

## \_Vitamina D e autoimunidade na população portuguesa

### Vitamin D and autoimmunity in the Portuguese population

Andreia Bettencourt<sup>1</sup>, António Marinho<sup>1,2</sup>, Ana Martins da Silva<sup>1,3</sup>, Berta Martins da Silva<sup>1</sup>, Paulo Pinho e Costa<sup>1,4</sup>

[paulo.costa@insa.min-saude.pt](mailto:paulo.costa@insa.min-saude.pt)

(1) Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

(2) Unidade de Imunologia Clínica. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António, Porto, Portugal.

(3) Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António, Porto, Portugal.

(4) Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal.

#### \_Resumo

A vitamina D é única entre as vitaminas pois trata-se de uma verdadeira hormona, à qual tem sido atribuída grande importância na homeostasia do sistema imune, para lá do seu reconhecido papel no metabolismo fosforal. A ampla expressão do seu recetor (VDR), e os numerosos locais de ligação deste em todo o genoma, dão suporte a essa hipótese. Alguns polimorfismos do gene do VDR têm sido associados com doenças autoimunes. Na população portuguesa, demonstramos que o polimorfismo Fok I do VDR está associado à esclerose múltipla (EM), e à gravidade da doença no lúpus eritematoso sistémico (LES). Os baixos níveis séricos de vitamina D também estão associados com um risco aumentado de desenvolver doenças autoimunes como o LES, a EM e a artrite reumatoide. A insuficiência de vitamina D é muito comum em Portugal, podendo afetar entre os 60% e os 95% da população em função da estação do ano e do índice de massa corporal. O desenvolvimento de estratégias para o rastreio da deficiência de vitamina D é crucial, particularmente em grupos de risco. Não existem ainda, no entanto, evidências suficientes que possibilitem emitir recomendações claras e bem fundamentadas para a suplementação de vitamina D como medida preventiva de doenças crónicas, tendo em conta os riscos e benefícios inerentes.

#### \_Abstract

Vitamin D is unique among vitamins, as it represents a real hormone to which great importance in the homeostasis of the immune system has been ascribed, beyond its known role in phosphocalcic metabolism. The wide expression of its receptor (VDR), and the numerous binding sites for this receptor along the genome support this hypothesis. Some well known VDR polymorphisms have been associated with autoimmune disease susceptibility. In the Portuguese population, we have shown that the VDR Fok I polymorphism is associated with multiple sclerosis (MS), and with disease severity in systemic lupus erythematosus (SLE). Low vitamin D serum levels are also associated with an increased risk of developing autoimmune diseases such as SLE, MS and rheumatoid arthritis. Vitamin D insufficiency is extremely common in Portugal, and can affect 60% to 85% of the population, depending on the season of the year and body-mass index. The development of screening strategies for vitamin D deficiency is needed, particularly for high-risk individuals. However, sufficient evidences are not yet available to make it possible to provide clear and well founded recommendations for the use of vitamin D supplementation in the prevention of chronic disease, taking into account the inherent risks and benefits.

#### \_Introdução e objetivo

A vitamina D tem emergido na comunicação social com considerável relevo, sendo-lhe atribuída grande importância na manutenção do estado de saúde em geral, e na homeostasia do sistema imune em particular.

A vitamina D é única entre as vitaminas pois funciona como uma hormona, e pode ser sintetizada na pele a partir da exposição à luz solar. Existem duas formas principais desta vitamina: a vitamina D2 (ergocalciferol, de origem vegetal) e vitamina D3 (colecalfiferol, que pode ser sintetizado na pele através da radiação ultravioleta – fonte principal – ou ingerido através da dieta – fonte secundária). Ambas são biologicamente inertes, sendo convertidas para a sua forma ativa através de duas reações de hidroxilação enzimática: primeiro no fígado, formando a 25-hidroxitamina D [25(OH)D], pela 25-hidroxilase, e em segundo lugar no rim, mediada pela 1 $\alpha$ -hidroxilase, produzindo a 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)2D] ou calcitriol, a forma biologicamente ativa da vitamina D (1).

Para além dos efeitos há muito conhecidos na regulação do metabolismo fosforal, outras funções têm sido atribuídas à vitamina D. Este facto é explicado pela presença de recetores de vitamina D (VDR) e de enzimas necessárias à sua conversão numa grande diversidade de células. O VDR pertence à superfamília dos receptores nucleares. No núcleo, o VDR forma complexos que podem reprimir ou ativar um grande número de genes (pensa-se que poderá envolver 3-4% de todo o genoma) implicados nos mais diversos processos fisiológicos, com relevo para a imunidade inata e adaptativa (2).

Desde 2015, temo-nos debruçado sobre o potencial efeito da insuficiência em vitamina D e das alterações genéticas do recetor da vitamina D nas doenças autoimunes.

