



## A relação da hipovitaminose D no desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2

*The relationship between hypovitaminosis D and development of type 2 Diabetes Mellitus*

Elisa G. Mendonça<sup>1\*</sup>, Iury A. de Souza<sup>2</sup>

### Resumo

**Introdução:** A hipovitaminose D tem sido reportada como potencial ação prejudicial à secreção de insulina, com consequente aumento da resistência periférica à mesma, sendo considerada um dos principais fatores de risco para a progressão da Diabetes Mellitus tipo 2. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi analisar a relação da hipovitaminose D no desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 e o efeito da correção dos níveis de Vitamina D na prevenção e tratamento da doença. **Material e Métodos:** O trabalho foi realizado através de revisão bibliográfica por meio de artigos científicos publicados entre os anos 2011 a 2016, nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico, Pubmed e Sociedade Brasileira de Diabetes, utilizando os seguintes descritores: diabetes mellitus, vitamina D, hipovitaminose D, resistência insulínica, síndrome metabólica e sistema imunológico. **Resultados e Conclusão:** Apesar de alguns estudos de observação sugerirem uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e o DM2, parte das pesquisas com suplementação de vitamina D são de curta duração, com pequeno número de pacientes e doses muito variadas, não permitindo conclusões definitivas.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus. Vitamina D. Hipovitaminose D. Resistência Insulínica

<sup>1</sup>Faculdade de Nutrição, Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Campus Magnus Barbacena/MG, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário UNIFAMINAS, Muriaé/MG, Brasil.

\***Endereço para correspondência:** Elisa Grossi Mendonça. Rodovia MG-338, Km 12, Colônia Rodrigo Silva, Barbacena – MG. CEP: 36201–143. E-mail: egmnutri07@yahoo.com.br

Declaração de Conflitos de Interesse: Nada a declarar.

## Abstract

**Introduction:** Hypovitaminosis D has been reported as potentially damaging to insulin secretion, with consequent increase in peripheral resistance, and is considered a major risk factor for the progression of type 2 Diabetes Mellitus. **Objective:** The objective of this study was to analyze the relationship of hypovitaminosis D in the development of type 2 Diabetes Mellitus and the effect of the correction of vitamin D levels in the prevention and treatment of the disease. **Material and Methods:** The work was carried out through a literature review using scientific articles published between the years 2011 to 2016, in databases Scielo, Google Scholar, Pubmed and Brazilian Society of Diabetes, using the following uniterms: diabetes mellitus, vitamin D, hipovitaminosis D, insulin resistance, metabolic syndrome and immunologic system. **Results and Conclusion:** Although some observational studies show a strong association between vitamin D deficiency and DM, part of the research with vitamin D supplementation is short-lived, with a small number of patients and very varied doses, allowing no definitive conclusion.

**Keywords:** Diabetes Mellitus. Vitamin D. Hypovitaminosis D. Insulin Resistance.

## Introdução

A vitamina D é um esteroide lipossolúvel, encontrado sob a forma de ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), que é sintetizada por plantas e fungos, e como colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), produzida por fonte animal e pela síntese cutânea endógena<sup>1,2</sup>. Embora seja denominada vitamina, conceitualmente trata-se de um pré-hormônio, que juntamente com o Paratormônio (PTH) atuam como importantes reguladores da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo<sup>3</sup>. Ela pode ser obtida a partir de fontes alimentares, por exemplo, em óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos como o salmão ou por meio da síntese cutânea endógena, que representa a principal fonte para essa “vitamina” na maioria dos seres humanos<sup>4</sup>.

Atualmente, várias evidências sugerem que essa molécula desempenhe outras funções, por exemplo, na diferenciação e proliferação celular, bem como na secreção hormonal. Além disso, atua também no sistema imune e em diversas Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Obesidade<sup>5,6</sup>.

