



FACULDADE DE CIÊNCIAS GERENCIAIS DE MANHUAÇU

MAÍRA DE PAULA BARBOSA

**HIPOVITAMINOSE D ASSOCIADA A DIABETES MELLITUS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Manhuaçu

2018



MAÍRA DE PAULA BARBOSA

**HIPOVITAMINOSE D ASSOCIADA A DIABETES MELLITUS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso Superior de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu - FACIG, como requisito parcial à obtenção do título de graduação em Medicina.

Área de Pesquisa: Ciências da saúde Orientador:
Prof. Dr. Gustavo Henrique de Melo da Silva.

Manhuaçu

2018

HIPOVITAMINOSE D ASSOCIADA A DIABETES MELLITUS:

REVISÃO DE LITERATURA

BARBOSA, Maíra de Paula¹
SILVA, Gustavo Henrique de Melo²

¹ Graduando do curso de Medicina do oitavo período da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, FACIG, maira_pb@hotmail.com

² Médico Geriatra, Professor, Orientador e Coordenador do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu, FACIG, gmelosilva@uol.com.br

Curso: Medicina Período: 8º Área de Pesquisa: Ciências da saúde

RESUMO

Introdução: A deficiência de vitamina D e o diabetes mellitus são altamente prevalentes em todas as raças, idades, regiões geográficas e situação socioeconômica e são enfermidades comuns na população. Vários estudos longitudinais e transversais atuais têm sugerido novas funções fisiológicas da vitamina D e sua carência podem estar relacionadas com mecanismos envolvidos na fisiopatologia de doenças crônicas, como o diabetes mellitus tipo 1 e 2, atribuindo uma associação inversa entre o status dessa vitamina e a prevalência de hiperglicemia.

Metodologia: Para realização deste estudo foram consultadas plataformas como BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (National Library of Medicine e do National Institutes of Health) explorando artigos publicados entre 2007 e 2018. **Resultados e discussão:** Pesquisas em animais e em humanos sugerem que a vitamina D pode ser um potencial modificador dessas doenças, atuando na patogênese do processo inflamatório, no controle e na prevenção dos dois tipos de diabetes mellitus. A identificação de receptores da 1,25(OH)2D e da expressão da 1 α-hidroxilase nas células beta do pâncreas, em células do sistema imunológico, tecido ósseo, rins, paratireoides, entre outros, suporta o papel da vitamina D na patogênese do diabetes tipo 1 e 2. **Objetivo:** O presente artigo destina-se a fazer uma revisão atualizada sobre a influência da hipovitaminose D sobre o controle glicêmico. **Conclusão:** É notório que outros estudos ainda são necessários para corroborar as evidências de que a deficiência de vitamina D leva à

intolerância à glicose e predispõe-se a DM2, enquanto a restauração dos níveis de 25(OH)D pode reduzir o risco de DM1.

Palavras-chave: deficiência de vitamina D, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D deficiency and diabetes mellitus are highly prevalent in all races, ages, geographic regions and socioeconomic status and are common diseases in the population. Several current longitudinal and transverse studies have suggested new physiological functions of vitamin D and their deficiency may be related to mechanisms involved in the pathophysiology of chronic diseases, such as diabetes mellitus type 1 and 2, attributing an inverse association between vitamin D status and prevalence of hyperglycemia. **Methods:** BIREME (Virtual Health Library), SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (National Library of Medicine and National Institutes of Health) were consulted to explore articles published between 2007 and 2018. **Results and discussion:** animals and humans suggest that vitamin D may be a potential modifier of these diseases, acting in the pathogenesis of the inflammatory process, in the control and prevention of both types of diabetes mellitus. Identification of 1,25 (OH) 2 D receptors and the expression of 1 α -hydroxylase in beta cells of the pancreas, immune cells, bone tissue, kidneys, parathyroid, among others, supports the role of vitamin D in pathogenesis of type 1 and 2 diabetes mellitus. **Objective:** This article aims to make an updated review of the influence of hypovitaminosis D on glycemic control. **Conclusion:** It is noteworthy that other studies are still needed to corroborate the evidence that vitamin D deficiency leads to glucose intolerance and predisposes to DM2 while restoring 25 (OH) D levels may reduce the risk of DM1.