## **\_Resultados e discussão**

Vários polimorfismos têm sido descritos no gene VDR (3), quatro dos quais amplamente investigados: FokI C>T (rs2228570), BsmI A>G (rs1544410), ApaI G>T (rs7975232), and TaqI C>T (rs731236). Na linha do que tem sido reportado noutras populações (4), observamos que na população portuguesa o polimorfismo Fok I está associado à suscetibilidade à esclerose múltipla (5) e no lúpus está associado a uma doença mais severa (6).

O nível sérico de 25(OH)D é o melhor indicador do conteúdo corporal de vitamina D uma vez que reflete a vitamina obtida a partir da ingestão alimentar e da exposição à luz solar, bem como a conversão de vitamina D a partir dos depósitos adiposos no fígado (7). Apenas as populações em risco, nomeadamente idosos, institucionalizados, grávidas e mulheres pós-menopausa (maior risco de fraturas) fazem um rastreio regular dos valores de vitamina D.

Níveis insuficientes de vitamina D têm sido correlacionados com um risco aumentado de desenvolvimento de patologias autoimunes como o lúpus, a esclerose múltipla e a artrite reumatóide (8). A associação da insuficiência de vitamina D com a esclerose múltipla também foi por nós confirmada para a população portuguesa (9).

Apesar de não haver consenso sobre os níveis ótimos de 25(OH)D, a deficiência de vitamina D é habitualmente definida como valores inferiores a 50nmol/L (20ng/ml) sendo que um nível de 50 a 75nmol/L (21 a 29ng/ml) é considerado insuficiente e níveis superiores a 75nmol/L (30ng/ml) como adequados. Considerando estes intervalos de referência, cerca de mil milhões de pessoas no mundo teriam deficiência de vitamina D ou vitamina D insuficiente (10). Contudo, os diferentes estudos realizados caracterizam-se pela diversidade dessas definições assim como do método laboratorial utilizado na determinação dos níveis séricos de vitamina D, o que impossibilita uma avaliação da real prevalência de deficiência de vitamina D (11).

Utilizando esses critérios, diferentes estudos sobre os níveis de vitamina D realizados em Portugal apresentam uma varia-

ção de deficiência ou insuficiência que varia de 60,3% a 92,7%. No entanto, a grande maioria destes estudos foi efectuada em grupos específicos, que possuem um risco aumentado de défice de vitamina D, como indivíduos hospitalizados, crianças/adolescentes ou idosos (12-25).

Em 2016 realizámos um estudo que caracterizou pela primeira vez os níveis de vitamina D numa amostra da população adulta saudável, constituída por 198 indivíduos, com idades entre os 18 e os 67 anos, que revelou que a deficiência ou insuficiência de vitamina D é prevalente no norte de Portugal (78%) (26). Como se poderia esperar tendo em conta a dependência do metabolismo da vitamina D da exposição solar, esta percentagem flutua ao longo do ano, apresentando no verão o valor mais baixo (62%), e atingindo no inverno valores de cerca de 95%. Os indivíduos entre os 36 e 50 anos apresentavam uma maior prevalência de deficiência vitamínica, e foi ainda observado que o índice de massa corporal e a estação do ano são preditores para níveis mais baixos de vitamina D. Não foram encontradas diferenças entre os géneros.

Mais recentemente, em 2017, um sub-estudo do projeto PORMETS – um estudo transversal nacional com o objetivo de determinar a prevalência da síndrome metabólica e as suas determinantes em Portugal, revelou uma prevalência de deficiência ou insuficiência de vitamina D de 85,6% (27). Para este sub-estudo 500 participantes (286 mulheres e 214 homens) foram seleccionados aleatoriamente da amostra inicial do projecto. Os níveis séricos de 25(OH)D estavam negativamente associados com síndrome metabólica, bem como com a pressão arterial e os valores de triglicédeos. A prevalência de hipovitaminose foi maior em participantes com IMC elevado e estilos de vida sedentários (27).

## **\_Conclusão**

Em comparação com outras populações europeias (28) e mundiais (29), os níveis médios de 25(OH)D observados nestes estudos foram relativamente baixos, sugerindo que muitos indivíduos em Portugal não se expõem os 10 a 15 minutos diários considerados suficientes para serem mantidos os níveis ideais de vitamina D. Além disso, a ingestão de vitamina D na população portuguesa é relativamente baixa (28).

Considerando os baixos níveis e a ingestão inadequada de vitamina D, assim como a eventual insuficiente exposição solar, seria desejável o desenvolvimento de políticas nacionais para aumentar a conscientização da importância da vitamina D para a saúde, e o desenvolvimento de estratégias para a identificação da deficiência de vitamina D, especialmente em grupos de risco. Não existem ainda, no entanto, evidências suficientes que possibilitem emitir recomendações claras e bem fundamentadas para a suplementação de vitamina D como medida preventiva de doenças crónicas, tendo em conta os riscos e benefícios inerentes (30).