A Diabetes Mellitus (DM), de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), é uma doença crônica na qual o corpo não produz insulina ou não consegue empregar adequadamente a insulina que produz, e, como consequência, ocorre hiperglicemia. Se esse quadro permanecer por longos períodos poderá haver danos em órgãos, vasos sanguíneos e nervos<sup>7,8</sup>. É considerado, portanto, um dos principais problemas de saúde pública mundial. A prevalência da doença está em ascensão, bem como um crescente aumento dos fatores de risco, incluindo a obesidade e sedentarismo<sup>9</sup>. Ainda segundo a SBD, no Brasil no ano de 2016 havia mais de 13 milhões de pessoas diabéticas, o que representou 6,9% da população<sup>8</sup>. Em alguns casos, o tempo para o diagnóstico é demorado, o que favorece o aparecimento de complicações<sup>8</sup>.

O quadro de DM, especificamente o tipo 2, é relacionado por alguns autores com a hipovitaminose D<sup>9,10</sup>. A deficiência da vitamina D, resultante do comprometimento da oferta ou aproveitamento da mesma pelo organismo, é considerada uma relevante deficiência nutricional, visto que, além de contribuir para a homeostase corporal, previne contra diferentes doenças<sup>11</sup>.

Sendo assim, é de grande interesse o estudo da hipovitaminose D, já que tem sido relatada como potencial ação prejudicial à secreção de insulina, com conseqüente aumento da resistência periférica à mesma e considerada um dos principais fatores de risco para a progressão da DM<sub>2</sub>. Além disso, também é preditiva de anormalidades na maioria das variáveis controladas nos pacientes com Síndrome Metabólica (SM)<sup>2</sup>. Estudos em modelo animal demonstram que a suplementação de vitamina D precoce pode proteger a função secretora de insulina, mas a suplementação tardia, após a deficiência de vitamina D e DM<sub>2</sub> já estabelecida, pode ser relativamente ineficaz<sup>2</sup>.

A significativa relação do DM e a hipovitaminose D (25 (OH) D<sub>3</sub>), com concentração plasmática da vitamina abaixo de 30 ng/mL é uma questão que vem sendo pesquisada e discutida em âmbito mundial<sup>2,3</sup>. A literatura descreve que o surgimento do quadro diabético pode ou não ter relação com deficiência da vitamina D, sugerindo que não se pode atrelar tal questão apenas a deficiência da vitamina. Os efeitos benéficos da correção de vitamina D em pacientes com DM permanecem ainda controversos<sup>12</sup>.

Portanto, o objetivo desse artigo é fazer uma revisão da literatura sobre qual a relação da hipovitaminose D no desenvolvimento do DM<sub>2</sub>, e quais os possíveis efeitos da correção dos níveis de vitamina D na prevenção e tratamento da doença.

## Material e Métodos

O trabalho foi realizado através de revisão da literatura com intuito de analisar a relação da hipovitaminose D e o desenvolvimento do DM<sub>2</sub> e doenças metabólicas, através da leitura de artigos científicos publicados entre os anos 2011 a 2016, em idiomas português e inglês. As buscas foram realizadas através das seguintes bases de dados: Scielo, Google Acadêmico, Pubmed e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), utilizando as seguintes palavras-chave: Diabetes Mellitus, Vitamina D, Hipovitaminose D, Resistência Insulínica, Síndrome Metabólica e Sistema imunológico. As consultas bibliográficas foram realizadas no ano de 2016, no período de março a dezembro deste referido ano.

## Resultados

### *Metabolismo da Vitamina D*

A vitamina D é um pró-hormônio biologicamente inativo, que para se tornar ativo deve passar por dois sucessivos processos químicos denominados hidroxilações, os quais se referem a introdução de radicais hidroxila (-OH) em um composto orgânico. A primeira hidroxilação ocorre no fígado, originando a 25-hidroxivitamina D (25-OHD3) denominada calcidiol. Já a segunda hidroxilação ocorre em tecidos como a próstata, tecido mamário e no cólon, mas principalmente nos rins, originando a forma ativa da vitamina D, a 1,25-dihidroxivitamina D [1,25-(OH)2D3], conhecida como calcitriol<sup>13</sup>.

