



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

A Vitamina D e o Risco Cardiovascular

David Manuel Ventura Camões de Almeida Araújo

Orientadora: Dra. Filomena da Assunção Gomes de Oliveira

Porto, 2011

AGRADECIMENTOS

À Doutora Filomena o meu agradecimento, pela dedicação, apoio e completa disponibilidade.

À Inês, pela sapiência e paciência demonstradas, pelo apoio incondicional e pela compreensão.

Aos meus amigos e à minha família, o meu muito obrigado pelo encorajamento.

ÍNDICE

Agradecimentos	2
Resumo	4
Palavras-Chave	5
Abstract.....	6
Keywords	6
Siglas	7
Introdução.....	8
Perspectiva Histórica.....	9
Epidemiologia	9
Metabolismo da Vitamina D	11
Medição do Estado Vitamínico D.....	13
Objectivos	15
Desenvolvimento	16
Efeitos Cardiovasculares da Vitamina D.....	16
O Tecido Ósseo e o Coração	17
Fisiopatologia da Hipovitaminose D.....	17
Estudos Observacionais.....	20
Insuficiência Cardíaca.....	20
Hipertensão Arterial e Hipertrofia Miocárdica	21
Doença Arterial Periférica	22
Diabetes Mellitus	23
Metabolismo Lipídico.....	23
Doença Arterial Coronária	24
Arritmias	25
Mortalidade Geral.....	25
Estudos de Intervenção	25
Insuficiência Cardíaca.....	25
Pressão Arterial.....	25
Glicemia e Diabetes Mellitus	26
Eventos Cardiovasculares.....	27
Mortalidade Geral.....	27
Discussão e Conclusão.....	29
Referências Bibliográficas	31

RESUMO

Introdução:

A vitamina D é conhecida há cerca de um século no seio da comunidade científica, contudo, foi nos últimos 15 anos que as suas acções/interacções biológicas ultrapassaram em larga escala o controlo do metabolismo do cálcio. Foram já demonstrados vários mecanismos fisiológicos através dos quais esta vitamina poderá afectar o sistema cardiovascular. ^(2,32,7,38,39)

Objectivos:

Reunir a melhor informação científica disponível e integrá-la de forma a permitir uma visão mais concreta sobre o verdadeiro papel da vitamina D no risco cardiovascular.

Desenvolvimento:

Múltiplos estudos observacionais associaram um défice vitamínico D tanto a uma grande variedade de distúrbios cardiovasculares, tais como, doença arterial coronária, hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, arritmias, bem como a um aumento da mortalidade geral. ^(38,56,63,92,105,139,143,161,173)

Devido ao facto deste défice vitamínico e a doença cardiovascular se encontrarem disseminadas na população geral, a instituição de eventual terapia de suplementação desta vitamina, poderá ser amplamente benéfica. Contudo, os estudos de intervenção realizados até à data pecam por serem escassos e de pequena dimensão, revelando resultados contraditórios e frustrando expectativas iniciais. ^(177,191,192,195,198) No entanto, estes não deverão ser desencorajadores da realização de novos estudos no futuro, melhor delineados e apoiados em maior evidência experimental e observacional.

Conclusões:

A vitamina D é hoje estudada atentamente no campo da doença cardiovascular, sendo que a sua deficiência poderá contribuir para a génese de múltiplas patologias nesta área e a sua suplementação poderá no futuro revolucionar o modo como estas são abordadas na prática clínica. Não obstante, a evidência científica obtida até à data através de estudos de intervenção ainda não é suficientemente forte, sendo assim necessários mais e melhores estudos antes que esta vitamina possa integrar as estratégias de redução de risco cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVE

vitamina D; doença cardiovascular; risco cardiovascular; HTA; Diabetes Mellitus; dislipidemia; morbilidade; mortalidade.

ABSTRACT

Introduction:

Known for about a century within the scientific community for its role in calcium metabolism, vitamin D has been extensively investigated in the past 15 years for many functions and biological interactions. Evidence shows several physiological mechanisms through which vitamin D may influence the cardiovascular system. ^(2,32,7,38,39)

Aims:

Gather the best scientific information available. Analyze that information in a way that enables an accurate and precise perception of the actual role of vitamin D in cardiovascular risk.

Content:

Several observational studies have associated vitamin D deficiency with many cardiovascular disorders such as coronary artery disease, arterial hypertension, Diabetes Mellitus, arrhythmias and overall increase in general mortality. ^(38,56,63,92,105,139,143,161,173)

Due to the fact that both vitamin D deficiency and cardiovascular disease are disseminated in general population the effect of supplementation therapy might constitute a large potential benefit. However, the interventional studies developed to this date are few and with small samples, revealing sometimes contradictory results and frustrating initial expectations. ^(177,191,192,195,198)

This should not be discouraging and clinical trials with better design and more founded in experimental and observational evidence available should be developed.

Conclusions:

Nowadays, vitamin D is being largely studied as its deficiency might be linked to the genesis of many cardiovascular diseases and its supplementation may change the clinical treatment of these conditions. However, up to this date, the evidence obtained through existing interventional studies is not yet strong enough to recommend that vitamin D supplementation integrates the strategies of cardiovascular risk reduction.

KEYWORDS

vitamin D; cardiovascular disease; cardiovascular risk; arterial hypertension; Diabetes Mellitus; dyslipidemia; morbidity; mortality

SIGLAS

1,25(OH)₂D – 1,25 dihidroxivitamina D

25(OH)D – 25 hidroxivitamina D

AVC – Acidente Vascular Cerebral

EUA – Estados Unidos da América

HDL – *High Density Lipid*

HTA – Hipertensão Arterial

IC – Insuficiência Cardíaca

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL – *Low Density Lipid*

NHANES – *National Health and Nutrition Examination Survey*

Pró-BNP – *pró-Brain Natriuretic Peptide*

PTH – Hormona Paratiroideia

RANK - Activador do Receptor do Factor Nuclear B

RANKL – Ligando do Activador do Receptor do Factor Nuclear B

TNF – Factor de Necrose Tumoral

UVB – Radiação Ultra-violeta B

VDR – Receptor Vitamina D

Vit D2 – Ergocalciferol

Vit D3 - Colecalciferol

VITAL - *Vitamin D and Omega-3 Trial*

WHI - *Women's Health Initiative*

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o principal destaque dado à vitamina D esteve relacionado com a doença metabólica óssea, nomeadamente com o raquitismo, a osteomalácia e o hiperparatiroidismo secundário. Contudo, nos últimos dez anos, com a descoberta de múltiplos receptores desta vitamina espalhados por variadíssimos tipos tecidulares no nosso organismo, colocou-se a hipótese de que os efeitos desta vitamina poderiam ser muito mais abrangentes e diversificados.

A presença de receptores vitamínicos D no tecido miocárdico e no tecido vascular despoletou um grande interesse na área do estudo do risco cardiovascular associado a um défice vitamínico. Múltiplos estudos observacionais mostraram uma relação entre a hipovitaminose D e um risco cardiovascular aumentado, associando-a a hipertensão arterial, hipertrofia miocárdica, diabetes mellitus, entre outros.

No passado, variadíssimos estudos observacionais estabeleceram relação entre o risco de doença cardiovascular e o défice de carotenos, ácido fólico e vitamina E. No entanto, quando se procedeu à correcção destes défices não foi observada uma resposta objectiva com melhoria do risco cardiovascular, tendo surgido em alguns casos efeitos secundários dignos de registo. A vitamina D consegue ser mais promissora que os compostos supracitados e constitui uma das áreas mais fascinantes e que atraem mais curiosidade científica, não só na vertente do risco cardiovascular mas também numa panóplia de outras áreas em estudo.

Estima-se que o défice ou insuficiência em vitamina D seja comum a cerca de 1 bilião de pessoas em todo o mundo, facto mais evidente nas latitudes mais afastadas da linha do Equador - onde vive a grande maioria da população. Na população europeia, entre 30 a 50% dos indivíduos apresentam um défice vitamínico D podendo esta percentagem atingir quase os 100% na população mais idosa. Devido ao carácter epidémico da hipovitaminose D torna-se essencial perceber se a reposição desta vitamina, de modo a atingir níveis normais, pode modificar realmente o risco cardiovascular e alterar a morbi/mortalidade de uma grande porção da população geral.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

O processo da descoberta da vitamina D teve início com a identificação do raquitismo, doença metabólica óssea que tinha uma incidência predominante na infância. O primeiro trabalho médico sobre o assunto data do ano 1650 e foi publicado por Francis Glisson. Nesse seu trabalho, o autor apontava para o facto de o raquitismo ser uma doença que atingia predominantemente as classes mais favorecidas. Durante a revolução industrial, a prevalência do raquitismo aumentou exponencialmente, afectando 40 a 60% das crianças nas zonas urbanas poluídas e sobrepovoadas. ^(1,2) A primeira pessoa a estabelecer uma relação entre esta doença e uma deficiente exposição solar foi Sniadecki, que em 1822 reparou que as crianças que viviam nos campos ao redor de Varsóvia apresentavam raquitismo numa incidência muito menor. ⁽³⁾ Em meados do séc. XIX, o consumo de óleo de fígado de bacalhau foi considerado terapêutico, contudo, só através do trabalho de Mellanby e McCollum é que se descobriu que o agente antirraquítico contido neste produto era de facto a vitamina D. Esta descoberta levou à suplementação do leite e outros produtos alimentares com vitamina D nos anos 30, o que conduziu à quase erradicação do raquitismo na América do Norte e na Europa. ⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGIA

Recentemente, um estudo analisou os níveis de vitamina D em indivíduos residentes em várias regiões do mundo - Ásia, Europa, Médio Oriente, África, América Latina, América do Norte e Oceânia – tendo sido detectado um status vitamínico D insuficiente em todas estas regiões. ⁽⁶⁾ No entanto, dependendo da região, entre 50% a mais de 90% dos indivíduos em cada população tinham concentrações de 25(OH)D com valores inferiores a 20ng/mL - défice mais acentuado no Médio Oriente e no sul da Ásia. ⁽⁶⁾