Key words: vitamin D deficiency, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus.

SUMÁRIO

1 Introdução	1
2 Desenvolvimento	2
2.1 Metodologia	2
2.2 Resultados	3
2.3 Discussão dos dados	3
2.3.1 Aspectos metabólicos e fisiológicos da vitamina D	4
2.3.2 Vitamina D no Diabetes Mellitus tipo 1	7
2.3.3 Vitamina D no Diabetes Mellitus tipo 2	8
3 Conclusão	11
4 Referências bibliográficas	12

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um grave problema de saúde pública mundial, considerando o crescente número de pessoas acometidas e o enorme custo econômico. De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), até 2030 teremos 439 milhões de diabéticos e 550 milhões em risco da doença. A prevalência de diabetes tem-se elevado em todos os países, destacando-se naqueles em desenvolvimento. Esse aumento deve-se a maior longevidade das pessoas associada a um elevado consumo de gorduras saturadas, sedentarismo e, consequentemente, obesidade (MATTHEUS et al., 2013).

Segundo a Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018), o Estudo Multicêntrico revelou o Brasil ocupando a quarta posição em países com maior número de pessoas com diabetes entre 20 a 79 anos. Em 2015, estimou que existiriam 14,3 milhões de indivíduos, com diabetes, podendo alcançar 23,3 milhões em 2040. No ano de 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), contabilizou 6,2% da população brasileira na faixa etária de 18 anos ou mais com diagnóstico de diabetes, dentre esses 7% sendo mulheres e 5,4% homens.

Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo tenham níveis baixos de vitamina D, caracterizando uma “epidemia” de hipovitaminose D, com consequências importantes para a saúde pública (LICHENSTEIN et al., 2013). A prevalência desta deficiência tem sido relatada até em regiões ensolaradas, como por exemplo, no Brasil. Em Recife um estudo sobre a prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres menopausadas foi de 8% para valores menores que 15ng/mL e 43% para aqueles abaixo de 25ng/mL (MACHADO et al., 2014).

Os fatores de risco para a deficiência de vitamina D incluem pouca exposição solar, obesidade, tabagismo, idade avançada, pele negra, doenças do fígado ou rins, síndromes de má absorção e institucionalização (MOREIRA, 2017).

A maioria dos especialistas concorda que o nível de vitamina D deva ser mantido em uma faixa que não induza aumento dos níveis de paratormônio (PTH). Ainda não existe um consenso sobre a concentração sérica ideal de vitamina D (MARQUES et al., 2010).

A vitamina D e seus precursores são alvos de diferentes pesquisas nos últimos anos, evidenciando sua função, além do metabolismo do cálcio e da formação óssea. Estudos têm demonstrado a interação dessa vitamina em distúrbios associados ao sistema imunológico e ao metabolismo da glicose (LIMA et al., 2013).

A deficiência de vitamina D e o diabetes mellitus são altamente prevalentes em todas as raças, idades, regiões geográficas e situação socioeconômica e são enfermidades comuns na população (GRIZ et al., 2014).

Recentes pesquisas têm sugerido novas funções fisiológicas da vitamina D e sua carência podem estar relacionadas com mecanismos envolvidos na fisiopatologia de doenças crônicas, como câncer, doenças cardiovasculares e o diabetes mellitus. A deficiência desta vitamina reduz a síntese e liberação de insulina, pois age na função das células beta do pâncreas e na ação periférica desse hormônio, sugerindo sua participação na patogênese dessa doença crônica (LIMA et al., 2013).

As evidências relacionadas a estudos transversais e longitudinais sugerem uma forte participação da vitamina D na fisiopatologia do DM tipo 1 e 2. Atribui-se uma associação inversa entre o status dessa vitamina e a prevalência de hiperglicemia (MACHADO et al., 2014).

O presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão atualizada sobre a influência da hipovitaminose D sobre o controle glicêmico.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Metodologia

O presente estudo de revisão bibliográfica possui o propósito de fornecer fundamentação teórica ao trabalho, assim como o conhecimento atual referente ao tema.