### *Fisiologia da Vitamina D e níveis séricos de Vitamina D*

O colecalciferol é um hormônio esteroide que tem como principal função a regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea através da sua interação com as paratireoides, os rins e os intestinos<sup>14</sup>. Outro papel importante desempenhado por esse hormônio é a homeostase da glicose, especialmente na manutenção adequada de glicose e protegendo contra o DM2<sup>15</sup>. É fato que a vitamina D é um importante regulador do metabolismo de cálcio, para assegurar o adequado fornecimento desse mineral para a mineralização óssea. Ela também pode ser relevante para o metabolismo da glicose, já que é crucial para o cálcio a síntese e secreção da insulina. Além disto, há também evidência de que a vitamina D pode melhorar a resistência periférica à insulina em tecidos, tais como músculos, fígado e tecido adiposo<sup>16</sup>.

Há um consenso de que a 25(OH)D (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação do status de vitamina D, classificando os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes<sup>17,18</sup>. Entretanto, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência em vitamina D”<sup>19</sup>. Segundo a literatura, alguns valores são discutidos baseados em estudos populacionais com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea, e que variam de 20 a 32 ng/mL (50 a 80 nmol/L)<sup>19</sup>. Vários especialistas concordam que para correção do hiperparatireoidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas e para atingir a máxima

absorção de cálcio, o melhor ponto de corte de 25(OH) D é de 30 ng/mL (75 nmol/L)<sup>17</sup>. Dessa maneira, concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência. Portanto, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas por muitos como hipovitaminose D<sup>17,19,20</sup>.

### *Tratamento da hipovitaminose D*

A adequação de vitamina D em nosso meio possui íntima dependência da sua produção cutânea secundária à exposição solar. Indivíduos com baixa insolação constituem a principal população de deficientes. Portanto, um inquérito simples é necessário para avaliar a exposição solar, e principalmente a idade, já que idosos e mulheres em idade pós-menopausa são populações de risco para osteoporose<sup>4</sup>. Além disso, avaliar local de moradia (considerando cidade litorânea e ensolarada) e prática de atividade física ao ar livre são informações importantes para avaliação da probabilidade de deficiência de vitamina D em determinado indivíduo<sup>4</sup>.

A complementação das necessidades diárias, assim como o tratamento da deficiência deve ser realizada para indivíduos com risco para hipovitaminose D e naqueles com contraindicação clínica para exposição solar, como no câncer de pele, transplantados ou no Lúpus Eritematoso Sistêmico<sup>21</sup>. A forma mais disponível de vitamina D para tratamento é a suplementação de colecalciferol ou vitamina D3, e este é o metabólito que tem se mostrado mais efetivo. O ergocalciferol ou vitamina D2 também pode ser usado como suplemento, entretanto os estudos mostram que, por sua meia-vida ser um pouco inferior à D3, sua posologia deva ser preferencialmente diária<sup>21</sup>. Além disso, alguns métodos laboratoriais que dosam 25(OH)D reconhecem apenas a 25(OH)D3, o que pode trazer problemas no controle dos níveis plasmáticos quando se faz a suplementação com vitamina D2. Portanto, embora a suplementação e o tratamento possam ser feitos com ambos os metabólitos da vitamina D, deve-se dar preferência para a vitamina D3 pelas vantagens sobre a manutenção de concentrações mais estáveis<sup>4</sup>. Ferraz *et al.* (2014), concluíram que a vitamina D3 é a melhor suplementação quando

comparado à vitamina D2, já que é mais barata, mais eficaz no aumento da 25 (OH) D sérica, além de apresentar maior capacidade de armazenamento<sup>22</sup>.