Estes dados vêm demonstrar que esta insuficiência vitamínica se encontra disseminada e constitui um problema de saúde global importante. ⁽⁷⁾ A crescente urbanização, a mudança de estilos de vida (criação de novos empregos e adopção de actividades de lazer em espaços fechados), o processo de institucionalização dos idosos e ainda o uso de roupas que cobrem quase toda a superfície corporal - como a tradicional indumentária islâmica por exemplo -, constituem factores de risco importantes que podem explicar em grande parte estes valores de vitamina D na população adulta. Em áreas densamente urbanizadas a exposição individual diária à luz solar é normalmente insuficiente para gerar níveis de 25(OH)D de 30 ng/ml. Por outro lado, também a nossa dieta contém pouca ou nenhuma vitamina D, o que também contribui para a insuficiência. Constata-se que o raquitismo constitui um problema cada vez

mais sério, sobretudo nos países em vias de desenvolvimento, mas também nos países desenvolvidos se denota um reaparecimento deste problema, particularmente nos que adoptaram “políticas” muito agressivas contra a exposição solar. ⁽⁷⁾

Estima-se então que cerca de 1 bilião de pessoas a nível mundial sofram de uma deficiência ou insuficiência vitamínica D. ^(6-10;11-16) Segundo vários estudos, 40 a 100% dos idosos europeus e norte americanos a viver na comunidade e não em instituições de acolhimento, têm algum grau de deficiência vitamínica D. ^(6-10;11-16) Mais de 50% das mulheres pós-menopausa a tomar medicação para a osteoporose têm níveis sub-óptimos de 25(OH)D (<30ng/mL). ^(10,16) Crianças e jovens adultos têm um risco potencial elevado para desenvolver hipovitaminose D. Um estudo na cidade de Boston e outro no Maine - ambos nos EUA - demonstraram que 52% dos adolescentes hispânicos e de raça negra, e 48% das raparigas pré-adolescentes caucasianas tinham níveis de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL. ^(17,18) Noutro estudo realizado no final do Inverno nos EUA verificou-se que 42% das raparigas e mulheres de raça negra dos 15 aos 49 anos tinham níveis de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL. ⁽¹⁹⁾ Ainda, outro estudo realizado em estudantes, médicos e funcionários hospitalares saudáveis, demonstrou que 32% tinham um défice vitamínico D, pese embora bebessem um copo de leite por dia, tomassem suplementos multivitamínicos e comessem salmão pelo menos uma vez por semana. ⁽²⁰⁾

Na Europa, onde poucos alimentos são suplementados com vitamina D, tanto crianças como adultos encontram-se em risco de hipovitaminose D. ⁽¹¹⁻¹⁶⁾ Por outro lado, populações que vivem perto da linha do Equador e que são expostas a quantidades robustas de luz solar exibem níveis de 25(OH)D acima de 30 ng/mL. ^(21,22) No entanto, mesmo nas áreas com maior exposição solar, a deficiência vitamínica D pode ser comum se a maior parte da superfície corporal estiver coberta. Em estudos realizados na Arábia Saudita, Emirados Árabes Unidos, Austrália, Turquia, Índia e Líbano, 30 a 50% das crianças e adultos tinham níveis de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL. ⁽²³⁻²⁵⁾ As grávidas e as mulheres a amamentar - as quais se julgava estarem protegidas contra este défice devido aos suplementos vitamínicos diários pré-natais de 400UI de vitamina D - também se encontram em risco segundo um estudo em que 70% ingeria os suplementos, 90% comia peixe e 93% bebia aproximadamente dois copos e meio de leite por dia. ⁽²⁶⁻²⁸⁾ Outro estudo, revela que 73% das mulheres e 80% dos seus bebés tinham valores de 25(OH)D inferiores a 20ng/mL na altura do nascimento. ⁽²⁹⁾

METABOLISMO DA VITAMINA D

A vitamina D tem duas formas químicas essenciais e vários metabolitos. Essas duas formas são a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a D₃ (colecalciferol). A vitamina D₂, de origem vegetal, encontra-se em algumas plantas da nossa dieta mas normalmente é encontrada nos suplementos alimentares. A D₃ é produzida na pele através da radiação ultravioleta B (UVB) ou então pode ser obtida na dieta, essencialmente a partir de animais como peixe com alto teor de gordura, fígado, ou então através de suplementos. Estes suplementos são necessários dado que a maioria dos alimentos são relativamente pobres em vitamina D pelo que as quantidades ingeridas não fornecem suprimento adequado. A síntese vitamínica na nossa própria pele chegará para suprimir 80 a 90% das necessidades. É possível chegarmos a estes valores, baseando-nos no facto de que em jovens adultos saudáveis a concentração de 25(OH)D (um dos metabolitos da vitamina D) é normalmente de 30-80 nmol/L ⁽³⁰⁾, sendo que na sua dieta apenas consomem cerca de 5 µg de vitamina D por dia ⁽³¹⁾ e 1µg aumenta os níveis de 25 (OH)D em 1-3nmol/L. ^(30,31)

Como já foi referido, a produção de vitamina D na pele depende de uma variedade de factores - latitude geográfica, estação do ano, altura do dia, nebulosidade, poluição atmosférica, indumentária, protector solar com bloqueio de raios UVB. Adicionalmente, a quantidade de melanina na pele também determina a efectividade na produção vitamínica, sendo que quanto mais pigmentada for a pele mais radiação é absorvida pela melanina e menos vitamina D é produzida. ^(32,34) Populações migratórias e os seus descendentes possuem frequentemente fototipos de pele que não se adequam ao ambiente ultravioleta em que estão inseridos. Para um indivíduo com uma grande quantidade de melanina, a residir na Europa, produzir uma quantidade semelhante de vitamina D à de uma pessoa com pele clara, terá de ser exposto a radiação ultravioleta por um período seis vezes mais prolongado. ⁽³⁴⁾

A vitamina D pode ser produzida de uma forma muito eficaz pelos humanos através da radiação ultravioleta B solar ou artificial que chega às células da pele. Uma exposição de toda a superfície corporal a esta radiação por um período de 15 a 20 minutos diariamente repercute-se numa produção de 250 µg de vitamina D (10,000 UI). ^(35,36) Este processo inicia-se com a fotólise do 7-deidrocolesterol na epiderme pela radiação ultravioleta (UVB) formando a pré-vitamina D₃, a qual por sua vez sofre uma isomerização térmica formando a vitamina D₃. Uma exposição excessiva solar degrada a pré-vitamina e a vitamina D₃ em produtos inactivos. A vitamina D₂ e D₃ provenientes de fontes dietéticas são incorporadas nos quilomicra e transportadas através do sistema linfático para a circulação venosa. Toda esta vitamina D₂ e

D3 - tanto dietética quanto a produzida na pele - é armazenada no tecido adiposo e libertada consoante as necessidades do organismo. ⁽³³⁾

Uma vez em circulação, a vitamina D é convertida por uma hidroxilase hepática em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). A quantidade deste composto que se encontra em circulação é um bom indicador do estado vitamínico D da pessoa, reflectindo tanto a exposição à radiação ultravioleta como acesso a fontes dietéticas. Conforme as necessidades, o 25(OH)D é convertido no rim na sua forma activa hormonal, o 1,25-dihidroxivitamina D3 (calcitriol) através de um processo controlado pela hormona paratiroideia (PTH). O calcitriol terá como efeitos: aumento da mineralização óssea, aumento da absorção intestinal de cálcio, a reabsorção tubular e a excreção renais de cálcio. Esta hormona intervém então em conjugação com a PTH na homeostasia do cálcio-fósforo. A secreção de PTH é inversamente proporcional à quantidade de cálcio ionizado, sendo estimulada na falta deste para repor os níveis deste ião. Para esse efeito vai estimular a produção de calcitriol e intervém de forma directa na reabsorção de cálcio gastrointestinal, renal e ósseo. A secreção de PTH não é somente influenciada pela vitamina D mas também por distúrbios do metabolismo do magnésio e do fósforo, que podem ocorrer em situações de malnutrição, toxicidade do alumínio, doença renal ou neoplasia maligna. ^(33,37,38)

O nível de calcitriol em circulação pode ser afectado negativamente pelos níveis baixos de aporte vitamínico D, pelo baixo número de nefrónios viáveis, por altas concentrações do factor de crescimento de fibroblastos 23, bem como por níveis altos de citocinas pró-inflamatórias. ^(39, 40) O calcitriol irá também aumentar a concentração da 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase a qual o irá catabolizar num ácido hidrossolúvel, biologicamente inactivo, que será excretado na bÍlis, procedendo deste modo a uma reciclagem deste sistema. ⁽³³⁾

Na presença de níveis insuficientes de vitamina D - com um valor *cutoff* de 25(OH)D de 30ng/mL - os níveis de PTH sobem em estímulo *feedback*. Níveis inferiores a 10ng/mL correspondem a uma deficiência vitamínica D, entre 10 e 20 ng/mL a uma insuficiência e entre 20 e 30 ng/mL a um nível considerado sub-óptimo. Embora ainda haja alguma discussão em torno destes valores, a grande maioria dos especialistas nesta área estão de acordo que níveis de 25(OH)D inferiores a 20ng/mL correspondem a uma insuficiência vitamínica.

As acções a nível celular da vitamina D são mediadas por um receptor de membrana (VDR). Este receptor encontra-se em quase todas as células do nosso organismo, sendo que aproximadamente 3% do genoma humano é regulado de uma forma directa ou indirecta pelo sistema endócrino da vitamina D. ⁽⁴¹⁾

O calcitriol é igualmente produzido por uma enzima, a 1α -hidroxilase, a partir do seu precursor 25(OH)D, em múltiplas células extra renais, tais como do tecido vascular e da musculatura lisa, monócitos, células dendríticas e linfócitos B. ^(42,43) Este calcitriol exerce por sua vez um efeito não endócrino mas sim parácrino e autócrino. Este processo de aproveitamento extra renal do 25(OH)D encontra-se diminuído em situações de baixos níveis de calcitriol sistémicos, como por exemplo na insuficiência renal crónica. ⁽⁴⁴⁾

MEDICÃO DO ESTADO VITAMÍNICO D

No passado, a deficiência vitamínica D era estabelecida pela presença de doença óssea, raquitismo ou osteomalácia, sendo que esta se encontra habitualmente associada a níveis de 25(OH)D inferiores a 10ng/mL – considerado hoje corresponder a um défice vitamínico D.

