em segundo lugar, outros estudos verificaram a existência de uma ligação entre os polimorfismos do recetor da vitamina D (VDR) e a maior suscetibilidade para DII. Em terceiro lugar, verificou-se que a deficiência em 1,25 (OH) 2D3 associada a um VDR não funcional em modelos de ratos aumentava a gravidade da colite induzida por sulfato de sódio dextrano, e que a administração de 1,25 (OH) 2D3 suprimia a expressão de vários genes relacionados com o TNF- alfa [39].

### **Polimorfismos do VDR na Doença inflamatória intestinal**

Os polimorfismos do VDR podem interferir com o sistema imunitário e, desta forma, contribuir para um aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento da DII. Na verdade, os polimorfismos do VDR foram identificados em várias doenças, tais como no cancro, na asma e em várias doenças renais. Os polimorfismos mais estudados, até à data, foram: o *BsmI*, o *FokI*, o *TaqI* e o *Apal*. No entanto, os resultados dos vários estudos em doentes com DII são contraditórios.

Num estudo em doentes com DII, investigou-se a presença das quatro variantes do VDR e somente a variante *FokI* (genótipo "ff") foi significativamente mais frequente em pacientes com DII [40].

Por outro lado, duas meta-análises, recentemente realizadas, sobre a possível associação entre os polimorfismos do VDR e a DII obtiveram resultados diferentes [41,42]. *Xue et al* verificaram que o genótipo "tt" da variante *TaqI* estava associada a um maior risco de desenvolvimento de DC em europeus, assim como, a um maior risco tanto de DC como de CU em homens asiáticos, enquanto o genótipo "ff" da variante *FokI* estava associada a um risco significativo de CU em asiáticos. Também se constatou que a presença da variante *Apal* constituía um fator protetor contra o desenvolvimento de DC [41]. Em contraste, *Wang et al* concluíram que as variantes *TaqI* estavam associadas a um risco diminuído de CU em caucasianos [42].

Assim sendo, poder-se-á então dizer, que a influência dos polimorfismos do VDR no risco de desenvolvimento de DII ainda não está bem definida sendo, portanto, necessária a realização de mais estudos [40].

#### Vitamina D como fator de risco para o desenvolvimento de DII

Desde os finais dos anos 70, realizaram-se vários estudos sobre a relação entre os níveis de vitamina D e a DII, com diferentes abordagens metodológicas e consequentemente resultados diferentes. Ao comparar doentes com DII com indivíduos saudáveis não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos níveis séricos de 25 (OH) D3 em 6 estudos realizados. Apesar disso, noutros estudos foram encontrados níveis séricos mais baixos em doentes com DC desnutridos, em doentes com DC após resseções intestinais e em dois estudos envolvendo doentes com DC.

Comparando os níveis de 25 (OH) D3 em doentes com DC e com CU, verificou-se que, enquanto nuns estudos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, noutros os doentes com DC apresentavam níveis mais baixos de vitamina D que os com CU [40].

Estudos que utilizaram a forma ativa da vitamina D (1,25 (OH) 2D3) como parâmetro de comparação obtiveram também resultados equívocos. Se uns mostraram não haver uma diferença significativa entre doentes com DII e indivíduos normais [43,44], outros mostraram exatamente o contrário, isto é, que concentrações mais baixas de 1,25 (OH) 2D3 eram encontradas em doentes com DC e CU. [45, 46].

Assim sendo, e após uma série de estudos com resultados contraditórios sobre o papel da vitamina D na DII, dados mais conclusivos foram conseguidos mudando a

metodologia e utilizando os valores de referência de vitamina D, como parâmetro de comparação (nível séricos de vitamina D acima de 30ng/ml: níveis normais; níveis entre 15 e 30 ng/mL: insuficiência de vitamina D; e níveis inferiores a 15 ng/mL: deficiência de vitamina D). Com base nesta alteração, e recorrendo aos dados de 27 estudos feitos, a deficiência de vitamina D foi encontrada em 8-100% dos doentes com DC e em 15-60% dos doentes com CU; já a insuficiência em vitamina D foi encontrada em 12-72,3%, dos doentes com DC ou DII em geral, e em, 7-64% dos doentes com CU [40].

Todavia, e dado que os estudos que avaliam os níveis de vitamina D em pacientes com DII foram todos conduzidos após o início da doença ou após o diagnóstico estabelecido, não é claro se a deficiência de vitamina D é a causa ou a consequência da doença. De facto, a patogénese da hipovitaminose D em doentes com DII pode resultar de vários mecanismos, tais como: uma reduzida exposição solar; uma baixa ingestão oral de vitamina D; uma má absorção intestinal ou uma alteração da circulação entero-hepática, resultantes das resseções ileais, e/ou de uma enteropatia perdedora de proteínas [47].