As doses para tratamento variam de acordo com o grau de deficiência e com a meta a ser atingida, pois as evidências atuais não suportam o conceito de suplementação generalizada da população<sup>17</sup>. Peters e Martini (2014)<sup>13</sup> revisando a literatura encontraram estudos sugerindo que a recomendação de ingestão de vitamina D para indivíduos com 25-OHD3 abaixo de 55 nmol/L (22 ng/mL) fosse de 125 µg/dia (5.000 UI/dia), e para indivíduos com 25-OHD3 acima de 55 nmol/L fosse de 95 µg/dia (3.800 UI/dia). Evidenciaram também que, mesmo ingerindo uma quantidade diária de 10.000 UI (250 µg) não havia efeitos tóxicos para o organismo, não acarretando assim efeitos adversos à saúde. Entretanto, em seus estudos os dados referentes às ações não ósseas da vitamina D, incluindo o diabetes, foram considerados inconsistentes e insuficientes a fim de estabelecer recomendações nutricionais<sup>13</sup>. Alves *et al.* (2013)<sup>23</sup> sugerem que a suplementação de vitamina D com doses diárias de 2.000 UI pode estar associada a uma redução no risco de desenvolver DM1, comparada a doses mais baixas. Outro estudo demonstrou que crianças que receberam suplementos de vitamina D tiveram uma redução de 29% no risco de desenvolver DM1, em comparação com as crianças não suplementadas<sup>24</sup>. Um seguimento de 10 anos de 524 adultos não diabéticos demonstrou uma associação inversa entre os níveis basais de 25(OH)D e o desenvolvimento futuro de anomalias da glicemia e resistência à insulina<sup>25</sup>.

### **Fontes de Vitamina D**

#### *Luz solar*

A exposição à luz solar fornece para a maioria das pessoas o requerimento necessário de vitamina D. A vitamina que é produzida na pele pode durar, pelo menos, o dobro do tempo no sangue, em comparação com a que é ingerida. Quando um adulto utiliza roupa de banho, é exposto a uma dose eritematosa mínima de radiação ultravioleta (aquela que causa uma ligeira coloração rosa na pele após 24 horas da exposição), a quantidade de vitamina D produzida é equivalente à ingestão de 10.000 a 25.000 UI<sup>26</sup>. Crianças e adolescentes que praticam atividades ao ar livre, pelo menos duas ou três vezes por

semana, geralmente sintetizam toda a vitamina D de que precisam. Em idosos, a capacidade de sintetizar vitamina D pela exposição à luz solar encontra-se diminuída, em decorrência da pele do idoso perder progressivamente sua eficiência de síntese. Por isso, concentrações reduzidas de vitamina D são mais frequentes neste grupo etário, fato que pode ser agravado pela menor exposição solar comum em idosos<sup>13</sup>.

O uso de protetor solar, importantíssimo e indispensável para prevenção do câncer de pele, diminui a síntese cutânea da vitamina D. Em latitudes ao redor de 45 graus norte ou 40 graus sul, a radiação de raios UVB disponível para a síntese de vitamina D é insuficiente entre os meses de novembro e março<sup>13</sup>.

#### *Fonte alimentar*

Na forma natural, poucos alimentos contêm vitamina D. Entre estes se incluem óleo de fígado de peixe, alguns tipos de peixe como sardinha, salmão, arenque e atum, e gema de ovo. Em países onde há fortificação de alimentos com vitamina D, o maior consumo dessa vitamina provém de alimentos fortificados, como leite, margarina, pães, cereais matinais e suco de laranja. O conteúdo de vitamina D em alimentos não fortificados é geralmente baixo, com exceção de peixes como o salmão e a sardinha, que chegam a conter de 5 a 15 µg (200 a 600 UI)/100 g<sup>4</sup>.

#### *Fortificação alimentar*

A fortificação com vitamina D para diferentes alimentos pode ser obrigatória (alimentos específicos contêm certo nível de vitamina D) ou voluntária (adição de vitaminas a alimentos específicos). Portanto, regulamentações de alimentos devem impor o nível e o tipo de alimento que pode ser fortificado. Entretanto, quando a fortificação é voluntária, o número de alimentos fortificados com vitamina D pode determinar a ingestão da população<sup>5,13</sup>.

### **Hipovitaminose D e Diabetes Mellitus**

Diabetes Mellitus (DM) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Há evidências de que a insuficiência de vitamina D é um fator de risco independente para DM tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) em adultos<sup>15,27,28,29</sup>.