A determinação do *status* vitamínico D não é realizada com a medição da concentração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mas sim da pró-hormona 25(OH)D. Esta é um marcador de concentração e não de função, constituindo o metabolito da vitamina D mais estável e mais abundante a nível sérico, possuindo uma semi-vida de cerca de 3 semanas.

Mais recentemente, o termo insuficiência vitamínica D tem sido utilizado para descrever níveis sub-óptimos de 25(OH)D que podem estar associados a outras patologias. A definição precisa dos valores que constituem os *cut-offs* para a insuficiência ou para a deficiência vitamínica tem sido alvo de muita discussão mas admite-se de uma forma geral que valores inferiores a 20ng/mL de 25(OH)D, ou a 30ng/mL em alguns estudos, definem uma insuficiência.

Vários estudos consideraram medições funcionais do status vitamínico D. ^(45,46) Uma dessas medições definia o nível óptimo de vitamina D como o valor de 25(OH)D que consegue suprimir ao máximo a secreção de PTH. Em adultos, múltiplos ensaios da relação entre a PTH e os níveis de 25(OH)D mostraram que a supressão atinge um *plateau* com níveis de 30ng/mL. ⁽⁴⁷⁾ Contudo, este valor pode ser contestado pelo facto de haver uma grande variabilidade individual, com indivíduos apresentando níveis muito baixos que não aumentam a produção de PTH e outra com níveis muito altos que não a suprimem.

Outro método utilizado para determinar o *status* vitamínico D óptimo, é a medição do nível de 25(OH)D com o qual não existe um aumento dos níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ depois da administração de vitamina D, devido ao facto de o nível de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ser suficiente para as necessidades do organismo. ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ À semelhança dos resultados obtidos com o método anterior, constatou-se um aumento dos níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ com valores de 25(OH)D inferiores a 25 a 30ng/mL. No

entanto, em situações com baixo nível de cálcio, observou-se uma maior demanda de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.^(49,50,52)

Um outro método, baseado no facto de que a concentração de $25(\text{OH})\text{D}$ reflecte a absorção máxima de cálcio a nível intestinal, foi também proposto. À semelhança dos outros métodos, também através deste se obtiveram valores de cerca de 30ng/mL.

O critério para a definição do *status* vitamínico ideal tem-se afastado dos níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ necessários para uma saúde óssea, aproximando-se dos valores necessários a uma melhoria do estado de saúde global. Vários factores podem influenciar os níveis de $25(\text{OH})\text{D}$, tais como, a raça, o consumo de vitamina D, a exposição solar, a adiposidade, a idade e a actividade física. Contudo, mesmo quando todos estes factores são levados em conta, existem ainda variações individuais difíceis de explicar. Consequentemente, torna-se complicado calcular o risco das consequências clínicas ou bioquímicas de uma insuficiência vitamínica D analisando somente a concentração de $25(\text{OH})\text{D}$. A duração da insuficiência vitamínica, a taxa de activação do receptor da vitamina D, o consumo dietético de cálcio, e as necessidades de cálcio individuais, são factores que muito provavelmente intervêm nesta equação. Uma única exposição solar durante o Verão, num fato de banho durante 20 minutos, produz o equivalente a 15 000 a 20 000 UI de vitamina D. Contudo, num estudo realizado com surfistas havaianos durante 3 meses, os quais tinham uma exposição solar de pelo menos 15 horas por semana, observou-se uma ampla variação de valores de $25(\text{OH})\text{D}$, entre 11 até 71ng/mL.⁽⁵³⁾ Não obstante, a exposição solar constitui ainda, um melhor preditor dos níveis vitamínicos que o consumo dietético de vitamina D, facto suportado por vários estudos.^(54,32)

A variabilidade genética representada pelos polimorfismos de certos genes na via metabólica da vitamina D explica algumas destas discrepâncias, particularmente os polimorfismos da enzima reductase 7-dehidrocolesterol da pele, do citocromo P450 25-hidroxilase do fígado, e da proteína ligante da vitamina D em circulação.⁽⁵⁵⁾

OBJECTIVOS

A relação entre a vitamina D e a doença cardiovascular é uma das áreas com mais relevo e à qual tem sido dada muita atenção com a publicação de variadíssimos estudos nos últimos anos.

Sendo assim, é importante tentar reunir todo esse conhecimento científico, integrá-lo numa matriz lógica e tirar conclusões sobre o que já foi feito e o que deverá ser feito nesta matéria, bem como quais os princípios orientadores que devem guiar a investigação e a própria prática médica no futuro próximo. São então estes os objectivos deste trabalho de revisão, nesta temática ainda muito embrionária mas que poderá revolucionar a abordagem do risco cardiovascular a curto prazo.

DESENVOLVIMENTO

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA VITAMINA D

O papel desempenhado pela vitamina D e pela PTH na função cardiovascular parece ser bastante mais importante do que aquilo que se pensava. A descoberta de uma proteína que se liga ao cálcio, é dependente do calcitriol e que se encontra presente no miocárdio, na musculatura lisa vascular e no endotélio, proporcionou uma visão mais clara sobre este assunto.⁽⁵⁶⁻⁶²⁾

O calcitriol por seu lado, parece estar envolvido em processos celulares dependentes do cálcio, incluindo a síntese da proteína que se liga ao cálcio, a activação da adenilciclase, a rápida activação de canais de cálcio dependentes da voltagem e o influxo e libertação deste ião do retículo sarcoplasmático.⁽⁵⁶⁾

Foi observado num contexto experimental de défice vitamínico D, que o calcitriol normaliza a contractilidade de áreas miocárdicas desorganizadas, promovendo uma regulação da proliferação e hipertrofia dos miócitos.^(57,60) Induz igualmente a produção de prostaciclina no tecido muscular liso vascular, facto que previne a formação de trombos, a adesão celular e a proliferação do tecido muscular liso.⁽⁶¹⁾ O calcitriol também é conhecido por suprimir a síntese e a secreção do péptido natriurético auricular e aumentar a produção da proteína de matriz ácido carboxiglútamico, a qual possui uma função de protecção contra a calcificação arterial.^(62,63)

Por outro lado, a descoberta recente da presença da enzima 25(OH)D -1 hidroxilase - cuja actividade é regulada pela acção da PTH e por compostos estrogénicos - nas células da musculatura lisa vascular também contribuiu para fazer crescer a importância da vitamina D na função vascular.^(56,59) As células do tecido cardíaco possuem receptores tanto para a PTH como para o péptido relacionado com a PTH, os quais influenciam a fisiologia da célula cardiovascular de uma forma diferente da acção que exercem no tecido ósseo clássico.⁽⁶⁴⁾ A PTH regula a enzima hidroxilase necessária para a conversão da D3 em 25(OH)D.⁽⁵⁹⁾ O péptido relacionado com a PTH é produzido pelas células musculares lisas vasculares que regulam a taxa de proliferação do tecido muscular liso arterial, produzindo efeitos crono e inotrópicos positivos, não atribuíveis à PTH, em cardiomiócitos isolados.^(64,65) Tanto a PTH como o seu péptido influenciam directamente a condução eléctrica cardíaca aumentando a estimulação do nó sinoauricular e das fibras de Purkinje.⁽⁶⁶⁾ A PTH é responsável pela expressão de proteínas-fetais nos cardiomiócitos e o seu excesso pode estar relacionado com um crescimento

hipertrófico dos miócitos. ^(60,64) Uma concentração excessiva desta hormona impede a produção, transferência e o uso das reservas energéticas das mitocôndrias do tecido cardíaco, com aumentos na concentração do cálcio intracelular, assim como reduções de fosfato, ATP e fosfato de creatinina. ⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ Estudos em animais observaram uma relação entre os níveis de PTH e um papel permissivo na activação fibroblástica e fibrose cardíaca, possivelmente por transformação do factor 1 de crescimento, um promotor de fibrose cardíaca. ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ Por outro lado, estudos *in vitro* em cardiomiócitos de adultos demonstraram que a PTH é responsável por um influxo de cálcio e por uma modulação da contractilidade ao atenuar a estimulação dos receptores adrenérgicos de uma forma indirecta, via proteína cinase C. ⁽⁷³⁾

O TECIDO ÓSSEO E O CORAÇÃO

Vários estudos na área da biologia celular sugerem uma ligação entre o sistema vascular, a coagulação, proteínas inflamatórias e proteínas ósseas - tais como a osteopontina, osteocalcina, proteína 2 morfogenética óssea, proteína da matriz ácido carboxiglutâmico (proteína de matriz Gla), activador do receptor do factor nuclear B (RANK) e o seu ligando (RANKL) e a osteoprotegerina. Estas proteínas também são expressadas pelas células do tecido vascular e são encontradas em placas ateroscleróticas e válvulas calcificadas. ⁽⁷⁴⁾ A osteoprotegerina é também produzida em múltiplos tecidos, incluindo a parede arterial normal, a musculatura lisa coronária e no endotélio, modulando ainda respostas inflamatórias e exercendo efeitos anti-apoptóticos celulares. ^(75,76) Tanto esta proteína como a RANKL e o *ratio* entre estas duas, foram implicados na instabilização e ruptura da placa aterosclerótica, bem como na calcificação vascular e insuficiência cardíaca mesmo após ajuste para outros marcadores e preditores de eventos cardiovasculares. ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ Num estudo recente realizado por Kiechl et al ⁽⁷⁸⁾, foram encontradas altas concentrações séricas de osteoprotegerina em doentes com Diabetes Mellitus, sendo que estas estavam relacionadas com um fraco controlo glicémico, doença renal, doença microvascular e doença aterosclerótica coronária.