Assim, e numa tentativa de elucidar quanto à verdadeira etiologia da hipovitaminose D na DII, foi realizado um estudo sobre a capacidade de absorção intestinal de vitamina D em indivíduos saudáveis e em doentes com DC. Neste estudo, 42% dos doentes com DC eram deficientes em vitamina D, enquanto 29% eram insuficientes; 12 h após a administração de 50000 UI de vitamina D<sub>2</sub>, os níveis circulantes deste metabolito foram significativamente mais baixos em doentes com DC, comparando com indivíduos saudáveis, indicando uma redução significativa de 30% da capacidade de absorção de vitamina D<sub>2</sub> [48]. Esta redução da capacidade de absorção intestinal também foi corroborada noutros estudos realizados [40].

Outros estudos avaliaram a possível relação entre a exposição solar (essencial na síntese da vitamina D) e o risco de desenvolvimento de DC ou CU. *Nerich et al.* constataram que uma maior exposição solar estava associada a um risco significativo menor de DC [49], tendo-se também verificado que a administração oral de vitamina D não estava associada a uma diminuição do risco de desenvolvimento de DC ou CU [50]. Para além da relação entre a exposição solar e o risco de desenvolvimento de DC, começou-se a verificar que uma reduzida exposição solar estava associada a um pior prognóstico da doença. Num estudo norte-americano recente, foi então estudada a influência da exposição solar sobre as taxas de hospitalização, o tempo de hospitalização e número de cirurgias, num elevado número de doentes com DII. Verificou-se, então, que uma baixa exposição solar estava associada a hospitalizações

mais longas em todos os grupos, assim como, a um maior número de cirurgias e de mortes nos doentes com DC [51].

Por fim, num estudo prospetivo de coorte (*Nurses' Health Study*) foi avaliada se a hipovitaminose D poderia, por si só, ser um fator de risco para o desenvolvimento de DII. Os autores mostraram, então, que níveis séricos mais elevados de vitamina D estavam associados a uma redução estatisticamente significativa do risco de desenvolvimento de DC, mas não de CU em mulheres, sugerindo assim, que os níveis séricos de vitamina D desempenham um papel na patogénese da DC [52].

#### Vitamina D e prognóstico da DII

Vários estudos sobre a relação entre os níveis de vitamina D e o prognóstico clínico em doentes com DII têm sido publicados. Há cerca de 30 anos, verificou-se que os níveis de 25 (OH) D3 em doentes com DC ativa eram menores do que na DC latente. Vinte anos mais tarde, outro estudo mostrou que os baixos níveis séricos de 25 (OH) D3 na DII, resultavam da duração e da atividade da doença [40]. Esta associação inversa entre a atividade da doença e os níveis séricos de 25 (OH) D3 foi confirmada num pequeno estudo prospetivo em doentes com DC [53] e num estudo retrospectivo em doentes com DII [47]. Neste último estudo, os baixos níveis séricos de 25 (OH) D3 foram associados a uma maior atividade da doença, tanto de DC como de CU, mas não a um maior número de hospitalizações. Para além disso, constatou-se que os níveis baixos de vitamina D estavam associadas a uma menor qualidade de vida dos doentes com DC, mas não nos doentes com CU. Por fim, e num estudo numa população com DII, verificou-se uma associação inversa entre os níveis de vitamina D e a calprotectina fecal (marcador de inflamação intestinal), assim como, uma ausência de relação entre os níveis de PCR e os níveis de vitamina D [54].

Contudo, é importante realçar, que também foram feitos estudos em que não foi possível demonstrar a associação inversa entre os níveis de vitamina D e a atividade da doença [40].

Por outro lado, num outro estudo prospetivo envolvendo 3.217 doentes com DII, os níveis baixos de vitamina D (<20 ng/mL) foram associados a um maior risco de hospitalizações e de necessidade de cirurgia, tanto em doentes com DC como CU. Para além disso, num subgrupo de doentes com DC, houve uma associação inversa entre os níveis de vitamina D e de PCR. [55].

Um estudo recente investigou a relação entre os níveis de vitamina D e a duração da terapia anti-TNF em doentes com DII, tendo-se então constatado, que níveis mais

baixos de vitamina D estavam associados a perda de resposta durante o tratamento de manutenção, e que os níveis de vitamina D aumentavam com a terapia anti-TNF [56].