#### Referências bibliográficas:

- (1) Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968073/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968073/)
- (2) Pike JW, Meyer MB, Benkuský NA, et al. Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. *Vitam Horm.* 2016;100:21-44. Epub 2015 Nov 27.
- (3) Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;177(1-2):145-59.
- (4) Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci.* 2013;70(4):161-72.
- (5) Bettencourt A, Boleixa D, Guimarães AL, et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism and Multiple Sclerosis in a Northern Portuguese population. *J Neuroimmunol.* 2017;309:34-37.
- (6) arvalho C, Marinho A, Leal B, et al. Association between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Portuguese patients. *Lupus.* 2015;24(8):846-53.
- (7) Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8. Epub 2008 Mar 10.
- (8) Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, et al. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol.* 2017;7:697. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527850/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527850/)
- (9) Bettencourt A, Boleixa D, Reguengo H, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in multiple sclerosis patients from the north of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Sep 22. pii: S0960-0760(17)30264-9.
- (10) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
- (11) Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033-44. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527850/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527850/)
- (12) Alves M, Bastos M, Leitão F, et al. Vitamin D – importance of laboratory evaluation. *Rev port Endocrinol Diabetes Metab.* 2013;8(1):32-9.
- (13) Boura M, Sutre AF, Badura R, et al. Hypovitaminosis D in HIV-infected patients in Lisbon: a link with antiretroviral treatment. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19826.
- (14) Castro FD, Magalhaes J, Carvalho PB, et al. Lower Levels of Vitamin D Correlate with Clinical Disease Activity and Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(4):260-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032015000400003>
- (15) Lucas R, Costa L, Barros H. Ingestão de Cálcio e Vitamina D numa amostra urbana de mulheres portuguesas. *Arq Med.* 2005;19(1-2):7-14. [www.scielo.mec.pt/pdf/am/v19n1-2/v19n1a01.pdf](http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v19n1-2/v19n1a01.pdf)
- (16) Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):905-11. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863968/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863968/)
- (17) Nunes JP, Martins CS. Myocardial infarction, hypovitaminosis D and vitiligo. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(5):839-40. [www.spc.pt/DL/RPC/artigos/1202.pdf](http://www.spc.pt/DL/RPC/artigos/1202.pdf)
- (18) Peixoto D, Teixeira F, Costa J, et al. Avaliação dos níveis de vitamina D na artrite idiopática juvenil. *Acta Pediatr Port* 2013;44(4):183-4. <http://actapediatrica.spp.pt/article/viewFile/778/2677>
- (19) Santiago T, Rebelo M, Porto J, et al. Hypovitaminosis D in patients admitted to an internal medicine ward. *Acta Med Port* 2012;25(2):68-76. [www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19](http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19)
- (20) Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. Vitamin D Insufficiency in a Hospital Population: A Photograph from the Laboratory Perspective. *Acta Med Port.* 2015;28(6):726-34. [www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6253](http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/6253)
- (21) Silva L, Freitas J, Sampaio L, et al. Vitamin D measurement in Portuguese patients with fragility fractures. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(3):352-7. [www.actareumatologica.pt/oldsite/conteudo/pdfs/12\\_AO\\_-\\_Vit\\_D\\_ARP2010.33AO.pdf](http://www.actareumatologica.pt/oldsite/conteudo/pdfs/12_AO_-_Vit_D_ARP2010.33AO.pdf)
- (22) Cardoso S, Santos A, Guerra RS, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and ultraviolet index in Portuguese older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):256. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664428/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664428/)
- (23) Santos A, Amaral TF, Guerra RS, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7(6):e016123. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724139/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724139/)
- (24) Cabral M, Araújo J, Lopes C, et al. Relationship between dietary vitamin D and serum 25-hydroxyvitamin D levels in Portuguese adolescents. *Public Health Nutr.* 2018;21(2):325-332. Epub 2017 Oct 30.
- (25) Cabral M, Araújo J, Teixeira J, et al. Vitamin D levels and cardiometabolic risk factors in Portuguese adolescents. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 1;220:501-7.
- (26) Bettencourt A, Boleixa D, Reis J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:97-101. Epub 2016 Nov 5.
- (27) Raposo L, Martins S, Ferreira D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):71. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693479/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693479/)
- (28) Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* 2014;39(4):322-350. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288313/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288313/)
- (29) Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45. Epub 2013 Aug 9.
- (30) Vaz-Carneiro A. Vitamin D in the Prevention of Chronic Diseases: An Evidence Based Analysis. *Acta Med Port.* 2017;30(5):351-3. [www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/9176](http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/9176)