FISIOPATOLOGIA DA HIPOVITAMINOSE D

Zittermann et al ⁽⁶³⁾ propuseram vários mecanismos para explicar a relação entre hipovitaminose D e doença cardiovascular, sendo que um deles relacionava a proteína de matriz Gla - sintetizada pelos condrócitos e pela musculatura lisa vascular e estimulada pelo calcitriol - com uma importante inibição da calcificação vascular. Por outro lado, referiam

também o papel importante que os processos inflamatórios desempenham no desenvolvimento de eventos adversos cardiovasculares e o facto de a interleucina 6 e do factor de necrose tumoral (TNF), os quais são estimulantes da proteína C reactiva, serem suprimidos pelo calcitriol, ao contrário da interleucina 10 cuja produção é estimulada.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona, responsável pela regulação da pressão arterial, electrólitos e pelo *status* volémico, sofre uma regulação pelo calcitriol através da redução da actividade da renina plasmática e da concentração da angiotensina II. ⁽⁶³⁾

Para além destes mecanismos, a PTH e a vitamina D estão significativamente envolvidas na via da osteoprotegerina/RANKL/RANK, facto que se pode tornar no elo de ligação entre o tecido ósseo e as doenças cardiovasculares. ⁽⁷⁹⁾ A RANKL, sendo igualmente um membro da superfamília dos receptores TNF, induz a expressão de uma panóplia de citocinas inflamatórias tendo sido implicada na patogénese de múltiplos eventos vasculares agudos. ⁽⁸⁰⁾ Uma relação inversa entre a concentração de osteoprotegerina, RANKL e a de 25(OH)D foi relatada por Jabbar et al. ⁽⁸¹⁾ Noutro estudo constatou-se que a elevação dos níveis vitamínicos D resultava numa diminuição da produção de RANKL. ⁽⁸²⁾ Com o aumento das concentrações de PTH em resposta a um défice vitamínico D, as células imaturas na linhagem osteoblástica estimulam a produção de RANKL ligando-a ao seu receptor osteoclástico RANK. ⁽⁸¹⁾ Níveis aumentados de osteoprotegerina estão relacionados com uma resposta compensatória a uma actividade osteoclástica aumentada. O calcitriol por seu lado, reduz a expressão da osteoprotegerina. ⁽⁸³⁾

Uma relação entre uma deficiência vitamínica D e doença cardiovascular pode ser encontrada em múltiplos estudos, que demonstram um aumento na ordem dos 30 a 50% na mortalidade e na morbilidade cardiovascular em pessoas com reduzida exposição solar, devido a mudanças de estação ou de latitude. ⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾ Um dado que suporta esta tese, é o facto de as taxas de mortalidade cardiovascular serem mais baixas nos países europeus com maior exposição solar e mais altas durante os meses do Inverno. ⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾

Uma multiplicidade de estudos tentaram correlacionar os níveis de 25(OH)D com eventos cardiovasculares. Scragg et al ⁽⁸⁹⁾ constataram que doentes com enfarte do miocárdio tinham concentrações de 25(OH)D inferiores aos do grupo controle, com um risco relativo de 0,43 (intervalo de confiança a 95%(CI) de 0,27 a 0,69). As diferenças entre os grupos eram mais notórias durante os meses de Inverno e Primavera. Num estudo de grande dimensão que contou com 15000 indivíduos, o *National Health and Nutrition Examination Survey III*, foi demonstrada uma maior prevalência de hipertensão, diabetes mellitus e hipertrigliceridemia nos indivíduos que tinham menores níveis de 25(OH)D. ⁽⁹¹⁾ Wang et al estudaram um outro

grupo com 1739 pessoas, numa análise de multivariáveis ajustada, e constataram que os 28% que possuíam níveis de 25(OH)D de 15 ng/mL tinham uma incidência 62% maior de eventos cardiovasculares quando comparados com os indivíduos com valores mais altos (CI 95%: 1,11 a 2,36). Noutros estudos, destafeita sobre doença cerebrovascular, doentes com AVC foram identificados como tendo níveis de 25(OH)D substancialmente inferiores relativamente ao grupo controlo.⁽⁹²⁾

Por outro lado, estudos epidemiológicos relativos ao hiperparatiroidismo primário demonstraram que a principal causa de morbilidade e mortalidade nestes doentes estava relacionada com a parte cardiovascular ao invés da doença óssea ou da hipercalcemia.⁽⁹³⁾ Um estudo de 7 anos envolvendo 4461 doentes com hiperparatiroidismo primário reportou um risco relativo para morte por doença cardiovascular de 1,71(CI a 95%: 1,34 a 2,15) para homens e de 1,85 para mulheres(CI a 95%: 1,62 a 2,11).⁽⁹⁴⁾ Kamycheva et al⁽⁹⁵⁾ concluíram que a doença coronária era mais significativa em pessoas com concentrações mais elevadas de PTH com um risco relativo de 1,67 para homens (CI a 95%: 1,26 a 2,23) e de 1,78 para mulheres (CI a 95%; 1,22 a 2,57). Após paratiroidectomia, constatou-se que a taxa de mortalidade declina gradualmente até atingir a da população geral.⁽⁹⁶⁾

Outra área de estudo relativa à interação vitamínica D com o risco cardiovascular surgiu quando foram observados efeitos pleiotrópicos relativamente às estatinas que se estendiam para além da capacidade de controlar o nível lipídico. Pensa-se então que estes efeitos possam estar relacionados com os níveis de vitamina D.^(97,99) Pérez-Castrillón et al⁽¹⁰⁰⁾ descobriram que a atorvastatina produziu um aumento estatisticamente significativo dos níveis de 25(OH)D e uma diminuição da insuficiência vitamínica D em 57 a 75% após 12 meses de tratamento, em 83 doentes com síndrome isquémico agudo. A relação entre as estatinas e o tecido ósseo tem vindo a ser recentemente explorada. Em osteoblastos primários humanos, as estatinas aumentam o nível do RNA mensageiro da osteoprotegerina e diminuem o RNA mensageiro RANKL. Estudos observacionais indicaram que o nível de RANKL é menor em doentes que estão a fazer terapia com estatinas, quando comparados com uma população que não o faz.⁽⁷⁷⁾ Por outro lado, também foi observado que mulheres que tomam estatinas têm uma maior densidade mineral óssea que aquelas que não o fazem.⁽¹⁰¹⁾ Em experiências com válvulas aórticas calcificadas de coelhos concluiu-se que a deposição de matriz óssea era reduzida pela atorvastatina.⁽¹⁰²⁾

ESTUDOS OBSERVACIONAIS

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O papel da vitamina D no desenvolvimento de insuficiência cardíaca pode ser explicado pela sua acção sobre vários mecanismos, tais como, a contractilidade miocárdica, a regulação da secreção da hormona natriurética, efeitos sobre o *remodeling* do miocárdio, influência na hipertrofia miocárdica e na regulação das citocinas inflamatórias. ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾

A vitamina D pode indirectamente afectar a função cardíaca ao alterar os níveis de PTH e de cálcio sérico. Este facto foi inicialmente comprovado em doentes dialisados com cardiomiopatia urémica que ao receberem tratamento durante seis semanas com suplementos vitamínicos D apresentaram melhoras significativas em termos de contractilidade miocárdica. ⁽¹⁰⁶⁾

Shane et al ⁽¹⁰⁷⁾ reportaram uma deficiência grave de 25(OH)D em 17% dos doentes com classificação funcional NYHA classe III ou IV. Concentrações elevadas de PTH foram encontradas em 30% dos doentes. Zitterman et al ⁽¹⁰⁸⁾ demonstraram uma associação entre baixos níveis vitamínicos D, intolerância ao exercício e insuficiência cardíaca. Os doentes com insuficiência cardíaca apresentavam-se com concentrações reduzidas de 25(OH)D e de calcitriol e níveis significativamente aumentados de pró-BNP, fosfato sérico, cálcio sérico corrigido para a albumina e PTH, quando comparados com o grupo controlo. Doentes com baixos níveis de 25(OH)D apresentavam baixa tolerância ao exercício físico sendo que aqueles que apresentavam os níveis mais baixos não conseguiam sequer proceder à prática do mesmo. ⁽¹⁰⁸⁾

Mais recentemente a osteoprotegerina tem vindo a ser explorada pelo seu papel na patogénese da insuficiência cardíaca. Níveis altos desta proteína foram encontrados em doentes com estenose aórtica e insuficiência cardíaca, facto independente da idade, sexo e da presença de doença coronária. ⁽¹⁰⁹⁾

Estudos observacionais mostraram que a osteoporose, osteopenia e níveis baixos de 25(OH)D eram comuns em doentes com insuficiência cardíaca congestiva. ⁽¹¹⁰⁾ Uma observação muito importante que nos pode apontar para um papel de relevo da vitamina D nesta patologia é a variação étnica na incidência de insuficiência cardíaca e hipovitaminose D. ⁽¹¹¹⁾ Esta patologia tem uma maior incidência, maior gravidade e maior mortalidade associada em afro-americanos quando comparados com outras populações. ⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾ Estas diferenças podem ser explicadas pelos níveis de PTH e de vitamina D. É conhecida a associação entre o hiperparatiroidismo, a hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia e a mortalidade

aumentada.⁽¹¹⁶⁾ O défice vitamínico D por seu lado, é responsável pelo aumento da secreção de PTH, pela activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema inflamatório. Doentes afro-americanos com insuficiência cardíaca também podem desenvolver hiperparatiroidismo e cardiomiopatia por outros mecanismos, incluindo uma activação secundária do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o uso de diuréticos de ansa.⁽¹¹⁷⁾ Estudos observacionais mostraram que o hiperparatiroidismo e a hipovitaminose D eram mais prevalentes neste grupo, estando presentes em quase todos os doentes com insuficiência cardíaca.⁽¹¹⁸⁾ Outro estudo ainda mostrou que em doentes afro-americanos com fracção de ejeção ventricular inferior a 35%, níveis baixos de vitamina D estavam associados a um maior grau de descompensação funcional cardíaca e a hospitalizações mais frequentes.⁽¹¹⁹⁾ Sendo assim, este estado deficitário vitamínico associado a um hiperparatiroidismo pode estar associado à maior morbidade e mortalidade que esta patologia apresenta neste grupo.⁽¹²⁰⁾

