

Artigo de  
Revisão

## O Papel da Vitamina D na Insuficiência Cardíaca

The Role of Vitamin D in Heart Failure

# 1

Vanessa dos Santos Pereira Montera, Evandro Tinoco Mesquita

### Resumo

A vitamina D, mais especificamente o 1,25-dihidroxitamino D (1,25[OH]2D) ou calcitriol, tem sido relacionada à doença cardiovascular e, nesse contexto, parece estar bastante associada à fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC). Vários estudos demonstram que a deficiência de calcitriol e/ou as alterações que esta promove nos níveis séricos de paratormônio (PTH) ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), modula o sistema imune, regula a proteína quinase-C (PKC) causando hipertrofia das miofibrilas e apoptose dos cardiomiócitos, gera arritmia, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Este artigo tem o objetivo de fazer uma revisão sobre a vitamina D, seu metabolismo e sua relação com os níveis de paratormônio, cálcio e fósforo, fatores que interferem em seu status; a influência da sua deficiência na IC e possíveis benefícios da sua suplementação na IC.

**Palavras-chave:** Deficiência, Calcitriol, Paratormônio, Insuficiência cardíaca

### Abstract

Vitamin D, more specifically 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25[OH]2D) or calcitriol, has been linked to cardiovascular disease, and seems to be closely associated with the pathophysiology of heart failure (HF) in this context. Many studies demonstrate that calcitriol deficiency and/or the alterations this causes in the parathyroid hormone (PTH) blood levels activate the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), modulating the immune system, regulating protein kinase C causing myofibrillar hypertrophy and cardiomyocyte apoptosis, resulting in arrhythmias, mitochondrial dysfunction and oxidative stress. This paper thus reviews vitamin D, its metabolism and relationship to PTH, calcium and phosphorus as factors that intervene in this status, the influence of such deficiencies in HF and the possible benefits of their supplementation in HF.

**Keywords:** Deficiency, Calcitriol, Parathyroid hormone, Heart failure

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma complexa síndrome clínica, sendo atualmente uma das principais causas de morbimortalidade. Apesar dos progressos na prevenção e tratamento da doença cardiovascular, a IC vem apresentando aumento progressivo em sua incidência e prevalência.<sup>1</sup> Essa desordem multifatorial envolve vários sistemas orgânicos em sua patogênese e afeta intensamente a qualidade de vida dos pacientes, manifestando-se por intolerância ao exercício na presença de disfunções do ventrículo esquerdo.

Novos estudos vêm se concentrando na descoberta de elementos que possam contribuir para a patogênese da IC e em alvos terapêuticos que se mostrem promissores na IC. Nesse aspecto, a terapia nutricional está sendo mais bem avaliada, devido ao impacto que vitaminas e minerais podem apresentar, já que a deficiência de micronutrientes essenciais é um achado prevalente na IC. Estudos já mostram, por exemplo, o benefício dos nutrientes com ação antioxidante, que podem atuar reduzindo o estresse oxidativo e inflamação, bem como suas consequências.<sup>2</sup>

Departamento de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

Correspondência: vspnutri@yahoo.com.br

Vanessa dos Santos Pereira Montera | Estrada do Joá, 200 ap. 301 - São Conrado - Rio de Janeiro (RJ), Brasil | CEP: 22610-142

Recebido em: 23/11/2009 | Aceito em: 10/03/2010

Além disso, o papel da vitamina D, mais precisamente sua deficiência e efeito da sua suplementação, também tem chamado a atenção na patogenia da IC. Desde a década de 80, estudos já levantavam a hipótese de uma correlação entre deficiência de vitamina D, níveis séricos de paratormônio (PTH) e IC.<sup>3</sup> Mais recentemente, autores estão demonstrando a importância e prevalência da hipovitaminose D na patogênese da IC. Pitz et al.<sup>4</sup> demonstraram que baixos níveis de vitamina D estão associados com maior prevalência de disfunção do miocárdio, morte por IC e morte súbita.