Para realização deste estudo foram consultadas plataformas: BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (National Library of Medicine e do National Institutes of Health) explorando artigos publicados entre 2007 e 2018, buscando desta forma identificar o que os atuais estudos dizem sobre a temática.

Como estratégia de pesquisa foram empregados os mesmos descritores em todos os bancos de dados. Os descritores utilizados foram: deficiência de vitamina D, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2; Na língua inglesa: vitamin D deficiency, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus.

A busca baseia-se em relatos da deficiência de vitamina D na patologia Diabetes Melitus, propiciando informações pertinentes para o presente estudo.

2.2. Resultados

Inicialmente, um total de 30 artigos foram selecionados através do título, resumo e palavras-chaves para determinar a possível inclusão dos mesmos no estudo. Baseando-se na análise mais detalhada do resumo e frente a informações insuficientes, o texto era lido na íntegra. A partir daí, resultou em 23 artigos selecionados, os quais cumpriam os objetivos da pesquisa.

2.3. Discussão dos dados

O diabetes mellitus representa um grupo de doenças metabólicas, com diversas etiologias, caracterizado por hiperglicemia, que resulta de uma deficiente secreção de insulina pelas células beta do pâncreas, resistência periférica à ação da insulina ou ambas. Existem dois tipos gerais de diabetes, o DM tipo 2 que corresponde 85 a 90% dos casos e o DM tipo 1 que responde a 5 a 10%. O aumento crônico da glicemia no diabetes frequentemente está associado a dano, disfunção e insuficiência de vários órgãos, como rins, olhos, coração e vasos sanguíneos (MONTENEGRO JÚNIOR et al., 2013).

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018), o estudo Global Burden of Disease (GBD) mostra que o impacto do diabetes no sistema de saúde e sociedade será maior nos países em desenvolvimento.

A vitamina D é única entre as vitaminas, pois age como um hormônio e pode ser sintetizada na pele através da radiação ultravioleta na faixa de 290-315nm e provenientes dos alimentos (100 a 200UI por dia). As duas formas principais desta vitamina são a vitamina D2 (ou ergocalciferol) e vitamina D3 (ou colecalciferol). As condições ambientais, genéticas, nutricionais e hormonais influenciam os níveis plasmáticos de vitamina D (ALVES et al., 2013).

A vitamina D3 é um hormônio esteroide, cuja função principal está na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, através de sua interação com os rins, intestinos e as paratireoides (MARQUES et al., 2010). É o composto mais importante, sendo formado na pele, através da irradiação do 7-desidrocolesterol, pelos raios ultravioletas do sol. Portanto a exposição adequada ao sol evita a deficiência da vitamina D e os compostos suplementares se mostram bem eficientes (HALL; GUYTON, 2011).

Um número crescente de pesquisas nos últimos anos com a vitamina D e seus pró-hormônios, demonstrando além de sua função com o metabolismo do cálcio e formação óssea, sua interação com o sistema imunológico, o que não é uma surpresa, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D (do inglês vitamin D receptors ou VDR) em vários tecidos corporais como cérebro, coração, intestino, pele, mamas, gônadas, próstata e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides (MARQUES et al., 2010).

De acordo com Griz et al. (2014) a vitamina D está envolvida na patogênese do processo inflamatório, no controle e na prevenção dos dois tipos de diabetes mellitus (DM tipo 1 e 2). Pesquisas em animais e em humanos sugerem que a vitamina D pode ser um potencial modificador dessas doenças.

Existem vários mecanismos propostos para relacionar o papel da vitamina D com o desenvolvimento de DM. Alguns desses mecanismos incluem a expressão de receptores de vitamina D nas células beta do pâncreas; tais como o seu papel na manutenção normal da homeostase do cálcio, que desempenha um fator importante na secreção de insulina. A presença de VDR no músculo esquelético, melhora a utilização de glicose mediada pela insulina, após terapia com a vitamina D; do mesmo modo que as citocinas, como a interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa na resistência à insulina e na redução da regulação de citocinas pela vitamina D (KUMAR et al., 2017).