Os efeitos biológicos da 1,25(OH)2D são mediados pelo seu receptor “*Vitamin D Receptor*”

(VDR), um fator de transcrição que pertence à família de receptores hormonais nucleares. O VDR é expresso em quase todas as células humanas e parece participar de maneira direta ou indireta da regulação de cerca de 3% do genoma humano<sup>5,14</sup>. Evidências sugerem que a influência da 1,25(OH)<sub>2</sub>D na homeostase glicídica seja mediada por ações diretas nas células beta pancreáticas, as quais expressam os receptores CYP27B1 e VDR. Os prováveis mecanismos envolvidos no controle da síntese e secreção da insulina envolveriam a modulação do influxo e da reserva de Ca<sup>2+</sup> no citossol, por mecanismos rápidos não genômicos do VDR na membrana das células beta pancreáticas, facilitando a clivagem da proinsulina em insulina pelas endopeptidases cálcio-dependentes e estimulando a exocitose dos grânulos de insulina<sup>16,28</sup>.

Baixos níveis séricos de 25(OH)D não são desejáveis, não só para o sistema esquelético, mas também para a função das células beta e da regulação da glicose. Estudos mostram associação entre os baixos níveis de vitamina D e diabetes<sup>30</sup>. Um dos mecanismos pelo qual a vitamina D pode influenciar a regulação da glicose é a mudança na concentração de cálcio intracelular, levando a um aumento na secreção de insulina e a sensibilidade. Além disso, marcadores inflamatórios envolvidos na patogênese de diabetes são regulados negativamente pela vitamina D. Os dados mostram que os marcadores inflamatórios estão relacionados com a resistência insulínica e contribui na patogênese da DM2, e a vitamina D pode atuar como um modulador imunitário, e na diminuição dos níveis de disfunção das células beta<sup>31</sup>.

Pilz *et al.* (2013)<sup>16</sup> em sua meta-análise não encontrou efeitos significativos da vitamina D sobre a glicemia de jejum, hemoglobina glicada, ou resistência à insulina. As análises de sensibilidade em indivíduos com glicemia de jejum normal, não apresentaram resultados com significância em relação a qualquer um destes parâmetros. Em contraste, outros estudos avaliando pacientes com intolerância à glicose ou DM2 encontraram uma redução moderada, mas significativa na glicose em jejum em comparação com o grupo placebo (-0,32 mmol / L, IC 95% - 0,57 a -0,07, P= 0.01). Outras análises nesse subgrupo mostraram que a resistência insulínica avaliada pelo modelo de avaliação homeostática de resistência à insulina (HOMA-IR) ou níveis de insulina em jejum e peptídeo C, também foi

ligeiramente melhorada por tratamento com vitamina D (RR: 0,25, IC de 95% 0,03-0,48, P = 0.03), mas não houve efeito sobre os níveis de hemoglobina glicada<sup>16</sup>.

Tuomainen *et al.* (2015)<sup>15</sup> realizou um estudo no inverno da Finlândia para avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no metabolismo da glicose no pré-diabetes, com duração de 5 meses, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O estudo contou com 66 participantes, apesar de pequena a amostra, a randomização produziu grupos razoavelmente idênticos no que diz respeito à vitamina D e aos parâmetros relacionados ao metabolismo da glicose. O estudo mostrou que a suplementação oral com 40 µg diários ou 80 µg de vitamina D3 por cinco meses aumentou as concentrações circulantes de 25(OH)D3, mesmo ao longo dos meses de inverno, que são geralmente associados com uma diminuição nos níveis 25(OH)D3 nesta população. Os parâmetros avaliados na homeostase da glicose durante o período de suplementação não apresentaram efeitos estatisticamente significativos entre os grupos<sup>15</sup>.