Zittermann et al.<sup>5</sup> mostraram que a deficiência de vitamina D contribui para alterações no metabolismo intracelular do cálcio, provocando assim modificação do metabolismo mineral, e também disfunção do miocárdio em pacientes com IC. Assim, a hipovitaminose D foi considerada elemento com papel importante na patogênese da IC. Os mesmos autores reportaram que baixos níveis séricos de calcitriol foram encontrados independentemente associados ao pobre desfecho clínico em pacientes submetidos a transplante cardíaco. Nesses pacientes, em que a própria sintomatologia da doença impõe que tenham um estilo de vida mais confinado ao lar, reduções significativas dos níveis de vitamina D estão presentes, associadas a um hiperparatiroidismo secundário.<sup>6</sup>

Um outro grupo de pesquisadores avaliou 60 pacientes com IC sistólica e achou uma correlação positiva entre os níveis de 25(OH)D e a performance no teste de caminhada por 6 minutos.<sup>7</sup> Um resumo dos estudos citados, relacionando a hipovitaminose D com a IC, encontra-se no Quadro 1.

Já foi demonstrado também que a ablação do sistema de sinalização do receptor de vitamina D (VDR) resulta em relevantes alterações na estrutura cardíaca e que a deleção do VDR em ratos cria um fenótipo caracterizado por hipertrofia cardíaca e fibrose com aumento da deposição intersticial de colágeno.<sup>8,9</sup>

Sabe-se que a prevalência de hipovitaminose D é alta. Nos EUA representa mais de 40% e 50% nos homens e nas mulheres, respectivamente.<sup>10</sup> Em pacientes com IC, esse quadro pode ser ainda mais acentuado, visto que vários estudos demonstram que estes apresentam uma deficiência na ingestão de várias vitaminas e minerais.<sup>11</sup> Esse quadro pode ser ainda agravado pelo fato de haver uma maior demanda de nutrientes na IC em função de fatores como: maior catabolismo, quadro de inflamação e estresse oxidativo, perda de nutrientes estimulada por medicamentos e má absorção dos mesmos.<sup>12</sup>

Por isso, torna-se relevante uma revisão sobre a vitamina D e sua importância na IC, enfatizando seu metabolismo e como sua carência pode atuar na progressão da IC.

### **Metabolismo da Vitamina D e sua influência sobre os níveis de paratormônio, cálcio e fósforo**

A vitamina D (colecálciferol) é normalmente sintetizada na pele quando esta é exposta à luz solar, mas também pode ser obtida através de alimentos na forma de ergocalciferol. Por ser uma vitamina lipossolúvel, a vitamina D é incorporada às micelas, absorvida pelos enterócitos e transportada no interior dos quilomícrons até o fígado, via circulação porta. No fígado, ela será

**Quadro 1**  
**Estudos clínicos com IC e dosagens séricas de vitamina D**

<b>Autores</b>	<b>n</b>	<b>Níveis de vitamina D indicativos de hipovitaminose</b>	<b>Conclusão</b>
Pitz et al. <sup>4</sup>	3299 pacientes caucasianos com IC	<17,3ng/mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• pior função do miocárdio</li><li>• aumento de morte por IC</li><li>• morte súbita naqueles com deficiência severa (&lt;10ng/mL)</li></ul>
Zittermann et al. <sup>5</sup>	54 pacientes com IC NYHA classe ≥ II	<15ng/mL (9,6 jovens com IC e 11 idosos com IC)	<ul style="list-style-type: none"><li>• aumento de morte súbita</li><li>• pior função do miocárdio</li><li>• alteração do metabolismo mineral</li></ul>
Zittermann et al. <sup>6</sup>	383 pacientes estágio final IC (em espera por transplante)	14±1,2ng/mL (lista eletiva) e 9,3±0,8ng/mL (lista de urgência)	<ul style="list-style-type: none"><li>• aumento da taxa de morte e transplante em 1 ano</li><li>• pior desfecho clínico</li></ul>
Boxer et al. <sup>7</sup>	60 pacientes com FE <40% e ≥60 anos	26,7±12,5ng/mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• quanto menor os níveis de vitamina D pior a performance no teste de caminhada por 6 minutos</li></ul>