Relativamente aos doentes insuficientes cardíacos em fase terminal que se encontram a aguardar transplante também se conseguiu encontrar um paralelo entre os baixos níveis de 25(OH)D e um pior *outcome*.⁽¹²¹⁾ Vários estudos foram realizados em doentes com doença renal terminal mostrando também um papel preponderante da vitamina D no desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda e consequente insuficiência cardíaca.⁽¹²²⁾ Estudos com suplementação mostraram uma regressão da hipertrofia miocárdica, uma diminuição dos níveis de PTH e dos marcadores inflamatórios mas sem afectar a sobrevivência destes doentes.⁽¹²³⁾

HIPERTENSÃO ARTERIAL E HIPERTROFIA MIOCÁRDICA

A prevalência de hipertensão pode relacionar-se com a latitude à semelhança do que acontece com a hipovitaminose D.⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ Esta vitamina desempenha um papel importante na regulação da biosíntese de renina e consequentemente na homeostase da pressão arterial em estudos animais. A interrupção da actuação da vitamina D em ratinhos levou à activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, um aumento na pressão arterial e hipertrofia cardíaca.⁽¹²⁷⁻¹³¹⁾ Forman et al⁽¹³⁰⁾ examinaram a associação entre concentrações de 25(OH)D e o risco de desenvolver hipertensão em homens que participaram no *Health Professionals Follow-Up Study* e mulheres no *Nurses Health Study*. Nos indivíduos com concentrações mais baixas de 25(OH)D o risco relativo de hipertensão – ajustado para idade, IMC, actividade física, raça e estadio da menopausa - era de 6,13 para os homens (CI a 95%: 1,00 a 37,8) e de 2,67 para as mulheres (CI a 95%: 1,05 a 6,79). Park et al⁽¹²³⁾ reportaram que a administração de calcitriol,

em dose terapêutica, revertia a hipertensão e a resistência à insulina sem causar mudanças significativas no cálcio sérico ou na PTH.

Não é certa ainda que contribuição poderá ter a vitamina D quando comparada com os efeitos modestos mas crónicos da PTH na hipertensão e na hipertrofia do miocárdio. Foi demonstrado que calcitriol intravenoso produz uma significativa regressão da massa ventricular esquerda hipertrofiada com concomitantes reduções dos níveis de PTH, angiotensina II e pró-BNP.⁽¹³²⁾ Por outro lado, uma prolongada infusão de PTH resulta numa hipertensão significativa e sustentada contudo reversível em indivíduos saudáveis.⁽¹³³⁾ A PTH é um indicador preditivo importante de massa ventricular esquerda na população geral em indivíduos sem doença cardíaca ou hipertensão.⁽¹³⁴⁾ A hipertrofia ventricular esquerda, quaisquer que sejam as suas características encontra-se invariavelmente associada a um hiperparatiroidismo, facto que levou a que Symons et al recomendassem que os níveis de PTH fossem medidos em todos estes doentes.⁽¹³⁵⁻¹³⁶⁾ Stefanelli et al⁽¹³⁷⁾ concluíram que a hipertrofia ventricular esquerda se encontrava presente em 81% de 123 doentes submetidos a paratiroidectomia por hiperparatiroidismo primário, sendo que esta era reversível em 1 a 4 anos após a cirurgia, principalmente nos doentes normotensos. Uma regressão similar foi encontrada em doentes com hiperparatitoidismo secundário causado por insuficiência renal crónica.⁽¹³⁸⁾

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Os níveis de vitamina D têm sido inversamente correlacionados com a resistência vascular e positivamente com o fluxo. Estes dados também foram identificados no estudo NHANES III. Depois de um ajuste de múltiplas variáveis - dados demográficos, comorbilidades, nível de actividade física e técnicas de medição laboratorial - concluiu-se que níveis baixos de 25(OH)D estavam associados a uma maior prevalência de doença arterial periférica.⁽¹³⁹⁾ O défice vitamínico D também se encontra fortemente associado a um aumento da espessura da íntima e da média nas artérias carótidas.⁽¹⁴⁰⁾ Um estudo que comparou a incidência da doença arterial periférica em várias raças concluiu que um terço do aumento do risco entre a população afro-americana era atribuível à vitamina D.⁽¹⁴¹⁾ De forma similar noutro estudo, foi observada uma alta prevalência de baixos níveis de vitamina D numa população não-diabética com doença arterial periférica.⁽¹⁴²⁾

DIABETES MELLITUS

Vários mecanismos são passíveis de exemplificar a forma como a vitamina D pode interferir na Diabetes Mellitus, nomeadamente com a disfunção das células pancreáticas, resistência periférica à insulina e inflamação crónica. ⁽¹⁴³⁾ Receptores desta vitamina foram encontrados nos ilhéus pancreáticos, o que indica que esta vitamina pode ter um papel na secreção de insulina. ⁽¹⁴⁴⁾ Num estudo realizado em ratinhos sem receptores de vitamina D, a taxa de secreção basal de insulina não foi alterada mas após administração de glicose essa mesma foi gravemente atingida. ^(145,146) A vitamina D pode afectar os níveis intracelulares de cálcio nas células pancreáticas, factor muito importante no estímulo da secreção de insulina. Também foi igualmente demonstrado um controlo por parte desta vitamina na expressão do receptor de insulina e na capacidade desta transportar a glicose, estabelecendo claramente um papel da vitamina na secreção e na sensibilidade insulínicas. ⁽¹⁴⁷⁾

Estudos observacionais em humanos examinaram relação entre o diagnóstico de diabetes tipo 1 com a estação do ano e localização geográfica e por conseguinte com a deficiência vitamínica D. ^(148,149) O estudo da *European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Diabetes* (EURODIAB) demonstrou uma redução de 33% no risco de desenvolver diabetes tipo 1 em crianças que receberam suplementação vitamínica D. ⁽¹⁵⁰⁾ Outros estudos demonstraram uma relação entre as flutuações dos níveis de controlo glicémico nas várias estações do ano e os níveis vitamínicos D. ⁽¹⁵¹⁾

METABOLISMO LIPÍDICO

Os níveis de 25(OH)D estão inversamente correlacionados com os níveis de LDL e de triglicérideos. ⁽¹⁵²⁾ A deficiência vitamínica D pode originar um perfil lipídico anormal ao aumentar a resistência periférica à insulina e contribuindo para o síndrome metabólico. Contudo, estudos envolvendo suplementos vitamínicos D3 administrados durante 12 meses a mulheres pós-menopáusicas não surtiram efeito nos níveis de colesterol total, LDL ou HDL. ⁽¹⁵³⁾ Outros estudos sugerem que a terapia com estatinas pode aumentar os níveis de vitamina D, facto que justifica as acções pleiotrópicas não lipídicas destas. ⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾ Este aumento acontece devido ao aumento dos níveis de 7-deidrocolesterol, fruto da inibição da reductase-CoA. Este composto é depois convertido a vitamina D por acção da luz solar. ^(157,158)

DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Múltiplos factores de risco para doença coronária, tais como, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, são afectados pelos níveis vitamínicos D como já foi referido anteriormente. Também já foi demonstrado que esta afecta a função endotelial e diminui a calcificação vascular. ^(75,159,160)

Observações mais antigas na década de 80 e 90 demonstraram alterações relacionadas com a localização geográfica e com as estações do ano, na mortalidade por doença isquémica cardíaca. ^(161,162) A hipótese inicial de que a vitamina D poderia ser um factor protector veio de um estudo realizado no Reino Unido que demonstrava que a mortalidade por doença isquémica cardíaca era inversamente proporcional ao número de horas de exposição solar. ⁽¹⁶³⁾ Uma análise recente envolvendo 8 351 adultos constatou que a prevalência de hipovitaminose D era de 74% em doentes com doença coronária arterial e insuficiência cardíaca. ⁽¹⁶⁴⁾ Na população geral, os níveis mais baixos de vitamina D, inferiores a 17,8ng/mL, foram associados de forma independente a uma maior mortalidade por doença cardiovascular. ⁽¹⁶⁵⁾ Múltiplos estudos avaliaram prospectivamente a relação entre a vitamina D e os *outcomes* cardiovasculares a longo termo em pessoas sem história de doença cardiovascular. Nos doentes dialisados, aqueles que tinham níveis mais baixos de vitamina D tinham uma mortalidade precoce significativamente aumentada. ⁽¹⁶⁶⁾ Noutro estudo realizado em profissionais de saúde saudáveis com idades compreendidas entre os 40 e os 75, sem história de doença coronária, o défice vitamínico D grave foi associado a um aumento da taxa de enfarte do miocárdio durante um período de dez anos. ⁽¹⁶³⁾

No estudo de Framingham, foi constatado que indivíduos saudáveis sem história de doença cardiovascular e com deficiência grave de vitamina D (25(OH)D <10ng/mL) tinham um risco aumentado de desenvolver um primeiro evento cardiovascular após 5 anos quando comparados com indivíduos com níveis de 25(OH)D >15ng/mL. ⁽¹⁶⁴⁾

Outro estudo, com uma amostra composta por 3000 indivíduos submetidos a angiografia coronária, reportou que os indivíduos com deficiência grave vitamínica D tinham um risco 3 a 5 vezes superior de morte súbita e morte decorrente de insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral num período de 7 anos. ⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁸⁾

ARRITMIAS

Dados recentes apontam para o facto de ser possível um controlo da taquicardia ventricular refractária e da cardiomiopatia com a correcção do défice vitamínico e da hipocalcemia. ⁽¹⁶⁹⁾ Em estudos animais, ratos que foram submetidos a uma dieta deficiente em vitamina D durante 12 semanas desenvolveram um encurtamento significativo do intervalo QT, mesmo tendo níveis de cálcio normais. ⁽¹⁷⁰⁾ Estes dados apontam para um possível papel desta vitamina no desenvolvimento de alterações do ritmo.