#### Papel terapêutico da vitamina D na DII

Vários estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar o possível uso terapêutico da vitamina D na DII.

Num destes estudos, *Miheller et al.* investigaram o efeito da suplementação da vitamina D (1,25 (OH) 2D<sub>3</sub>, 1000 UI/dia versus 25 (OH) D, 2 × 0,25 µg alfacalcidol /dia) em doentes com DC em remissão clínica (CDAI <150). Ambos os grupos receberam suplementação de cálcio oral (1000mg / dia). Após 6 semanas, as pontuações médias CDAI e IBDQ, bem como as concentrações de PCR, diminuiram apenas no grupo tratado com a forma ativa da vitamina D. Contudo, esta diferença desapareceu na semana 52 do estudo [57].

*Jørgensen et al.* realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego para avaliar o possível benefício da vitamina D no tratamento da DC. Um grupo recebeu 1200 UI de vitamina D por dia e outro recebeu placebo. Constatou-se, depois, que o grupo que recebeu vitamina D diariamente, apresentava níveis mais elevados de vitamina D, contudo, a diminuição do risco de recaída não era significativa (13% versus 29%, P=0,06) [58]. Num outro ensaio clínico, *Bendix-Struve et al.* constataram que o grupo suplementado com vitamina D apresentava níveis mais elevados de IL-6 e aumento da proliferação de células T CD4+ [59].

Mais recentemente foram realizados dois estudos sobre os possíveis efeitos terapêuticos da vitamina D. Num dos estudos, com 18 doentes com DC ativa, *Yang et al.* constataram que uma suplementação de vitamina D, que garanta níveis séricos superiores a 40ng/ml, aumentava significativamente os seus níveis séricos, diminuía o score CDAI e melhorava o score IBDQ. No outro estudo, verificou-se que as células dendríticas dos doentes com DC suplementados com vitamina D, por um lado, exibiam uma menor expressão de CD80 e por outro, apresentavam uma menor produção de citocinas inflamatórias envolvidas na patogénese da DC (IL-10, IL-1B e IL-6) [40].

Apesar dos resultados de alguns dos estudos realizados sugerirem um possível efeito terapêutico da vitamina D, e dado que o seu uso como terapia adjuvante na DII seria relativamente fácil de implementar, mais estudos são necessários, de forma a esclarecer melhor o seu mecanismo de ação, assim como, quais os doentes que mais beneficiariam com o seu uso [60].

### **Papel da Vitamina D na Doença Hepática**

A deficiência em vitamina D tem sido frequentemente observada na doença hepática crónica, sendo que até 93% dos doentes apresentam algum grau de insuficiência em vitamina D. Independentemente do grau da doença hepática (ligeira ou grave), praticamente todos os doentes têm níveis de vitamina D inferiores ao normal, embora uns em maior grau que outros. Por outro lado, a deficiência de vitamina D na doença hepática crónica têm sido associada a um aumento da mortalidade, a uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de infeções bacterianas, a uma maior incidência de complicações da hipertensão portal e a uma maior gravidade da fibrose hepática.

Constatou-se também a existência de uma possível associação entre a deficiência em vitamina D e o desenvolvimento/evolução da doença hepática gorda não alcoólica (DHGNA) e da hepatite C crónica (HCC). O papel da vitamina D na patogénese de ambas ainda não está completamente elucidado, contudo, parece que o seu envolvimento na ativação e regulação do sistema imune inato e adquirido e o seu efeito anti-proliferativo pode explicar, pelo menos em parte, a sua relação com a doença hepática crónica [61].

A DHGNA é uma patologia hepática que engloba um largo espetro de alterações histológicas: esteatose hepática, esteato-hepatite, fibrose e a cirrose hepática e ocorre em indivíduos sem história de consumo excessivo de álcool. A sua prevalência tem aumentado significativamente nos últimos anos, com especial ênfase nos países desenvolvidos, tendo-se mesmo tornado a doença hepática crónica mais comum no mundo. Afeta cerca de 20-35% dos adultos a nível global, sendo que 10-20% destes desenvolvem esteato-hepatite não alcoólica, a variante clínica mais severa da DHGNA. O desenvolvimento desta variante aumenta, conseqüentemente, o risco de evolução para cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular (CHC), estando portanto associada a um pior prognóstico [62]. Dado que a sua patogénese está intimamente relacionada com a resistência à insulina, o seu desenvolvimento tem sido associado aos vários componentes da síndrome metabólica, tais como, dislipidemia, obesidade, diabetes mellitus tipo II, e hipertensão arterial. Conseqüentemente, a DHGNA é considerada uma das manifestações clínicas da síndrome metabólica [63].

A infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) é, de facto, um importante problema de saúde pública e uma das principais causas de desenvolvimento de doença hepática crónica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, pelo menos, 170 milhões de pessoas estão infetadas em todo o mundo com o VHC (3% da população mundial), ocorrendo cerca de 3 a 4 milhões de novas infeções por ano. Dos indivíduos infetados



com o VHC, cerca de 70-80% evoluem mesmo para HCC, estando tal associado a um risco aumentado de desenvolvimento de fibrose, cirrose, doença hepática em fase terminal e CHC. Note-se que, a HCC, é considerada a causa mais comum de transplante hepático [64].

#### Papel da Vitamina D na HCC

Estudos recentes mostraram que cerca de 46% a 92% dos doentes com HCC têm níveis baixos de vitamina D, e que mais de 25% apresentam mesmo deficiência grave. Pensa-se que a elevada incidência de deficiência em vitamina D nestes doentes se possa dever ao efeito direto ou indireto do VHC sob a hidroxilação da vitamina D, através da indução de determinadas citocinas e/ou do stress oxidativo ou através da diminuição da produção de 7-desidrocolesterol, um precursor endógeno da vitamina D.

Por outro lado, sabe-se que a vitamina D inibe a fibrose, modula a resposta imune inata e adquirida, aumenta a produção de péptidos antimicrobianos e que inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias. Esta sua ação anti-inflamatória pode, então, explicar o aumento da eficácia do tratamento da hepatite C crónica com IFN e ribavirina, após a administração de suplementos de vitamina D, uma vez que as citocinas pró-inflamatórias e as quimiocinas promovem a persistência do VHC [61]. Sabe-se também, que uma baixa relação Th1 / Th2 é um fator independente de uma resposta viral sustentada (RVS) no tratamento do genótipo 1 do VHC [65], e que a vitamina D favorece os linfócitos Th2 neste balanço [66].

Na verdade, vários estudos *in vitro* têm demonstrado o possível uso da vitamina D, como agente antivírico. *Gal-Tanamy et al.* constataram que a vitamina D aumentava a expressão de VDR e que inibia a replicação do VHC ao nível dos hepatócitos, através da indução da expressão do IFN beta e do MxA. Ou seja, a vitamina D pode ser mesmo considerada um mediado antiviral natural, e a administração de suplementos de vitamina D pode ter um efeito sinérgico no tratamento antivírico da HCC [67]. Por outro lado, estudos clínicos recentes descreveram uma associação significativa entre os polimorfismos do VDR e a resposta ao tratamento com IFN / ribavirina na HCC.

A importância da vitamina D na HCC foi também avaliada noutros estudos que associaram a deficiência em vitamina D a um maior grau de necrose e fibrose, bem como a uma menor probabilidade de obter uma resposta viral sustentada no tratamento com IFN.

De facto, praticamente todos os doentes que apresentavam deficiência grave em vitamina D não obtiveram uma RVS, enquanto 50% dos doentes com níveis normais ou levemente diminuídos obtiveram uma RVS [61].

Contudo, e apesar de todos estes achados, há estudos realizados em que não foi possível estabelecer uma associação entre os níveis de vitamina D e a RVS ou a fibrose [68,69].

Os resultados obtidos em duas meta-análises recentes foram também contraditórios. Enquanto, *García-Álvarez M et al.* constataram que o diagnóstico de fibrose hepática avançada era cerca de duas vezes superior quando os níveis séricos de vitamina D eram  $\leq 10$  ng / mL e que a taxa de RVS era também duas vezes superior nos doentes com níveis séricos de vitamina D  $> 20$  ng / mL [70], *Kitson MT et al.* concluíram que não havia uma relação entre os níveis de vitamina e a taxa de RVS [69].

Uma explicação possível para as discrepâncias nos resultados obtidos nos diferentes estudos pode estar relacionada com os métodos utilizados para a medição dos níveis de vitamina D, que poderá ter levado a obtenção de níveis diferentes de vitamina D, consoante o método ou a molécula alvo usada. Assim sendo, mais ensaios clínicos randomizados, com amostras suficientemente grandes e métodos de medição adequados, para ambas as formas de vitamina D são necessários para se chegar a uma conclusão definitiva sobre se o uso de suplementos de vitamina D no tratamento da HCC melhora a taxa de RVS [64].