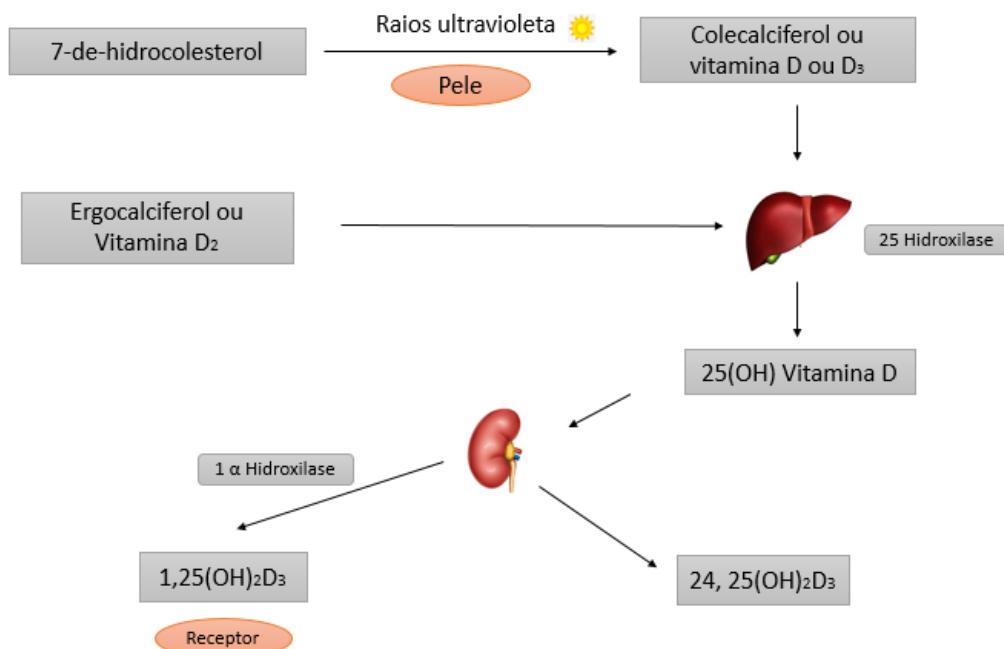
2.3.1 Aspectos metabólicos e fisiológicos da vitamina D

A síntese cutânea é a principal fonte de vitamina D, na maioria dos indivíduos, sendo o restante adquirido pela alimentação ou suplementação. Após, a vitamina D entra na circulação e é transportada para o fígado, unida à proteína ligante da vitamina

D, onde ocorre a primeira hidroxilação para a 25(OH)D, que será secretada no plasma. Para se tornar ativa, ela é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase (CYP27B1) nos rins, transformando-se em calcitriol (1,25 (OH)₂D₃), controlada principalmente pelo paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos (SCHUCH et al., 2009).

A descrição do processo de síntese, desde sua forma inativa até a ativa final, é demonstrada na Figura 1.

FIGURA 1- Processo de síntese da vitamina D



Fonte: Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D.

A forma ativa da vitamina D é um hormônio 1.000 vezes mais potente que seu precursor, o calcidiol e a enzima 1 α -hidroxilase é ativada pela ação do paratormônio, estrógenos, prolactina, hormônio do crescimento e AMPc nefrogênico (LIMA et al., 2013).

A produção local de 1,25(OH)₂D₃ pode ser responsável pelo controle de mais de 200 genes, que podem justificar muitos efeitos pleiotrópicos da vitamina D na saúde. A forma ativa interage com o VDR na maioria dos tecidos e células do organismo. No intestino delgado estimula a absorção intestinal do cálcio. Com a falta da vitamina D, apenas 10-15% do cálcio e cerca de 60% do fósforo da dieta são

absorvidos. Em quantidade suficiente a vitamina D aumenta a absorção do cálcio em 30-40% e a do fósforo em 80%. No osteoblasto, a 1,25(OH)2D3 interage com o VDR, estimulando os monócitos imaturos a transformarem-se osteoclastos maduros, que dissolvem a matriz e mobilizam cálcio e outros minerais do esqueleto. No rim, a forma ativa estimula a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular (ALVES et al., 2013).