MORTALIDADE GERAL

Múltiplos estudos e meta-análises sugerem que baixos níveis de vitamina D têm uma associação negativa com a sobrevida e que a sua suplementação diminui a mortalidade geral. ⁽¹⁷¹⁻¹⁷²⁾

ESTUDOS DE INTERVENÇÃO

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estudos relativos à suplementação vitamínica D em doentes com insuficiência cardíaca produziram resultados pouco claros. Um estudo com a utilização de 2000UI por dia de vitamina D3 não conseguiu obter melhorias na fracção de ejeção ventricular, nos níveis de pró-BNP ou no nível de resistência física em doentes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, levando contudo a uma redução nos níveis de TNF alfa, evidenciando o efeito antiinflamatório da vitamina D. ⁽¹⁷³⁾ Um outro estudo randomizado de suplementação vitamínica D e de placebo ao longo de 9 meses em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, demonstrou igualmente uma diminuição dos níveis de TNF alfa, e ainda um declínio significativo da PTH e um aumento da citocina antiinflamatória interleucina 10. ⁽¹⁰⁹⁾

PRESSÃO ARTERIAL

Estudos randomizados de suplementação vitamínica D para estudar os seus efeitos na pressão arterial têm sido realizados mas ainda pecam por serem escassos. Pfeifer et al ⁽¹³¹⁾ estudaram 148 mulheres, que receberam durante um período de 8 semanas vitamina D e cálcio ou um placebo mais cálcio. No final do tratamento observou-se uma redução de 7mmHg na pressão

sistólica no grupo medicado com a vitamina quando comparado com o grupo controle. Efeitos muito semelhantes foram encontrados quando foram comparados os efeitos em dois grupos, um recebendo radiação UVB+UVA e outro apenas UVA, durante 6 semanas, 3 vezes por semana. Registou-se uma queda na pressão sistólica e diastólica de 6mmHg e um aumento médio da concentração de 25(OH)D de 162%.⁽³⁵⁾

Uma meta-análise recente destes estudos randomizados encontrou uma pequena mas estatisticamente significativa diminuição da pressão arterial diastólica nos indivíduos que fizeram suplementação vitamínica, sendo que este efeito apenas foi visível em doentes com hipertensão de base. Contudo, a diminuição da pressão sistólica embora tenha sido registada não se pode considerar significativa.⁽¹⁷⁴⁾

O maior estudo deste género já realizado, o *Women's Health Initiative* (WHI), não demonstrou qualquer impacto significativo da vitamina D na pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, em mulheres pós-menopausa com um follow-up de 7 anos.⁽¹⁷⁵⁾ Contudo, este facto pode ser explicado pelas baixas doses vitamínicas usadas (apenas 400UI por dia) e pela fraca adesão ao tratamento (59%) numa população que não era hipertensa de base.

GLICEMIA E DIABETES MELLITUS

Vários estudos recentes mostraram que a vitamina D pode exercer efeitos benéficos no metabolismo da glicose e na resistência à insulina em doentes seleccionados. Alguns estudos que envolveram a suplementação com vitamina D demonstraram uma melhoria na secreção de insulina, na sensibilidade à insulina periférica, e nos níveis de hemoglobolína glicosilada em doentes com diabetes tipo 2.⁽¹⁷⁶⁻¹⁷⁷⁾

Num estudo realizado em doentes asiáticos, altas doses de vitamina D (4000UI por dia) melhoraram a sensibilidade insulínica em doentes com resistência a esta hormona.⁽¹⁷⁸⁾ Noutro estudo, realizado em doentes não diabéticos mas com tolerância reduzida à insulina, foi observada uma melhoria na resistência e um menor aumento da glicemia pós-prandial com um *follow-up* de 3 anos, nos doentes que receberam tratamento com vitamina D e cálcio.⁽¹⁷⁹⁾ Estes efeitos benéficos da vitamina D também foram encontrados em doentes com doença renal terminal.^(180,181)

Um outro estudo demonstrou uma melhoria da sensibilidade à insulina em 60% depois de um tratamento com vitamina D, obtendo melhores resultados do que tratamentos com metformina ou troglitazona.⁽¹⁸²⁾

Apesar de estes resultados serem promissores, alguns estudos de suplementação realizados em doentes com diabetes tipo 2 estabelecida, não mostraram efeitos na sensibilidade insulínica e no controle glicémico. ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾ O estudo da WHI também não demonstrou efeitos significativos da suplementação no risco de desenvolver diabetes mellitus. ⁽¹⁸⁶⁾

Esta variedade de resultados pode ser explicada por diferenças étnicas ou por polimorfismos nos receptores da vitamina D. ⁽¹⁸⁷⁻¹⁹⁰⁾

EVENTOS CARDIOVASCULARES

O único estudo realizado em larga escala (WHI) para tentar estudar o papel da vitamina D na prevenção de eventos cardiovasculares, não conseguiu demonstrar uma associação significativa. As mulheres que compunham a amostra deste estudo e que receberam vitamina D mais cálcio ou um placebo, apresentaram, num *follow-up* de 7 anos, 974 eventos cardíacos e 739 eventos cerebrovasculares. ⁽¹⁹¹⁾ Esta ausência de relação pode ser explicada, tal como já foi referido anteriormente, pelo facto de a dose vitamínica D que foi utilizada ser muito baixa e pela fraca adesão ao tratamento. Outro factor que pode introduzir um viés nesta equação é ainda a utilização concomitante de cálcio que pode ter sido o responsável por uma acção neutralizadora do efeito benéfico da vitamina ao exercer um efeito deletério nas taxas de enfarte de miocárdio, algo constatado num outro estudo recente. ⁽¹⁹²⁾

MORTALIDADE GERAL

Uma meta-análise recente de 18 estudos randomizados de suplementação vitamínica D para tratamento da osteoporose, num total de 57 mil pessoas, mostrou que este tratamento resultou numa redução bastante significativa da mortalidade geral (risco relativo: 0,93, IC a 95%: 0,87 a 0,99). ⁽¹⁹⁵⁾ A dose de vitamina média usada foi de 528 UI e o *follow-up* médio de 5,7 anos. Nos estudos em que a suplementação foi de pelo menos 3 anos, a redução na mortalidade geral foi ainda mais significativa. Um facto importante digno de registo foi a falta de efeitos secundários nocivos relacionados com a ingestão crónica de vitamina D.

Contudo, estes estudos incidiram apenas sobre doentes com osteoporose ao invés de doentes com doença cardiovascular, não se conseguindo perceber qual o efeito da vitamina D em causas específicas de mortalidade. Não obstante, estes efeitos na mortalidade geral são de relevar e certamente escondem efeitos benéficos vitamínicos na patologia cardiovascular.

Um estudo randomizado realizado por Trivedi et al ⁽¹⁹⁶⁾ que comparou dois grupos, um recebendo colecalciferol (100 000UI a cada 4 meses por um período de 5anos) e outro

placebo, reportou que o primeiro grupo apresentava uma mortalidade geral mais baixa, contudo esta diferença não era estatisticamente significativa. Todavia, também foi concluído que embora a concentração alcançada de vitamina D no primeiro grupo tenha sido 40% superior à do grupo placebo, esta ainda ficava aquém dos níveis fisiológicos.

Num estudo realizado com 51 037 doentes com doença renal terminal, Teng et al ⁽¹⁹⁷⁾ observaram uma taxa de sobrevivência a 2 anos de 75,6% nos indivíduos que realizaram terapia vitamínica D intravenosa e de apenas 58,7% nos que não a fizeram. Foram também observadas taxas de mortalidade e concentrações de PTH bastante inferiores no primeiro grupo. Mesmo após o ajuste destes resultados para as variáveis que poderiam originar viéses continuou a verificar-se uma taxa de mortalidade inferior em cerca de 20%.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Era um facto estabelecido que a vitamina D desempenhava um papel fulcral na patologia óssea e nos últimos anos verificou-se o crescente aparecimento de evidências que esta vitamina interage com uma panóplia de outros tecidos e processos fisiológicos do nosso organismo, facto que suscitou a curiosidade dos investigadores, nomeadamente no que diz respeito ao risco cardiovascular e à possibilidade de intervir sobre este.

A hipovitaminose D, tal como a doença cardiovascular, encontram-se hoje em dia disseminadas por uma grande porção da população mundial, e portanto o estudo das consequências deste dado analítico converte-se num imperativo dada a possibilidade de uma intervenção tão abrangente na qualidade de vida destas pessoas.

Apesar de toda a evidência disponível através de estudos observacionais, a interacção entre vitamina D e risco cardiovascular reveste-se de ambiguidade quando aplicada a estudos de intervenção, produzindo mesmo resultados conflituosos. Estes, poderão ser explicados quer pela interferência de variáveis introdutoras de viéses, quer por um desenho inadequado do estudo que não permite um real teste à capacidade de intervenção deste suplemento na modificação do risco cardiovascular. Neste momento já se começam a constituir as bases certas para a elaboração de estudos de intervenção que nos permitam obter finalmente resultados credíveis e fiáveis sobre esta problemática.

Serão necessários estudos de longa duração, multicêntricos, randomizados e controlados, tanto a nível da população geral como a nível de doenças específicas, examinando não só as taxas de patologia cardiovasculares mas também a mortalidade geral total e outros parâmetros colaterais. É fulcral uniformizar a dose vitamínica a utilizar, o valor de 25(OH)D que se quer atingir, bem como a preparação vitamínica a usar, a sua via e periodicidade de administração. ⁽¹⁹⁹⁻²⁰²⁾ Um dos estudos projectados mais promissor é o estudo VITAL da *National Institutes of Health*, que terá a duração de 5 anos e contará com a participação de cerca de 20 mil indivíduos. Este estudo irá comparar o efeito da suplementação com 2000 UI/dia de vitamina D3 com o de um placebo. ⁽²⁰³⁾

De acordo com o mais recente relatório do *Institute of Medicine*, considera-se que pessoas com uma idade superior a 70 anos, devem tomar suplementos de vitamina D numa dose entre 800 a 2000 UI/dia com vista a reduzir o risco de fracturas ósseas associadas a quedas. Este relatório também recomenda adultos saudáveis a tomar suplementos de cerca de 600 UI/dia.

⁽²⁰⁴⁾

No passado, outras vitaminas, nomeadamente as antioxidantes, apresentaram-se como uma revolução no tratamento da doença cardiovascular, devido à grande quantidade de evidência *in vitro* que o suportava. Contudo, estudos envolvendo a sua suplementação revelaram-se ineficazes, surgindo mesmo graves efeitos secundários no caso específico do beta-caroteno.