Num outro estudo, verificou-se que a vitamina D aumentava a resposta ao tratamento da HCC, melhorando a sensibilidade à insulina. A resistência à insulina é, de facto, considerada um dos fatores mais importantes na previsão da resposta dos doentes ao tratamento como IFN e ribavirina, além de que, a vitamina D também é conhecida por prevenir o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2. Tais achados, podem ser explicados pelo facto das células  $\beta$ - pancreáticas possuírem VDRs. Assim, quando os níveis de vitamina D são baixos, ocorre uma alteração do cálcio intra e extracelular, com conseqüente interferência na libertação de insulina [61].

### Papel da Vitamina D na DHGNA

Na verdade, a maioria dos doentes com DHGNA não apresentam evolução da doença de base, contudo alguns doentes irão desenvolver esteato-hepatite e/ou cirrose hepática. A razão para tais diferenças observadas na evolução da doença permanece ainda desconhecida [63].

Embora a patogénese da DHGNA não seja ainda bem conhecida, a resistência à insulina é um dos fatores-chaves no seu desenvolvimento. Vários estudos realizados até à data mostraram uma associação negativa entre os níveis de vitamina D e a obesidade, a intolerância à glicose, a resistência à insulina, a síndrome metabólica e o índice de massa corporal (IMC) [61]. Para além disso, a PTH, cuja secreção é estimulada perante níveis baixos de vitamina D, tem sido associada ao desenvolvimento de resistência à insulina e a um aumento dos reagentes de fase aguda [71]. A suportar este facto, temos alguns estudos realizados, que mostraram que a administração de vitamina D estava associada a aumento da secreção de insulina, assim como, a uma diminuição da resistência à insulina em doentes com insuficiência renal em fase terminal [61].

Por outro lado, os polimorfismos do VDR têm sido associados também à resistência insulínica, tendo mesmo um efeito importante sobre a secreção de insulina e sobre a concentração da glicose em jejum [72]. Estudos feitos em ratos mostraram que aqueles que tinham VDR não funcionais eram mais propensos ao desenvolvimento de esteatose hepática [73], e que a administração de vitamina D ativava o fator de crescimento fibroblástico intestinal 15 (equivalente ao FGF19 humano). O FGF 19 é uma hormona intestinal que impede a resistência à insulina e a obesidade, associada a uma dieta rica em gordura, através da inibição da CYP7A1, enzima essencial na fisiopatologia da esteatose hepática [74]. Todos estes dados vieram, então, sugerir que a vitamina D desempenha um importante papel no desenvolvimento da esteatose hepática, devido à sua intervenção no metabolismo da glicose (enquanto níveis séricos normais de vitamina D estão associados a aumento da conversão da pró-insulina, níveis mais baixos estão associadas a disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e a uma maior prevalência de *diabetes mellitus* tipo 2).

Tal como na HCC, os níveis séricos de vitamina D são mais baixos em doentes com DHGNA, do que em indivíduos saudáveis. Por outro lado, foi observado que a deficiência de vitamina D, comum em doentes obesos, dever-se-ia à sua acumulação no tecido adiposo.

Em diferentes estudos recentes, os níveis de vitamina D foram inversamente correlacionados com a gravidade da esteatose e com o desenvolvimento de necroinflamação e de fibrose hepática independentemente da idade, do sexo, do IMC, e da presença da síndrome metabólica [61]. Num estudo clínico recente, *Targher et al* mostraram que os níveis de vitamina D influenciavam o desenvolvimento e evolução da esteatose hepática, assim como, as características histopatológicas. Isto é, os doentes com níveis mais baixos de vitamina D apresentavam maior grau de inflamação e de fibrose hepática, independentemente da presença dos outros componentes da síndrome metabólica [75].

Por outro lado, a deficiência em vitamina D tem sido associada a um aumento dos marcadores de inflamação sistémica, assim como a administração de suplementos de vitamina D tem sido associado a uma diminuição dos marcadores inflamatórios, bem como, a um aumento das citocinas anti-inflamatórias. De notar que, está provado que a inflamação sistémica desempenha um papel central na patogénese e na evolução da esteatose hepática [61].

**Conclusão:**

Os efeitos pleiotrópicos da vitamina D sugerem uma relação entre a sua deficiência e inúmeras doenças crônicas, tais como: a *diabetes mellitus*, as doenças cardiovasculares, as doenças autoimunes e infecciosas, vários tipos de cancro e as doenças hepáticas crônicas.