então hidroxilada formando a 25-hidroxivitamina D (calcidiol, 25OHD), principal forma de circulação da vitamina D. O calcidiol é transportado associado à proteína ligadora de vitamina D até os rins onde sofre nova hidroxilação produzindo a 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol, 1,25(OH)2D), que é a forma mais ativa da vitamina D.<sup>13</sup>

A síntese de vitamina D e seus metabólitos está estreitamente relacionada à homeostase do cálcio (Ca) e é modulada pelo PTH, bem como pelos níveis séricos de Ca e fósforo (P). Quando ocorre a hipocalcemia, os níveis séricos de PTH aumentam, estimulando a reabsorção tubular de Ca e a atividade da  $\alpha$ -1-hidroxilase nos rins. Isso resulta em aumento da síntese de 1,25(OH)2D e, conseqüentemente, em aumento da absorção intestinal de Ca. O PTH também estimula a atividade dos osteoclastos ósseos, a fim de mobilizar o estoque de Ca para aumentar o Ca sérico.<sup>13</sup>

A deficiência de vitamina D reduz a absorção intestinal de Ca e P e leva ao desenvolvimento do hiperparatiroidismo secundário, com a elevação dos níveis de PTH.<sup>13</sup>

## Fatores que interferem no status de vitamina D

A deficiência de vitamina D pode ocorrer como resultado de uma baixa ingestão ou absorção, reduzida exposição ao sol, diminuição da hidroxilação hepática e renal ou aumento do catabolismo hepático.

A ingestão diária recomendada de vitamina D é de 200UI, 400UI e 600UI para adultos de 18 anos a 50 anos, de 51 anos a 70 anos e acima de 70 anos, respectivamente.<sup>13</sup> Contudo em função dos evidentes efeitos adversos da deficiência subclínica de vitamina D sobre a saúde, uma ingestão acima da estimada como adequada vem sendo recomendada a fim de manter níveis adequados de 25OHD, o melhor indicador laboratorial de adequação da vitamina D. Seu limite inferior considerado normal varia de acordo com a localização geográfica e exposição solar da população referente.<sup>14</sup> Apesar de não haver consenso quanto ao valor ótimo, muitos concordam com um nível mínimo de 15ng/mL ou 20ng/mL. O Quadro 2 mostra a classificação do status de vitamina D. Deve-se considerar ainda que a avaliação do nível do PTH é um bom marcador para monitorar o status de vitamina D, já que esse hormônio se encontra aumentado na deficiência de vitamina D e também tem implicações na IC.<sup>15</sup>

De acordo com Giovannucci, uma ingestão de 400UI de vitamina D/dia, quantidade indicada para a

## Quadro 2 Classificação do status de vitamina D

25(OH)D (ng/mL)	Status
<15	Deficiência severa
<20	Deficiência
20-30	Relativa insuficiência
>30	Reservas adequadas
>150	Toxicidade

Adaptado de Nemerovski et al., 2009

prevenção de raquitismo em crianças, não é adequada para adultos que apresentam uma massa corpórea 20 a 30 vezes maior, principalmente se nestes a produção de vitamina D induzida pela luz solar for baixa. O autor afirma ainda que o nível de 2000UI/dia considerado como limite máximo de ingestão para adultos foi estabelecido a partir de poucas evidências, e que um limite máximo para adultos deveria ser provavelmente pelo menos 10000UI/dia. Além disso, o autor enfatiza que apesar de se saber que o excesso de exposição ao sol tem efeitos negativos, um mínimo de exposição solar sem uso de filtro solar em horários adequados (até 10h e após 16h), deve ser recomendado.<sup>16</sup>

