

sol pela tendência a ingerir menor quantidade de leite e pelo rim envelhecido produzir menos calcitriol².

A suplementação de vitamina D é apropriada para indivíduos que habitualmente estão protegidos da luz solar, tais como pessoas que vivem em latitudes ao norte ou áreas com muita poluição atmosférica, ou que cubram completamente o corpo, exerçam profissões noturnas ou as que vivem em clausura².

FONTES DIETÉTICAS DE VITAMINA D

A vitamina D3 é encontrada naturalmente em produtos animais. As fontes mais ricas são os óleos de fígado e de peixe. Também é encontrada em quantidades pequenas e altamente variáveis na manteiga, nata, gema de ovo e fígado. O leite materno e o de vaca não suplementado tendem a ser fontes pobres em vitamina D (0,4- 1µg/litro). A grande maioria dos leites comercializados atualmente é suplementada com 400 UI/l de vitamina D¹.

AÇÕES DA VITAMINA D

Dois tipos de sinais de transdução podem ocorrer após a ligação da Vitamina D ao VDR. Quando acoplada ao receptor VDR da membrana estimula os sistemas da PKC, adenilato ciclase (Proteína G), P- Lipase C, canais de cálcio e RAS/MAP quinase. Esta é uma ação rápida e não genômica. No intestino, sua principal ação é fazer a diferenciação dos enterócitos e, conseqüentemente, intensificar o transporte ativo de cálcio através da estimulação da síntese da proteína ligante de cálcio (Ca BP) na borda em escova. Esta ativação dos canais de cálcio, denominada transcaltaxia, é mediada pela atividade da proteinoquinase C (PKC) de uma via não genômica¹⁴.

Ao transpor a membrana e ligar-se ao receptor nuclear altera a expressão gênica ajudada pelo segundo mensageiro (GMPc, AMPc, P- Proteínas, MAP-quinase entre outros), estes estimulados pela via não genômica¹⁴. Nos ossos, ação típica genômica, regula a função dos osteoblastos na estimulação de osteoclastos para reabsorção óssea, agindo em conjunto com o PTH e estrógenos e regulando a mobilização e deposição de cálcio e fósforo¹.

Sabe-se hoje que o gene responsável pela expressão do VDR, e, conseqüentemente dos polimorfismos, faz com que a expressão do gene da Osteocalcina (proteína secretada por osteoblastos e mediada pela Vitamina D) seja influenciada por uma produção maior ou menor, de acordo com o polimorfismo²⁰.

Nos rins a vitamina D estimula a excreção de cálcio e fósforo de acordo com as necessidades sistêmicas³. Quando há hipocalcemia, as atividades da vitamina D restauram a concentração de cálcio plasmático por intensificar a absorção entérica, retenção renal e mobilização a partir dos ossos. Sob condições de hipercalcemia, os efeitos são diminuídos pela inibição da produção dos metabólitos ativos.

As funções da vitamina D envolvem vias genômicas e não genômicas mediadas por 1,25 (OH)₂ D3 (1,25 diidroxi vitamina D3), interagindo com vários receptores da vitamina D e regulando mais do que 50 genes pelos cálculos atuais.⁴

EFEITOS DA VITAMINA D NÃO LIGADOS AO METABOLISMO DO CÁLCIO

Uma variedade de tecidos não relacionados ao metabolismo do cálcio possui receptores nucleares para a 1,25 (OH)₂ D3, como o cérebro, mama, músculos, linfócitos B e T ativados, monócitos, macrófagos, ovários, pâncreas,

parótidas, hipófise, placenta, pele, estômago, testículos, timo e útero. Diversas linhagens de células normais e tumorais em cultura, apresentam proteínas e receptores para 1,25 (OH)₂ D3, que são quantitativamente semelhantes ao receptor intestinal^{5,15}.

Dada a distribuição tecidual de receptores, fora dos órgãos clássicos de ação da vitamina, como o osso, intestino e rim, desenvolve-se a hipótese de que a vitamina e seus receptores regulem a homeostase intra celular do cálcio, afetando os ciclos de seqüestro e liberação no retículo endoplasmático e outras organelas, participando também, no processo da abertura dos canais de cálcio^{14,15}.

1.0- CRESCIMENTO E DIFERENCIAÇÃO CELULAR

1.1- PELE

A vitamina D está envolvida no crescimento e diferenciação celular de tecidos, agindo sinergicamente com o estrogênio. Pode portanto regular ou diminuir o crescimento celular como qualquer outro esteróide, dependendo do tecido em que exerce sua ação. Pelo seu efeito na regulação da proliferação dos queratinócitos, tem sido proposto o uso desta vitamina no tratamento da psoríase. Sua ação é exercida através da ativação do TGF beta (transforming growth factor beta) e supressão das interleucinas IL6, IL8 e IL1 alfa. Também está relacionada ao aumento da produção do TNF alfa e de ceramidas impedindo a atrofia da pele, durante a corticoterapia ou devido a idade avançada, melhorando também a resposta na cicatrização de lesões de pele^{15,17}.

1.2- TUMORES

Um dos primeiros estudos que demonstrou os efeitos vitamina D em tecidos, não relacionados ao metabolismo do cálcio, foi quando células promielóides leucêmicas (M1), com receptores para a 1,25 (OH)₂ D3 responderam a esse hormônio e diferenciaram-se em macrófagos.² Há relatos que nas células leucêmicas ela diminui a produção de poliaminas envolvidas na atividade de enzimas, como a ornitina descarboxilase, que atuam no crescimento celular¹⁴.

A 1-25 hidroxi vitamina D3 é também considerada um agente antiproliferativo para células tumorais de câncer de mama, próstata, colo retal e melanoma². Um dos mecanismos propostos é a diminuição da expressão de oncogênes como o *cmyc* e o *c-fos* nas células musculares lisas e do *c myb* nos monócitos^{16,17}.

A quantidade de vitamina D (25OHD₃) sérica é inversamente proporcional à incidência de adenomas de cólon retal, por interferir no metabolismo do cálcio e aumentar a apoptose de células tumorais. Um estudo mostrou que mais importante do que a dieta rica em fibras, como fator protetor ao câncer cólon retal, está a exposição aos raios UVB e conseqüentemente, a maior produção de vitamina D⁶.

A ação da vitamina D no câncer de próstata já é mais conhecida⁷. Seu efeito anti proliferativo prostático é potencializado pelos andrógenos, através da indução à apoptose celular e interferência das fases Go e G1 do ciclo celular^{8,9}. Quando associado a medicamentos, o calcitriol age de maneira sinérgica com a cisplatina e carboplatina no citocromo P450, inibindo a proliferação celular⁹.

Sabe-se entretanto que o uso do calcitriol para tratamento de neoplasias pode ter como efeito adverso a hipercalcemia, e esta pode ser reduzida com o uso concomitante com a dexametasona¹¹.

1.3- SISTEMA IMUNE

A vitamina D tem papel importante como moduladora