Em relação ao CCR e à DII, os diferentes estudos sugerem que a vitamina D desempenha um importante papel no desenvolvimento de ambas as patologias. Contudo, a utilidade do uso da vitamina D como medida terapêutica ou profilática permanece ainda por esclarecer. Assim, e dado que o seu uso terapêutico seria relativamente simples e barato, torna-se imperativo a realização de mais estudos, a fim de determinar quais os indivíduos que mais beneficiariam com o seu uso como terapêutica adjuvante.

No caso das doenças hepáticas crônicas, a deficiência em vitamina D tem sido associada, em vários estudos realizados, a um maior risco de complicações de hipertensão portal, a uma maior mortalidade, ao aumento da gravidade histológica da DHGNA e do CHC, e a uma menor probabilidade de resposta ao tratamento da HCC. Na verdade, os estudos clínicos sugerem que estes parâmetros podem melhorar com o uso profilático ou terapêutico da vitamina D; no entanto, estudos prospetivos, randomizados e controlados com placebo são ainda necessários para estabelecer conclusões mais firmes.

**Referências bibliográficas**

- [1] Narula N, Marshall JK. Management of inflammatory bowel disease with vitamin D: beyond bone health. *Journal of Crohn's & colitis*. **2012**;6(4):397-404.
- [2] Burns D, Pazirandeh S. Overview of vitamin D. Up to date. **2016**
- [3] F. Baeke, E. V. Etten, C. Gysemans, L. Overbergh, and C. Mathieu, "Vitamin D signaling in immune mediated disorders: evolving insights and therapeutic opportunities," *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 29, no. 6, pp. 376–387, **2008**.
- [4] Alpert P, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nurs* **2007**;9:117–29.
- [5] Ardizzone S, Cassinotti A, Trabattoni D, Manzionna G, Rainone V, Bevilacqua M, et al. Immunomodulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on TH1/TH2 cytokines in inflammatory bowel disease: an in vitro study. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2009**;22:63–71
- [6] American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2015*. Atlanta, GA: American Cancer Society, **2015**.
- [7]. Garland, C.F.; Garland, F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int. J. Epidemiol.*, **1980**, 9, 227-231
- [8] Newmark, H.L.; Yang, K.; Kurihara, N.; Fan, K.; Augenlicht, L.H.; Lipkin, M. Western-style diet-induced colonic tumors and their modulation by calcium and vitamin D in C57Bl/6 mice: a preclinical model for human sporadic colon cancer. *Carcinogenesis*, **2009**, 30(1), 88-92.
- [9] Yang, K.; Lamprecht, S.A.; Shinozaki, H.; Fan, K.; Yang, W.; Newmark, H.L.; Kopelovich, L.; Edelman, W.; Jin, B.; Gravaghi, C.; Augenlicht, L.; Kucherlapati, R.; Lipkin, M. Dietary calcium and cholecalciferol modulate cyclin D1 expression, apoptosis, and tumorigenesis in intestine of adenomatous polyposis coli1638N/+ mice. *J. Nutr.*, **2008**; 138(9): 1658-1663.
- [10] Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. *Curr Opin Gastroenterol*. **2006**; 22(1):24-9.
- [11] Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2008**;17(11):2958-69.
- [12] Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Serum vitamin D and colorectal adenoma risk. *Prev Med*. **2011**; 53(1-2):10-6.
- [13] Jacobs ET, Hibler EA, Lance P, Sardo CL, Jurutka PW. Association between circulating concentrations of 25(OH)D and colorectal adenoma: a pooled analysis. *Int J Cancer*. **2013**;133(12):2980-92

- [14] Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer*. **2016**; 7(3):232-40.
- [15] Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*. **2011**; 29(28):3775-82.
- [16] Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*. **2011**;128(6):1414-24.
- [17] Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2011**;20(5):1003-16.
- [18] Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee IM, Stampfer MJ, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)*. **2011**;4(5):735-43.
- [19] Tangrea J, Helzlsouer K, Pietinen P, Taylor P, Hollis B, Virtamo J, et al. Serum levels of vitamin D metabolites and the subsequent risk of colon and rectal cancer in Finnish men. *Cancer Causes Control*. **1997**;8(4):615-25.
- [20] Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S, Japan Public Health Center-Based Prospective Study G. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Br J Cancer*. **2007**;97(3):446-51.
- [21] Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. **2010**;340:b5500.
- [22] Weinstein SJ, Purdue MP, Smith-Warner SA, Mondul AM, Black A, Ahn J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D binding protein and risk of colorectal cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int J Cancer*. **2015**;136(6):E654-64.
- [23] Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2004**;13(9):1502-8.
- [24] Weinstein SJ, Yu K, Horst RL, Ashby J, Virtamo J, Albanes D. Serum 25-hydroxyvitamin D and risks of colon and rectal cancer in Finnish men. *Am J Epidemiol*. **2011**;173(5):499-508.