As principais fontes de vitamina D são: óleo de fígado de peixes, principalmente de bacalhau e salmão; alimentos derivados do leite como manteiga e queijos gordurosos e ovos.<sup>13</sup> A vitamina D (colecálciferol) pode ainda ser sintetizada na pele quando esta é submetida à exposição solar. Acredita-se que a síntese pela pele tenha significância muito maior que aquela relacionada à ingestão alimentar. Contudo essa síntese fica comprometida nas culturas que impõem vestimentas pesadas e longos períodos com pouca luz solar; em indivíduos com peles mais pigmentadas, já que a melanina atua como um protetor solar natural, exigindo maior tempo de exposição solar; em idosos, já que a senescência reduz a capacidade de produção de vitamina D pela pele; em pessoas que fazem uso excessivo de protetor solar e naqueles que vivem no meio urbano, pois se expõem menos ao sol.<sup>17</sup>

Desordens associadas com a má absorção de gorduras como doença celíaca, doença de Crohn, insuficiência pancreática, fibrose cística, doença hepática e também o uso crônico de glicocorticoides reduzem a absorção da vitamina D, uma vitamina lipossolúvel.<sup>18</sup> Vale ressaltar que a IC cursa com aumento da permeabilidade intestinal e disfunção dos enterócitos, o que contribui para má absorção de nutrientes, sendo assim também um fator de risco para hipovitaminose D.<sup>19</sup>

Em pacientes com doença renal crônica, a produção de 1,25(OH)2 está reduzida em função da diminuição da taxa de filtração glomerular, da perda da enzima  $\alpha$ -1-hidroxilase secundária ao comprometimento da

estrutura renal e da supressão da atividade desta enzima secundária à hiperfosfatemia. Como resultado surge uma tendência à hipocalcemia e hiperparatiroidismo.<sup>20</sup> Pacientes com síndrome nefrótica excretam mais proteína ligadora de vitamina D, com o calcidiol ligado a essa proteína, aumentando o risco de déficit de vitamina D e, conseqüentemente, de hipocalcemia e hipofosfatemia.

Pacientes com severa doença hepática obstrutiva ou parenquimal também podem ter a síntese de 25OHD reduzida.<sup>21</sup>

### **Mecanismos patogênicos da hipovitaminose D na IC**

As evidências disponíveis suportam a existência de ação direta e indireta da vitamina D sobre a função dos cardiomiócitos e a morfologia do coração. Contudo a patogênese da hipovitaminose D na IC ainda é incerta, podendo envolver vários mecanismos e também o PTH, assim como o Ca e o P.

Os cardiomiócitos apresentam receptor para vitamina D e proteínas ligadoras de Ca dependente de calcitriol. Além disso, nas células musculares cardíacas, existe uma rápida ativação dos canais de Ca voltagem-dependente mediada pelo calcitriol. A deficiência de calcitriol pode prejudicar a síntese de proteínas ligadoras de Ca e a ativação da adenilato-ciclase. A baixa atividade da adenilato-ciclase resulta em um prejuízo no influxo de Ca<sup>+2</sup> extracelular, declínio da recaptação de Ca<sup>+2</sup> pelo retículo sarcoplasmático (RS) e redução da liberação de Ca<sup>+2</sup> do RS. Esta última alteração é considerada um importante fator patogênico na alteração da contratilidade nas cardiomiopatias.<sup>18</sup> A vitamina D é capaz de modular a contração dos miócitos através da ativação da proteína quinase-C (PKC). A enzima PKC promove a fosforilação de proteínas reguladoras do Ca<sup>+2</sup>, contribuindo assim para o aumento do tempo de relaxamento em resposta à administração aguda, mas não crônica, de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>22</sup> A ativação da PKC estimula também a síntese de proteínas-chave, como a  $\beta$  miosina de cadeia pesada e a  $\alpha$ -actina do músculo esquelético, promovendo assim hipertrofia das miofibrilas.