⁽²⁰⁵⁾ Mesmo tratando-se a vitamina D de uma vitamina aparentemente segura, atingindo níveis tóxicos apenas com valores extremamente elevados, não se deve descurar os possíveis efeitos colaterais que esta pode apresentar numa administração a longo prazo, tais como litíase renal, insuficiência renal, atopia e calcificação vascular.

Sendo assim, até os resultados dos estudos de grande dimensão estarem disponíveis, deverá ser mantida uma dose saudável de cepticismo no que diz respeito aos potenciais efeitos terapêuticos da vitamina D, continuando para já a suplementação vitamínica D na prevenção de doença cardiovascular a ser uma possibilidade promissora e não uma realidade comprovada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116 (8): 2062- 2072.
2. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88: 296-307
3. Holick MF. Biologic effects of light: Historical and new perspectives. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1999: 11-32.
4. Steenbock H. The induction of growth-prompting and calcifying properties in a ration exposed to light. *Science* 1924; 60: 224-225.
5. McKenna, M.J. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am. J. Med.* 1992, 93, 69-77.
6. Mithal, A.; Wahl, D.A.; Bonjour, J.P.; Burckhardt, P.; Dawson-Hughes, B.; Eisman, J.A.; El-Hajj Fuleihan, G.; Josse, R.G.; Lips, P.; Morales-Torres, J. IOF Committee of Scientific Advisors.(CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009, 20, 1807-1820.
7. Holick, M.F. McCollum Award Lecture, Vitamin D: New horizons for the 21st century. *Am. J.Clin. Nutr.* 1994, 60, 619-630.
8. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
9. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6.
10. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical in patients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
11. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
12. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
13. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int* 2006;17:441-6.
14. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
15. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
16. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
17. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:531-7.
18. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005;105:971-4.
19. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187-92.
20. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112:659-62.
21. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:575-9.
22. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children in vitamin D. Elsevier Academic Press, 2005:1065-84.
23. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984;28:181-5.
24. Marwaha RK, Tandon N, Reddy D, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;82:477-82.
25. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107:E53.

26. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust* 2001; 174:150-1.
27. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79:717-26
28. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:42-4.
29. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007;137:447-52.
30. Zittermann, A. Vitamin D in preventive medicine – are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 2003, 89, 552-572.
31. Vieth, R. Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. *Ann. Epidemiol.* 2009, 19, 441-445.
32. Aloia, J.F.; Patel, M.; Dimaano, R.; Li-Ng, M.; Talwar, S.A.; Mikhail, M.; Pollack, S.; Yeh, J.K. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 1952-1958
33. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266-281.
34. Clemens, T.L.; Adams, J.S.; Henderson, S.L.; Holick, M.F. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982, 1, 74-76.
35. Krause, R.; Bohring, M.; Hopfenmüller, W.; Holick, M.F.; Sharma, A.M. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998, 352, 709-710.
36. Stamp, T.C.; Haddad, J.G.; Twigg, C.A. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet* 1977, 1, 1341-1343.
37. Zitterman A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:39–48.
38. Holick MF. Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for
39. health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353–373.
40. Zittermann, A.; Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol. Aspects Med.* 2008, 29, 423-432.
41. Antonucci, D.M.; Yamashita, T.; Portaloe, A.A. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 3144-3149.
42. Bouillon, R.; Carmeliet, G.; Verlinden, L.; van Etten, E.; Verstuyf, A.; Luderer, H.F.; Lieben, L.; Mathieu, C.; Demay, M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice, *Endocr. Rev.* 2008, 29, 726-776.
43. Hewison, M.; Burke, F.; Evans, K.N.; Lammas, D.A. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007, 103, 316-321.
44. Zittermann, A.; Tenderich, G.; Koerfer, R. Vitamin D and the adaptive immune system with special emphasis to allergic reactions and allograft rejection. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2009, 8, 161-168.
45. Gallieni, M.; Kamimura, S.; Ahmed, A.; Bravo, E.; Delmez, J.; Slatopolsky, E.; Dusso, A. Kinetics of monocyte 1 α -hydroxylase in renal failure. *Am. J. Physiol.* 1995, 268, F746-F753.
46. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752-757.
47. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):500S-506S.
48. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-443.
49. Peacock M, Selby PL, Francis RM, Brown WB, Hordon L. Vitamin D deficiency, insufficiency, sufficiency and intoxication: What do they mean? 1985:569-570.
50. Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, Pettifor JM. Early response to vitamin D2 in children with calcium deficiency rickets. *J Pediatr.* 2006;149(6): 840-844.
51. Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies? *J Bone Miner Res.* 1998;13(4):544-548.
52. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005;294(18):2336-2341.

53. Thacher TD, Fischer PR, Obadofin MO, Levine MA, Singh RJ, Pettifor JM. Comparison of metabolism of vitamins D(2) and D(3) in children with nutritional rickets. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1988-1995.
54. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):631-634.
55. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204-210.
56. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2739-2745.
57. Bachschmid MM, Van der loo B. A new sunshine in the vasculature. *Circulation*. 2005;111:1571-1573.
58. Weishaar RE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function, II: direct and indirect effects. *Am J Physiol*. 1987;253: E675-E683.
59. Hochhauser E, Barak J, Kushnir T, Navon G, Meyer MS, Edelstein S, Ben Bassat MB, Vidne BA. Mechanical, biochemical, and structural effects of vitamin D deficiency on the chick heart. *Angiology*. 1989;40: 300-308.
60. Somjen D, Wesman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, Jaccard N, Knoll E, Stern N. 25-Hydroxyvitamin D3-1- α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111:1666-1671.
61. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1997;272:H1751-H1758.
62. Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Kazama Y, Tawata M, Kanemaru Y, Onaya T. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins*. 1991;42:127-136.
63. Wu J, Garami M, Cao L, Li Q, Gardner DG. 1,25(OH)2D3 suppresses expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1995;268:E1108-E1113.
64. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D deficiency into perspective. *Brit J Nutr*. 2005;94: 483- 492
65. Schluter KD, Piper H. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998;37: 34-41.
66. Fiaschi-Taesch N, Takane KK, Masters S, Lopez-Talavera JC, Stewart AF. Parathyroid hormone-related protein as a regulator of pRb and the cell cycle in arterial smooth muscle. *Circulation*. 2004;110:177-185.
67. Hara M, Liu YM, Cohen IS, Yu H, Danilo P Jr, Ogino K, Bilezikian JP, Rosen MR. Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone related peptide are associated with increases in the current, I(f), and the slope of the pacemaker potential. *Circulation*. 1997;96:3704 - 3709.
68. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Magott M, Saglikes Y, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int*. 1985;27:718 -725.
69. Bogin E, Levi J, Harary I, Massry SG. Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation of heart mitochondria. *Miner Electrolyte Metab*. 1982;151-156.
70. Smogorzewski M, Perna AF, Borum PR, Massry SG. Fatty acid oxidation in the myocardium: effects of parathyroid hormone and CRF. *Kidney Int*. 1988;34:797- 803.
71. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4:1814 -1819.
72. Pfeilschifter J, Lauhuf F, Müller-Beckmann B, Blum WF, Pfister T, Ziegler R. Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor beta 1 in rat bone. *J Clin Invest*. 1995;96:767-774.
73. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, Chandraker A, Yuan X, Pu WT, Roberts AB, Neilson EG, Sayegh MH, Izumo S, Kalluri R. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med*. 2007;13:952-961.
74. Schluter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem J*. 1995;310:439-444
75. Demer LL, Abedin M. Skeleton key to vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1977-1979.23-20

76. Helske S, Kovanen PT, Lindstedt KA, Salmela K, Lommi J, Turto H, Werkkala K, Kupari M. Increased circulating concentrations and augmented myocardial extraction of osteoprotegerin in heart failure due to left ventricular pressure overload. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:357–363.
77. Ueland T, Jemtland R, Godang K, Kjekshus J, Hognestad A, Omland TT, Squire IB, Gullestad L, Bollerslev J, Dickstein K, Aukrust P. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1970–1976.
78. Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit J, Schett G. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4:801–811.
79. Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, Seppi K, Eder P, Egger G, Santer P, Mayr A, Xu Q, Willeit J. Soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and risk for cardiovascular disease. *Circulation.* 2007;116:385–391.
80. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem.* 2003;89:180–190.
81. Buxton EC, Yao W, Lane NE. Changes in serum receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, osteoprotegerin, and interleukin 6 concentrations in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3332–3336.
82. Jabbar S, Drury J, Varey J. Vitamin D insufficiency and plasma concentrations of sRANK-L and OPG in osteoporotic women. *Endocr Abstracts.* 2003;6:53.
83. Krivosíková Z, Spustová V, Stefíková K, Džurík R. The influence of vitamin D supplementation on OPG/RANKL/RANK system in postmenopausal women: the six month clinical study. *Bone.* 2006;38:S27.
84. Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone disease. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4:268–275.
85. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol.* 1981;10:337–341.
86. Fabsitz R, Feinleib M. Geographic patterns in county mortality rates from cardiovascular diseases. *Am J Epidemiol.* 1980;111:315–328.
87. Smith WC, Tunstall-Pedoe H. European regional variation in cardiovascular mortality. *Br Med Bull.* 1984;40:374–379.
88. Voors AW, Johnson WD. Altitude and arteriosclerotic heart disease mortality of white residents of 99 of the 100 largest cities in the United States. *J Chronic Dis.* 1979;32:157–62.
89. Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *Q J Med.* 1996;89:579–589.
90. Mortimer EA, Monson RR, MacMahon B. Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at high altitude. *N Engl J Med.* 1977;296:581–585.
91. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 concentrations: a community-based study. *Int J Epidemiol.* 1990;19:559–563.
92. Zipes DP. Warning: the short days of winter may be hazardous to your health. *Circulation.* 1999;100:1590–1592.
93. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutritional Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007;167:1159–1165. 43-39
94. Poole KES, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke.* 2006;37: 243–24
95. Anderson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review. *Eur Soc Cardiol.* 2004;25:1776–1787.
96. Hedbäck G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism: an update. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:271–276.
97. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone concentrations predict coronary heart disease: the Tromso study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11:69–74.
98. Hedback G, Oden A, Tisell LE. The influence of surgery on the risk of death in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1991;15:399–405.
99. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet.* 2006;368:83–86.