- [25] Wong YY, Hyde Z, McCaul KA, Yeap BB, Golledge J, Hankey GJ, et al. In older men, lower plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with reduced incidence of prostate, but not colorectal or lung cancer. *PLoS One*. **2014**;9(6):e99954.
- [26] Martínez, M.E.; Giovannucci, E.L.; Colditz, G.A.; Stampfer, M.J.; Hunter, D.J.; Speizer, F.E.; Wing, A.; Willett, W.C. Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *J. Natl. Cancer Inst.*, **1996**, 88, 1375-1382.
- [27] Ding, E.L.; Mehta, S.; Fawzi, W.W.; Giovannucci, E.L. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: Reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int. J. Cancer*, **2008**, 122(8), 1690-1694.
- [28] Protiva, P.; Cross, H.S.; Hopkins, M.E.; Kallay, E.; Bises, G.; Dreyhaupt, E.; Augenlicht, L.; Lipkin, M.; Lesser, M.; Livote, E.; Holt, P.R. Chemoprevention of colorectal neoplasia by estrogen: potential role of vitamin D activity. *Cancer Prev. Res.*, **2009**, 2(1), 43-51.
- [29] Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: 7 randomised double blind controlled trial. *BMJ* **2003** Mar 1;326 (7387):469.
- [30] Mezawa H, Sugiura T, Watanabe M, et al. Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: post-hoc analysis of a prospective cohort study. *BMC Cancer* **2010**;10:347.
- [31] Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM, et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup trial N9741. *J Clin Oncol* **2011**29:1599-606.
- [32] Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* **2014**; 50:1510-21.
- [33] Wang B, Jing Z, Li C, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality in patients with colorectal cancer: a dose-response meta-analysis. *Eur J Cancer* **2014**; 50:2173-5.
- [34] Li M, Chen P, Li J, et al. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**; 99:2327-36.
- [35] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* **2011**; 140: 1785-1794
- [36] Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. **2009**; 361:2066–2078.
- [37] Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis



risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet.* **2011**; 43:246–252.

[38] Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide metaanalysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* **2010**; 42:1118–1125.

[39] Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* **2012**;142(3):482-9.

[40] Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W, et al. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease, *BioMed Research International.* **2015**; Article ID 470805.

[41] L.-N. Xue, K.-Q.Xu,W. Zhang, Q.Wang, J.Wu, andX.-Y.Wang, "Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a metaanalysis," *Inflammatory Bowel Diseases.***2013**;19:54-60.

[42] L. Wang, Z. T. Wang, J. J. Hu, R. Fan, J. Zhou, and J. Zhong, "Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis," *Genetics and Molecular Research.* **2014**; 13:2598-2610.

[43] A. D. Harries, R. Brown, R. V. Heatley, L. A. Williams, S. Woodhead, and J. Rhodes, "VitaminDstatus in Crohn's disease: association with nutrition and disease activity," *Gut.* **1985**;26(11):1197-1203.

[44] R. H. Alkhouri, H. Hashmi, R. D. Baker, D. Gelfond, and S. S. Baker, "Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* **2013**; 56(1):89-92.

[45] S. Ardizzone, S. Bollani, P. Bettica, M. Bevilacqua, P. Molteni, and G. B. Porro, "Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis," *Journal of InternalMedicine.* **2000**; 247(1):63-70.

[46] S.Nakajima, H. Iijima, S. Egawa et al., "Association of vitamin K deficiency with bonemetabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease," *Nutrition.* **2011**; 27(10):1023-1028.

[47] A. Ulitsky, A. N. Ananthakrishnan, A. Naik et al., "Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life," *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.***2011**; 35(3):308–316.

[48] F. A. Farraye, H. Nimitphong, A. Stucchi et al., "Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease," *Inflammatory Bowel Diseases.***2011**; 17(10):2116– 2121.

[49] V. Nerich, P. Jantchou, M.-C. Boutron-Ruault et al., "Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 33, no. 8, pp.940–945, **2011**.