A vitamina D atua também como um regulador negativo da produção renal de renina, suprimindo a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A hipovitaminose D foi associada com maior ativação do SRAA, que pode contribuir para retenção de sal e água presente na IC.<sup>17</sup>

Estudos sugerem também que a vitamina D pode melhorar o perfil de citocinas em pacientes com IC,

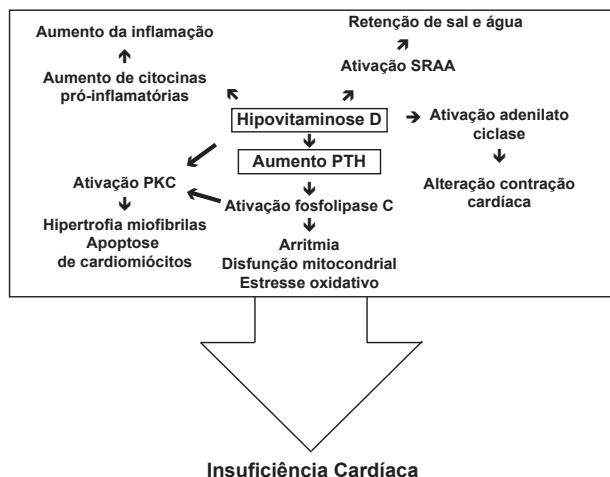
reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), e aumentando a síntese de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10.<sup>23</sup> Sabe-se que a ativação de processos inflamatórios é um dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na IC e em sua progressão, e que elementos que consigam atenuar o estado pró-inflamatório, como vem se mostrando a vitamina D, atuam como potente cardioprotetor.

Portanto, a deficiência de vitamina D contribui para o aumento dos níveis de PTH e ainda se questiona se os efeitos da vitamina D são atribuídos a esta vitamina propriamente dita ou ao hiperparatiroidismo secundário que seu déficit promove.

Estudos mostram que, em pacientes em diálise, quanto maior o nível sérico de PTH mais acentuada é a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). A redução do PTH, através da administração de calcitriol ou da paratiroidectomia ou do aumento da concentração de magnésio no dialisato, pode reduzir o índice de massa do ventrículo esquerdo e assim melhorar a função cardíaca.<sup>23</sup> Sabe-se que o PTH interage na membrana dos cardiomiócitos, com seus receptores que estão acoplados à proteína G (G $\alpha$ q proteína) levando a uma ativação da fosfolipase-C e, conseqüentemente, da PKC. Isso pode induzir a apoptose dos cardiomiócitos e contribuir para a progressão da HVE.<sup>24</sup> Especula-se também que a ativação da fosfolipase-C pelo PTH possa também contribuir para indução da 1,4,5trifosfatoinositol (IP3) que age nos receptores de IP3 no retículo sarcoplasmático, estimulando a liberação de Ca livre para o citoplasma. Como resultado, pode ocorrer uma ruptura da coordenação precisa do potencial de ação cardíaco, contribuindo para a ocorrência de arritmia.<sup>25</sup>

O hiperparatiroidismo tem ainda efeito trófico direto sobre os fibroblastos intersticiais, contribuindo para fibrose intersticial que, por sua vez, pode levar à disfunção diastólica e arritmia, e atua também indiretamente com o aumento da pressão arterial via hipercalcemia, anemia e alterações nos grandes e pequenos vasos. O aumento do PTH também inibe a fosforilação oxidativa nas mitocôndrias dos miócitos, reduzindo a produção de energia gerada a partir dos ácidos graxos. Isso diminui a concentração de ATP e prejudica a atividade miofibrilar da creatino-quinase.<sup>26</sup> Por fim, o hiperparatiroidismo secundário à deficiência de vitamina D pode agravar a IC, por ser capaz de aumentar o estresse oxidativo, expresso pelo aumento no plasma de 8-isoprostano, pela ativação da NADPH oxidase com aumento da produção de superóxido e pela ativação do fator de transcrição nuclear (NF-kB) sensível à redox, ativando uma cascata de genes pró-inflamatórios<sup>27</sup> (Figura 1).