A forma ativa da vitamina D ainda tem um amplo espectro de ações biológicas, incluindo a inibição da proliferação celular e a indução da diferenciação terminal, a estimulação da produção de insulina, a inibição da angiogênese e produção de renina. Além do mais, a 1,25 (OH)2D3 estimula a sua destruição através do aumento da 24-hidroxilase (CYP24R), que metaboliza a 25(OH)D e a 1,25(OH)2D3 em formas hidrossolúveis inativas (ALVES et al., 2013).

As funções biológicas da vitamina D são realizadas por meio da sua ligação ao seu receptor nuclear, que regulam a transcrição do DNA em RNA, semelhante aos receptores para esteroides, hormônios tireoidianos e retinóide. A concentração do VDR diminui com a idade, o que pode contribuir para a resistência da 1,25(OH)2D3 no idoso, comprometendo a absorção do cálcio (LIMA et al., 2013).

Conforme a região geográfica há variação nas concentrações séricas de vitamina D, sendo dependente da latitude, estação do ano e cultura dos povos à exposição ao sol. Algumas pessoas são mais propensas a hipovitaminose D na presença de fatores de risco, como reduzida exposição à luz Ultravioleta tipo B (UVB), doenças que alteram o metabolismo da 25(OH)D ou da 1,25(OH)2D3 ou a diminuição da capacidade de sintetizar a vitamina pela pele (LIMA et al., 2013).

A Sociedade de Endocrinologia Norte-Americana sugere como ponto de corte para níveis de 25-hidroxivitamina D no sangue, segundo a tabela 1:

TABELA 1: Níveis de 25-hidroxivitamina D no sangue.

Deficiência	$\leq 20 \text{ ng/mL}$
Insuficiência	$21\text{-}29 \text{ ng/mL}$
Ideal	$\geq 30 \text{ ng/mL}$

Fonte: LICHTENSTEIN et al., 2013.

Na dieta a vitamina D é encontrada em alimentos como sardinha, salmão, óleo de fígado de peixe, ovos e derivados do leite. A síntese pela pele apresenta uma significância maior que aquela relacionada à ingestão alimentar (LIMA et al., 2013).

2.3.2 Vitamina D no Diabetes Mellitus tipo 1

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é caracterizado por destruição das células beta do pâncreas, levando a deficiência absoluta de insulina, podendo ser autoimune ou mais raramente idiopática. A cetoacidose diabética é uma tendência e o tratamento com insulina é invariável. A DM1 autoimune é predominante em crianças e adolescentes, mas pode aparecer em qualquer idade, inclusive em octogenários (VILAR, 2013).

Suplementação dietética com vitamina D na infância tem mostrado, através de estudos epidemiológicos, a redução do risco de desenvolvimento da DM1. (MARQUES et al., 2010).

Daga et al. (2012) avaliaram que a deficiência de vitamina D é comum em todas as idades e suas baixas concentrações estão associadas à alta incidência de diabetes tipo 1. Foi realizado um estudo prospectivo controlado em um hospital de cuidados terciários no norte da Índia, com 72 pacientes com diabetes de início na juventude recém-diagnosticada (idade < 25 anos) e 41 controles saudáveis, pareados por sexo e idade. Parâmetros metabólicos, 25(OH)D, controle do diabetes foram avaliados. A deficiência de vitamina D foi identificada em 91,1% dos pacientes com diabetes e em 58,5% dos controles saudáveis. 60% dos pacientes com diabetes apresentaram deficiência de vitamina D grave, contra 8,3% dos controles. As concentrações de 25(OH)D se correlacionaram com os parâmetros clínicos e bioquímicos. Concluindo que pacientes com diabetes de início na juventude é comum à deficiência da vitamina D.

A fisiopatologia do DM1 envolve vários mecanismos efetores que levam à destruição celular, incluindo a presença de macrófagos e linfócitos CD8+, os quais através da IL-12 regulam a diferenciação de células Th1. Em modelos experimentais, com camundongos diabéticos não obesos (NOD mice), a falta da vitamina D adiantou o início do DM1. Utilizando esse mesmo modelo, a reposição precoce de 1,25(OH)2D3, antes da progressão do infiltrado mononuclear nas células do pâncreas,

diminuiu a insulinita autoimune e preveniu o desenvolvimento de diabetes (MARQUES et al., 2010).