- [50] P. Jantchou, F. Clavel-Chapelon, A. Racine, M. Kvaskoff, F. Carbonnel, and M.-C. Boutron-Ruault, "High residential sun exposure is associated with a low risk of incident Crohn's disease in the prospective E3N cohort," *Inflammatory Bowel Diseases*. **2014**; 20(1): 75-81.
- [51] B. N. Limketkai, T. M. Bayless, S. R. Brant, and S. M. Hutfless, "Lower regional and temporal ultraviolet exposure is associated with increased rates and severity of inflammatory bowel disease hospitalisation," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2014**; 40(5):508-517.
- [52] A.N. Ananthakrishnan, H. Khalili, L. M. Higuchi et al., "Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease," *Gastroenterology*. **2012**; 142(3):482-489.
- [53] A. J. Joseph, B. George, A. B. Pulimood, M. S. Seshadri, and A. Chacko, "25 (OH) vitamin D level in Crohn's disease: association with sun exposure & disease activity," *Indian Journal of Medical Research*. **2009**; 130(2):133-137.
- [54] M. Garg, O. Rosella, J. S. Lubel, and P. R. Gibson, "Association of circulating vitamin D concentrations with intestinal but not systemic inflammation in inflammatory bowel disease," *Inflammatory Bowel Diseases*. **2013**; 19(12):2634-2643.
- [55] A. N. Ananthakrishnan, A. Cagan, V. S. Gainer et al., "Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease," *Inflammatory Bowel Diseases*. **2013**; 19(9):1921–1927.
- [56] Z. A. Zator, S. M. Cantu, G. G. Konijeti et al., "Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel diseases," *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. **2014**; 38(3):385-391.
- [57] P. Miheller, G. Muzes, I. Hritz et al., "Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients," *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009; 15(11):1656-1662.
- [58] S. P. Jørgensen, J. Agnholt, H. Glerup et al., "Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease—a randomized double-blind placebo-controlled study," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. **2010**; 32(3):377-383.
- [59] M. Bendix-Struve, L. E. Bartels, J. Agnholt, A. Dige, S. P. Jørgensen, and J. F. Dahlerup, "Vitamin D3 treatment of Crohn's disease patients increases stimulated T cell IL-6 production and proliferation," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2010**; 32(11-12):1364-1372.
- [60] Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L, Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World journal of gastroenterology*. **2016**; 22(3):933-48.

- [61] Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* **2013**;33(3):338-52.
- [62] Wang X, Li W, Zhang Y, Yang Y, Qin G. Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine.* **2015**;8(10):17221-34.
- [63] Chung GE, Kim D, Kwak MS, Yang JI, Yim JY, Lim SH, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and molecular hepatology.* **2016**;22(1):146-51.
- [64] Refaat B, El-Shemi AG, Ashshi A, Azhar E. Vitamin D and chronic hepatitis C: effects on success rate and prevention of side effects associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *International journal of clinical and experimental medicine.* **2015**;8(7):10284-303.
- [65] Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* **2008**; 48: 1753-1760.
- [66] Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O' Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* **2001**; 167: 4974-4980.
- [67] Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, Koren R, Erman A, Tur-Kaspa R, Zemel R. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology* **2011**; 54: 1570-1579.
- [68] Esmat G, El Raziky M, Elsharkawy A, Sabry D, Hassany M, Ahmed A, Assem N, El Kassas M, Doss W. Impact of Vitamin D Supplementation on Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C Genotype 4 Patients Treated by Pegylated Interferon/Ribavirin. *J Interferon Cytokine Res* **2014**; Epub ahead of print.
- [69] Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, Eslick GD, Roberts SK. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* **2014**; 61: 1247-1252.
- [70] García-Álvarez M, Pineda-Tenor D, Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *Hepatology* **2014**; 60: 1541-1550.
- [71] McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response - a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses* **2005**; 64: 1022-1026.

[72] Hitman GA, Mannan N, McDermott MF, Aganna E, Ogunkolade BW, Hales CN, Boucher BJ. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi, Asians. *Diabetes*. **1998**;47:688-690.

[73] Zuñiga S, Firrincieli D, Lasnier E, Miquel JF, Housset C, Chignard N. Invalidation of the vitamin D nuclear receptor promotes liver steatosis. *Hepatology* **2010**; 52 Suppl 1: 1058.

[74] Li T, Owsley E, Matozel M, Hsu P, Novak CM, Chiang JY. Transgenic expression of cholesterol 7alpha-hydroxylase in the liver prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Hepatology* **2010**; 52: 678-690.

[75] Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2007**; 17: 517-524.