**Figura 1**  
Mecanismos patogênicos da hipovitaminose D na IC

## Administração de vitamina D na IC

Apesar de ainda não haver uma recomendação bem estabelecida para a suplementação de vitamina D em pacientes com IC, alguns estudos já avaliaram o efeito da sua administração na IC.

A suplementação de 50µg (2000UI) de vitamina D em pacientes com IC, por nove meses, foi capaz de aumentar a concentração sérica de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, e preveniu o aumento da concentração sérica da citocina pró-inflamatória TNF-α. Além disso, a suplementação de vitamina D associada à de Ca foi mais potente em suprimir as concentrações de PTH no sangue do que quando o Ca foi suplementado isoladamente. As variáveis hemodinâmicas melhoraram em ambos os grupos.<sup>28</sup> Witte e Clark<sup>29</sup> adicionaram 400UI de vitamina D em seu estudo com suplementação de multivitaminas e minerais, mas essa dose não afetou a concentração sérica de citocinas. Mahon et al.<sup>30</sup> produziram modesto efeito sobre as citocinas com doses de 1000UI de vitamina D/dia.

O tratamento com 1,25(OH)2D leva ao aumento da expressão e da localização nuclear do receptor de vitamina D, aumento na expressão de miotrofina e redução na expressão do peptídeo natriurético atrial e peptídeo natriurético tipo B humano. A indução de hipertrofia cardíaca leva ao aumento no RNAm para o receptor de vitamina D, sugerindo que a vitamina D tenha efeito anti-hipertrofico sobre o músculo cardíaco.<sup>31,32</sup>

O aumento dos níveis de 1,25(OH)2D suprime a expressão gênica de renina.<sup>33</sup> O tratamento de pacientes em hemodiálise com calcitriol foi associado à redução da hipertrofia cardíaca e redução da dispersão QTc, um fator de risco para morte súbita.<sup>34</sup>

## Orientação nutricional relativa à hipovitaminose D na IC

A redução dos níveis séricos de vitamina D, altamente prevalente na IC, associado a dietas pobres em Ca e ricas em P, contribui para elevação do PTH, podendo agravar a IC. Por isso é muito importante modificar este quadro.

Assim precisa-se garantir na dieta de pacientes com IC quantidades adequadas de fontes de vitamina D, podendo ser utilizado o óleo de fígado de bacalhau, e mais que isso, incentivar a exposição dos mesmos à luz solar em horários adequados e sem filtro solar. O consumo de cálcio também precisa ser ajustado. Deve-se ressaltar que o leite e derivados não são as únicas fontes de cálcio. Os vegetais verde-escuros como brócolis, espinafre e couve também são, e recomenda-se que sejam consumidos em quantidades constantes e moderadas por pacientes que estejam em terapia anticoagulante; ainda a semente de gergelim e a sardinha são fontes de cálcio com boa biodisponibilidade. Deve-se estar atento ainda com os fatores que reduzem a biodisponibilidade do cálcio, como o excesso de proteínas, sódio, fitatos e oxalatos na dieta, e com aqueles que aumentam sua biodisponibilidade como o magnésio, presente em vegetais verde-escuros, no germen de trigo, na quinoa e nas oleaginosas.<sup>13</sup> Espera-se também uma dieta com quantidades moderadas a baixas de fósforo. Dietas com níveis relativamente baixos de fósforo, mas adequadamente biodisponível, como a dieta vegetariana, podem ter impacto benéfico sobre o risco de HVE.<sup>35</sup> Precisa-se ter cuidado especial para evitar que na tentativa de se reduzir o P da dieta estabeleça-se uma dieta com um teor muito baixo de proteínas, o que poderia prejudicar o paciente com IC.

Estas condutas enfatizam a importância e ampliam o papel do nutricionista no tratamento multidisciplinar do paciente com IC.