Uma metanálise de 4 estudos com um total de 1.429 casos e 5.026 controles demonstrou que crianças que receberam suplementação de vitamina D tiveram uma redução de 29% de desenvolver diabetes tipo 1, em detrimento das que não receberam suplemento. Um estudo de coorte com 10.366 crianças, a reposição diária de 2000UI de vitamina D foi associada a uma queda de 78% no risco de desenvolver DM1, comparando com doses de reposição inferiores. Outros estudos mais recentes têm demonstrado um papel importante da vitamina D no desenvolvimento de obesidade, anomalias metabólicas e diabetes (ALVES et al., 2013).

Há relatos em estudos observacionais que uma menor concentração sérica de vitamina D na mãe durante a gravidez foi associada a um risco aumentado de diabetes tipo 1 na infância, sugerindo que a exposição in útero à 25(OH)D pode ser significante (MITRI, 2014). O risco de diabetes tipo 1 diminuiu em crianças em que a mãe tomou suplementação de vitamina D ou o óleo de fígado de bacalhau durante a gravidez ou a criança no primeiro ano de vida (NGUYEN et al., 2005).

Metanálise de Feng et al. (2015) abordou 23 estudos associando baixos níveis de vitamina D em pacientes com DM1 (3.494 adultos em 13 estudos e um total de 1.900 crianças e adolescentes em 10 estudos), concluindo que os níveis de vitamina D no sangue são mais baixos nos diabéticos tipo 1 do que naqueles do grupo controle, sendo mais evidente em crianças e adolescentes (redução de 5,69 ng/mL em relação ao grupo de controle) do que em adultos (redução de 2,61 ng/mL em relação ao grupo de controle). Portanto, os níveis de 25(OH)D foram significativamente bem menores nos pacientes diabéticos tipo 1 do que na população sem a doença analisada nestes estudos.

2.3.3 Vitamina D no Diabetes Mellitus tipo 2

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por mais de 90% dos casos de diabetes, surge habitualmente por volta dos 40 anos de idade e a maioria das pessoas são obesas. Pode acometer adultos jovens e até crianças e adolescentes. A resistência insulínica possui relação com a proporção da deficiência de insulina à predominância de um defeito secretório das células beta, associado a essa

resistência. A complicação mais clássica é a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica e implica alta mortalidade (VILAR, 2013).

A relação do cálcio sérico e do paratormônio é bem conhecida no desenvolvimento do DM2. Recentemente, estudos em humanos sugerem que a 25(OH)D pode atuar fortemente como agente modificador desta doença. Estudos clínicos e epidemiológicos confirmam essa hipótese, pois mostraram que as pessoas com baixa concentração sérica de vitamina D apresentam maior risco de desenvolver a doença (SCHUCH et al., 2009).

De acordo com Kumar et al. (2017) estudos desenvolvidos sugerem uma diminuição significativa nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) em pacientes com DM2 após a administração de vitamina D, o que indica o seu papel no controle glicêmico. Esses estudos também avaliaram melhora no controle glicêmico (diminuição da HbA1C) após administração de vitamina D com ou sem cálcio nos indivíduos com diabetes tipo 2.

O diabetes mellitus tipo 2 envolve alterações nas células beta pancreáticas e resistência periférica à ação da insulina. A 25(OH)D atua nestes mecanismos devido à presença de VDR nestas células e de proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D (DBP) no tecido do pâncreas. A vitamina D pode afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose diretamente pela ligação da 1,25(OH)2D3 ao VDR da célula beta. A ativação da vitamina D, alternativamente, pode ocorrer dentro das células beta pela enzima 1 α - hidroxilase, expressa nessas células. Há também o efeito indireto mediado pelo fluxo de cálcio intra e extracelular nas células beta (SCHUCH et al., 2009).

Pacientes com diabetes tipo 2 e níveis insuficientes de vitamina D tiveram melhora da função endotelial após administração de uma dose alta de vitamina D, segundo um estudo realizado durante o inverno. Tomado uma vez a cada poucas semanas, poderia fornecer uma nova maneira de redução de eventos cardiovasculares (SUGDEN et al., 2008).