Nazarian *et al.* (2011)<sup>29</sup> em seu estudo com 8 indivíduos deficientes em vitamina D e pré-diabetes portadores de tolerância à glicose, objetivaram avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D3 em altas doses, com 10000UI/dia (250 ug/d) sobre a sensibilidade à insulina nesses indivíduos. Mostraram que a suplementação por via oral de doses elevadas de vitamina D3 melhorou a sensibilidade à insulina em indivíduos com glicemia de jejum alterada e sugeriram que essa suplementação pode proporcionar uma medida de saúde pública barata na prevenção, ou pelo menos atrasar, a progressão para o diabetes a partir da glicose em jejum<sup>29</sup>. Gagnon *et al.* (2014)<sup>32</sup>, em seu trabalho randomizado, controlado por placebo, durante seis meses avaliaram noventa e cinco adultos, com soro de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] com valores ≤ 55 nmol / L, com risco de DM2 (com pré-diabetes). Foram administrados 1200mg/dia de carbonato de cálcio e 2000 - 6000 UI/dia (50-150 ug/dia) de colecalciferol (para atingir 25 (OH) D > 75 nmol / L) ou placebo correspondente, no período de seis meses. Concluíram que nos participantes com pré-diabetes, a suplementação com vitamina D e cálcio pode melhorar a sensibilidade à insulina, mas não em indivíduo sem pré-diabetes<sup>32</sup>. Mitri *et al.* (2011)<sup>33</sup> em seu estudo duplo-cego, controlado por placebo, com

noventa e dois adultos, forneceu colecalciferol (2000 UI uma vez por dia) ou carbonato de cálcio (400 mg duas vezes por dia) durante 16 semanas. Os participantes tinham uma idade média de 57 anos, um índice de massa corporal médio (IMC, em kg/m<sup>2</sup>) de 32, e média de hemoglobina glicada (HbA1c) de 5,9%. Foi observado que em adultos com risco de DM2, a suplementação a curto prazo com colecalciferol melhorou a função das células  $\beta$  e atenuou o aumento na hemoglobina glicada<sup>33</sup>. O papel da deficiência de vitamina D no desenvolvimento de resistência à insulina e DM2 é bem suportado por dados experimentais, que mostram que os efeitos da vitamina D são importantes, por exemplo, na sensibilidade à insulina e proteção contra a inflamação<sup>16</sup>. Em contrapartida, autores também apontam a inexistência de efeitos da vitamina D em parâmetros de controle da glicose e resistência à insulina na população em geral, assim como em pacientes obesos ou que com alto risco de diabetes<sup>34</sup>.

## Conclusão

Há evidências de que a deficiência de vitamina D leva a intolerância à glicose e predispõe ao DM2, enquanto a restauração dos níveis séricos de vitamina D pode reduzir o risco de desenvolvimento de DM. Apesar de alguns estudos observacionais mostrarem uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e o DM, parte das pesquisas relacionadas apresentam curto tempo de duração, envolvem um pequeno número de participantes e doses de suplementação de vitamina D muito variadas, o que não permite conclusão definitiva sobre qual a dosagem mais adequada. Ressalta-se a importância de novos estudos para recomendar a suplementação de vitamina D para a prevenção ou tratamento do diabetes mellitus.

## Referências

1. Damasceno MVO, Rosa MRBD, Soares AA, Fernandes ARG, Bellucci CHS, Gomes CM et al. Prevalência de hipovitaminose D e associação com componentes da síndrome metabólica em homens avaliados em programa de detecção do câncer de próstata. *Rev. Saúde Col.* 2015; 5(1): 17-22.

2. Leung PS. The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet dysfunction in type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2016; 8(3): 147.

3. Cornacini MC, Mosca LN, Claudio CC, Futino AS. Níveis séricos de vitamina D3 em mulheres com diabetes mellitus tipo 2. *J Health Sci Inst.* 2015; 33(1): 69-72.

4. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(5): 411-33.

5. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(8): 566-75.

6. Rafaelli RA, Nomura PR, Figueira FD, Santos ICPF, Silva LFRS. Influência da vitamina D nas doenças endocrinometabólicas. *Sem Cienc Biol e da Saúde.* 2015; 36(1): 333-48.