## Conclusão

A hipovitaminose D está associada à alteração da homeostase do Ca e P, bem como ao hiperparatiroidismo secundário, sendo um novo eixo metabólico na IC. Contudo, ainda são necessários mais estudos a fim de determinar os níveis séricos adequados de vitamina D para pacientes com IC, a necessidade ou não de suplementação da vitamina D e do Ca e que avaliem o impacto da sua deficiência na evolução de pacientes com IC.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O Laboratório Lâmina financia a dosagem de vitamina D e paratormônio dos pacientes do presente estudo, internados no Hospital Pró-Cardíaco com insuficiência cardíaca crônica agudizada.

### Vinculação Universitária

Este artigo representa parte da Dissertação de Mestrado de Vanessa dos Santos Pereira Montera pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

## Referências

1. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure – the whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006;11:83-92.
2. Montera V. Benefício dos nutrientes antioxidantes e seus cofatores no controle do estresse oxidativo e inflamação na insuficiência cardíaca. *Rev SOCERJ.* 2007;20(1):20-27.
3. McGonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB, Weston MJ, Parsons V. Uremic cardiomyopathy potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron.* 1984;36(2):94-100.
4. Pitz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3927-935.
5. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:105-12.
6. Zittermann A, Schleithoff SS, Gotting C, Dronow O, Fuchs U, Kuhn J, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:321-27.
7. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6 minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Geriatr Soc.* 2008;56:454-61.
8. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:521-24.
9. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:416-19.
10. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis.* 2005;15(suppl 5):S5-S101.
11. Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1218-223.
12. Witte KA, Clark AL. Nutritional abnormalities contributing to cachexia in chronic illness. *Int J Cardiol.* 2002;85:23-31.
13. Cozzolino S. Vitamina D (calciferol). In: Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. São Paulo: Manole; 2005.
14. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, fluoride. Washington DC: National Academies Press; 2000:250-287. [cited 2009 May]. Available from: <[http://books.nap.edu/catalog.php?record\\_id=5776](http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=5776)>
15. Nemerovski CW, Dorsch MP, Simpson RU, Bone HG, Aaronson KD, Bleske BE. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy.* 2009;29(6):691-708.
16. Giovannucci E. Expanding roles of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):418-20.
17. Weber K, Simpson R, Carbone L. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure. *Heart.* 2008;94(5):540-41.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
19. Haehling S, Doehner W, Anker S. Nutrition, metabolism and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2007;73:298-309.
20. Zittermann A, Schleithoff SS, 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(1):105-12.
21. Agus ZS, Drezner MK. Causes of vitamin D deficiency and resistance. [cited 2009 May]. Available from: <[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=bone\\_dis/20450&view=p](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=bone_dis/20450&view=p)>
22. Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;41(2):350-59.
23. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer 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;83:754-59.
24. McCarty MF. Nutritional modulation of parathyroid hormone secretion may influence risk for left ventricular hypertrophy. *Med Hypotheses.* 2005;64:1015-1021.
25. McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. Can moderate elevations of parathyroid hormone acutely increase risk for ischemic cardiac arrhythmias? *Med Hypotheses.* 2009;72:581-83.
26. Weber KT, Weglicki WB, Simpson RU. Macro and micronutrient dyshomeostasis in adverse structural remodeling of myocardium. *Cardiovasc Res.* 2009;81:500-508.

27. Rostand SG, Druke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56:383-92.
28. Schleithoff S, Zittermann A, Tenderich G, Berthold H, Stehle P, Koerfer 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;83:754-59.
29. Witte KK, Clark AL. Chronic heart failure and multiple micronutrient supplementations: realistic hope or idealistic conjecture? *Heart Fail Monit.* 2005;4:123-29.
30. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol.* 2003;134:128-32.
31. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:533-37.
32. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, et al. Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension.* 2008;52:1106-112.
33. 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;89-90:387-92.
34. Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2006;102:c21-c29.
35. Barsotti G, Morelli E, Cupisti A, Meola M, Dani L, Giovannetti S. A low-nitrogen low-phosphorus vegan diet for patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1996;74:390-94.