100. Wu-Wong JR, Nakane M, MA J, Ju TR. Statins do not directly activate vitamin D receptor. *J Thromb Haemost.* 2007;5:415–416.
101. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G, Dueñas A. Effects of atorvastatin on vitamin D concentrations in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 2007;99: 903–905.
102. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet.* 2000;355:2218–2219.
103. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, Sebo TC, Niekrasz M, McConnell JP, Singh RJ, Stone NJ, Bonow RO, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation.* 2002; 105:2660 – 2665
104. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008;149:558 –564.
105. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol* 1990;258:E134 –E142.
106. Szabó B, Merkely B, Takács I. The role of vitamin D in the development of cardiac failure. *Orv Hetil* 2009;150: 1397–1402.
107. McGonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB, Weston MJ, Parsons V. Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 1984;36:94 –100.
108. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Addresso V, McMahon DJ. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1997;103:197–207.
109. Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:105–112.
110. Kiechl S, Schett G, Schwaiger J, Seppi K, Eder P, Egger G, Santer P, Mayr A, Xu Q, Willeit J. Soluble receptor activator of nuclear factor- κ B and risk for cardiovascular disease. *Circulation.* 2007;116:385–391.
111. Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, Olson J, Shea S, Liu K, Burke GL, Lima JA. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch InternMed* 2008;168:2138 –2145.
112. Coughlin SS, Myers L, Michaels RK. What explains black-white differences in survival in idiopathic dilated cardiomyopathy? The Washington, DC, Dilated Cardiomyopathy Study. *J Natl Med Assoc* 1997;89:277–282.
113. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Cooper HA, Carson PE, Domanski MJ. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999;340:609–616.
114. Vaccarino V, Gahbauer E, Kasl SV, Charpentier PA, Acampora D, Krumholz HM. Differences between African Americans and whites in the outcome of heart failure: Evidence for a greater functional decline in African Americans. *Am Heart J* 2002;143:1058 –1067.
115. Reusser ME, DiRienzo DB, Miller GD, McCarron DA. Adequate nutrient intake can reduce cardiovascular disease risk in African Americans. *J Natl Med Assoc* 2003;95:188 –195.
116. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundstrom J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaelsson K, Arnlov J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765–2771.
117. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009;32:317–321.
118. Yu N, T PD, Flynn Robert WV, Michael JM, Smith D, Rudman A, Graham PL. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid. *Clin Endocrinol*
119. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370 –373.
120. Alsafwah S, Laguardia SP, Nelson MD, Battin DL, Newman KP, Carbone LD, Weber KT. Hypovitaminosis D in African Americans residing in Memphis, Tennessee with and without heart failure. *Am J Med Sci* 2008;335:292–297.
121. Laguardia SP, Dockery BK, Bhattacharya SK, Nelson MD, Carbone LD, Weber KT. Secondary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D in African-Americans with decompensated heart failure. *Am J Med Sci* 2006;332:112–118

122. Wolf M, Betancourt J, Chang Y, Shah A, Teng M, Tamez H, Gutierrez O, Camargo CA Jr, Melamed M, Norris K, Stampfer MJ, Powe NR, Thadhani R. Impact of activated vitamin D and race on survival among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1379–1388.
123. Zittermann A, Schleithoff SS, Gotting C, Dronow O, Fuchs U, Kuhn J, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail* 2008;10:321–327.
124. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:73–81.
125. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297:319–328.
126. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997;30:150–155.
127. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*. 1997;30: 1289–1294.
128. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, Li X, Gardner DG, Li YC. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:E125–E132.
129. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003;88:327–331.
130. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89–90:387–392.
131. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007; 49:1063–1069.
132. Pfeifer MK, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone concentrations in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1633–1637.
133. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens*. 1986;4:360–370.
134. Nappi S, Virtanen V, Limnell V, Sand J, Salmi J, Pasternack A. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cardiology*. 2000;93:229–23
135. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2003;24:2054–2060.
136. Macieira-Coelho E, Madeira H, Coelho P, Garcia-Alves M, Sobrinho L, Padua F. Hypertrophic subaortic stenosis and hyperparathyroidism. *Eur Heart J*. 1996;17:1763–1764.
137. Symons C, Fortrue F, Greenbaum RA, Dondona P. Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy and hyperparathyroidism: an association. *Br Heart J*. 1985;54:539–542.
138. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Niederle B. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:106–112.
139. Sato S, Ohta M, Kawaguchi Y, Okada H, Ono M, Saito H, Utsunomiya M, Tamura T, Sugimoto K, Takamizawa S, Tanaka H, Shigematsu T, Tojo K, Sakai O. Effects of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab*. 1995; 21:67–71.
140. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1179–1185.
141. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, Arcaro G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol* 2006;65:593–597.
142. Reis JP, Michos ED, von Muhlen D, Miller ER III. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1469–1477.
143. Fahrleitner A, Dobnig H, Obernosterer A, Pilger E, Leb G, Weber K, Kudlacek S, Obermayer-Pietsch BM. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med* 2002;17:663–669.

144. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017–2029.
145. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89 – 90:121–125.
146. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;17:509 –511
147. Bourlon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of Langerhans of rats. *J Endocrinol* 1999;162:101–109.
148. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25- dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47:383–391.
149. Karvonen M, Jantti V, Muntoni S, Stabilini M, Stabilini L, Tuomilehto J. Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia. *Diabetes Care* 1998;21:1101–1109.
150. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51: 1391–1398.
151. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51–54.
152. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1503.
153. Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995;8:894 – 901.
154. Heikkinen AM, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen M, Penttila I, Saarikoski S. Long-term vitamin D3 supplementation may have adverse effects on serum lipids during postmenopausal hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 1997;137:495–502.
155. Montagnani M, Lore F, Di Cairano G, Gonnelli S, Ciuli C, Montagnani A, Gennari C. Effects of pravastatin treatment on vitamin D metabolites. *Clin Ther* 1994;16:824–829.
156. Wilczek H, Sobra J, Ceska R, Justova V, Juzova Z, Prochazkova R, Kvasilova M. Monitoring plasma levels of vitamin D metabolites in simvastatin (Zocor) therapy in patients with familial hypercholesterolemia *Cas Lek Cesk* 1994;133:727–729.
157. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, Ata N, Akin KO, Yalcin AA, Kucukazman M, Dal K, Hokkaomeroglu MS, Yavuz BB, Tural E. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:295–299.
158. Guryev O, Carvalho RA, Usanov S, Gilep A, Estabrook RW. A pathway for the metabolism of vitamin D3: unique hydroxylated metabolites formed during catalysis with cytochrome P450sc (CYP11A1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:14754 –14759.
159. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008;25: 320–325.
160. Zittermann A, Fischer J, Schleithoff SS, Tenderich G, Fuchs U, Koerfer R. Patients with congestive heart failure and healthy controls differ in vitamin D-associated lifestyle factors. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77:280 –288.
161. Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;1:613.
162. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;102:1540 –1544.
163. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629 –1637.
164. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004 –1013.
165. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174 –1180.

166. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–511.
167. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, Marz W. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008;39:2611–2613.
168. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large crosssectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927–3935.
169. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, Gass M, Johnson KC, Ko M, Larson J, Manson JE, Stefanick ML, Wactawski-Wende J. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:559–567.
170. Chavan CB, Sharada K, Rao HB, Narsimhan C. Hypocalcemia as a cause of reversible cardiomyopathy with ventricular tachycardia. *Ann Intern Med* 2007;146:541–542.
171. Sood S, Reghunandanan R, Reghunandanan V, Gopinathan K, Sood AK. Effect of vitamin D deficiency on electrocardiogram of rats. *Indian J Exp Biol* 1995;33:61–63.
172. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009;122:793–802.
173. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755–1760.
174. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730–1737.
175. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27:1948–1954.
176. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: The women's health initiative randomized trial. *Hypertension* 2008;52:847–855.
177. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – A randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549–555.
178. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980–986.
179. Allegra V, Luisetto G, Mengozzi G, Martimbianco L, Vasile A. Glucose-induced insulin secretion in uremia: Role of 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$. *Nephron* 1994;68:41–47.
180. Mak RH. 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998;53:1353–1357.
181. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D $_3$ on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:258–261.
182. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820–825.
183. Schwalfenberg G. Vitamin D and diabetes: improvement of glycemic control with vitamin D $_3$ repletion. *Can Fam Physician* 2008;54:864–866.
184. Fliser D, Stefanski A, Franek E, Fode P, Gudarzi A, Ritz E. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 1997;27:629–633.
185. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition* 2008; 24:950–956.
186. Dilmec F, Uzer E, Akkafa F, Kose E, van Kuilenburg AB. Detection of VDR gene Apal and TaqI polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus using PCR-RFLP method in a Turkish population. *J Diabetes Complications* 2009;24:186–191.
187. Malecki MT, Frey J, Moczulski D, Klupa T, Kozek E, Sieradzki J. Vitamin D receptor gene polymorphisms and association with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:505–509.

188. Bid HK, Konwar R, Aggarwal CG, Gautam S, Saxena M, Nayak VL, Banerjee M. Vitamin D receptor (FokI, BsmI and TaqI) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a North Indian study. *Indian J Med Sci* 2009;63:187–194.
189. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diab Med* 2008; 25:320–325.
190. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009; 48:349–354
191. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the women's health initiative. *Diabetes Care* 2008; 31:701–707.
192. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:754–759
193. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846–854
194. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Loeferer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83:754 –759
195. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: Randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336:262–266.
196. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–1737.
197. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effects of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ*. 2003; 326:469–475.
198. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003; 349:446–456
199. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503–511
200. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3). *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3015–3020.
201. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008; 19:663–671.
202. Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006
203. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669–683.
204. Manson JE, Buring JE. Brigham and Women's Hospital. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US). 2010
205. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC, November 30, 2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>
206. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2010; 127: 172–184.