7. Liu M, Li X, Sun R, Zeng Y, Chen S, Zhang P. Vitamin D nutritional status and the risk for cardiovascular disease. *Exp and Therap Med.* 2016; 11(4): 1189-93.

8. SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. [acesso em 2016 mar. 26]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/para-o-publico/diabetes/o-que-e-diabetes>.

9. Machado MRC, Junior SCG, Marinheiro LPF. Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo? *Reprod & Climat.* 2014; 29(2): 54-59.

10. Santos FC, Moraes NS, Pastore A, Cendoroglo MS. Chronic pain in long-lived elderly: prevalence, characteristics, measurements and correlation with serum vitamin D level. *Rev Dor.* 2015; 16(3): 171-75.

11. Rodrigues BB, Corrêa GN, Neto GSXN, Borges NMP, Silva MP, Fernandes RFD. Vitamina D na regulação do organismo humano e implicações de sua deficiência corporal. *Brazilian J oh Health Rev.* 2019; 2(5): 4682-92.

12. Al-Shahwan MA, Al-Othman AM, Al-Daghri NM, Sabico SB. Effects of 12-month, 2000IU/day vitamin D supplementation on treatment naïve and vitamin D deficient Saudi type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*. 2015; 36(12): 1432-8.
13. Peters BSE; Martini LA. Internacional Life Sciences Institute do Brasil (ILSI Brasil). Funções plenamente reconhecidas de nutrientes - vitamina D: Série de Publicações. 2 ed. São Paulo: ILSI Brasil; 2014.
14. Teixeira TM; Costa CL. Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Nutr*. 2012; 25(4): 531-38.
15. Tuomainen TP, Virtanen JK, Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, Mello VDF et al. Glucose metabolism effects of vitamin D in prediabetes: the vit D met randomized placebo-controlled supplementation study. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 672-53.
16. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, van Ballegooijen AJ, Grübler M et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013; 13: 261–70.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Endocrine society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911-30.
18. Heaney RP. What is vitamin D insufficiency? And does it matter? *Calcif Tissue Int*. 2013; 92(2): 177-83.
19. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(3): 455-7.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4): 1153-8.
21. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4): 981-8.
22. Ferraz RRN, de Lima LR, Barnabé AS, Fornari JV et al. Eficácia da suplementação com vitamina D3 comparada à vitamina D2 com base na 25-hidroxivitamina D sérica. *Sci in Health*. 2014; 5(1): 21-4.
23. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2013; 8(1): 32–9.
24. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 512–17.
25. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008; 57(10): 2619-25.
26. Junior EPS, Fernandes DC, Almeida ATF, Borges FA, Novaes JAR. Epidemiologia da deficiência de vitamina D. *Rev Cient do ITPAC*. 2011; 4(3).
27. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR, Jindal K, Senior PA. Vitamin D3 supplementation, bone health and quality of life in adults with diabetes and chronic kidney disease: Results of an open label randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2016; 36(3): 686-96.
28. Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA, Dib SA, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update – 2013. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(1): 1-8.
29. Nazarian S, Peter JV, Boston RC, Jones SA, Mariash CN. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Translational Research*. 2011; 158(5): 276–81.
30. Lacroix M, Battista MC, Doyon M. Lower vitamin D levels at first trimester are associated

with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014;51(4):60916.

31. Shaseb E, Tohidi M, Abbasinazari M, Khalili D, Talasaz AH, Omrani H et al. The effect of a single dose of vitamin D on glycemic status and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients with ischemic heart disease: a randomized clinical trial. *Acta Diabetol*. 2016; 53(4): 575–82.

32. Gagnon C, Daly RM, Carpentier A, Lu ZX, Shore-Lorenti C, Sikaris K et al. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and beta-cell function in multiethnic vitamin D-deficient adults at risk for Type 2 diabetes: a Pilot

Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2014; 9(10):e109607

33. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic  $\beta$  cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Americ J of Clinic Nutrit*. 2011; 94(2):486–94.

34. Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e Doenças endocrinológicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(5): 625-33.