Joergensen et al. (2010) estudaram a vitamina D como preditor das causas de morte cardiovascular e risco de progressão para micro ou macroalbuminúria em indivíduos diabéticos tipo 2 e avaliaram que a deficiência grave de vitamina D aumenta

o risco de todas as causas de mortalidade cardiovascular, não dependendo da excreção urinária de albumina e dos fatores de risco cardiovascular.

O Diabetes Prevention Program (DPP), incluiu um número maior de participantes com alto risco de desenvolver diabetes, no qual foi constatado que aqueles com níveis de vitamina D no tercil superior, considerando a concentração média de 30,1 ng / mL, apresentaram risco de 0,72 para o desenvolvimento de DM2, em relação ao tercil inferior. Já em estudos com pessoas euglicêmicas, a suplementação de vitamina D tem efeito neutro na síndrome metabólica ou surgimento de DM2. Nos pacientes pré-diabéticos a suplementação de vitamina D parece ser mais evidente, o DPP analisou a redução de 31 a 58% do risco de diabetes em indivíduos pré-diabéticos. Em análise post hoc de um estudo com suplementação de vitamina D na dose de 700UI/dia associada a carbonato de cálcio 500 mg impediram o aumento da resistência insulínica e da glicemia de jejum em apenas indivíduos de alto risco para diabetes. Sugerindo que a vitamina D pode beneficiar apenas o grupo de pré-diabéticos (MITRI, 2014).

Uma análise realizada por Holick, mostrou que uma combinação diária de ingestão de 1200 mg de cálcio e 800UI de vitamina D reduziram o risco de diabetes tipo 2 em 33% em comparação com uma ingestão diária de menos 600mg de cálcio e 400UI de vitamina D (HOLICK, 2007).

Estudos transversais como o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), e coortes chinesas e europeias mostram uma associação inversa entre as concentrações de vitamina D e a prevalência de DM2 em brancos não hispânicos, o que não ocorre nos afro-americanos. Entretanto, estudos prospectivos observa-se maior divergência. Segundo o Nurses` Health Study, mulheres que ingeriram mais de 800UI de vitamina D tiveram uma redução de 23% no risco de desenvolver diabetes tipo 2, em comparação com as que ingeriram menos de 200UI, evidência que não se tornou significativa após ajustes de fatores dietéticos (MITRI, 2014).

A suplementação de vitamina D melhora a glicemia e a secreção de insulina em pacientes com DM2 com hipovitaminose D, sugerindo assim um papel da vitamina D na patogênese do diabetes mellitus tipo 2. A presença de receptores de vitamina D e proteínas de ligação à vitamina D no tecido pancreático e certas variações alélicas nos genes dos VDR e DBP com tolerância à glicose e secreção de insulina reforçam

esta hipótese. O mecanismo de ação da vitamina D no DM2 é mediado não apenas pela regulação dos níveis plasmáticos de cálcio, que regulam a síntese e secreção de insulina, mas também através de uma ação direta sobre a função das células beta pancreáticas (PALOMER et al., 2008).

3.CONCLUSÃO

A deficiência de vitamina D e o diabetes mellitus são altamente prevalentes e comuns na população em geral, desencadeando estudos mais atuais sugerindo a associação da hipovitaminose D com o controle glicêmico. Portanto, se for comprovado o seu benefício na prevenção do diabetes, o fato terá um grande impacto na saúde pública, visto o seu baixo custo.

Há evidências de que a recomposição dos níveis de vitamina D pode reduzir o risco de *diabetes mellitus* tipo 1, enquanto a deficiência de vitamina D leva à intolerância à glicose e predispõe ao *diabetes mellitus* tipo 2.

Apesar dos grandes indícios demonstrados nos estudos observacionais, os estudos experimentais carecem de mais sinais para apoiar a hipótese, não permitindo conclusões definitivas, pelo fato de terem curta duração, número restrito de pacientes e divergências em relação ao nível ótimo de vitamina D e valores das doses de suplementação.

4. REFERÊNCIAS

1. ALVES, Márcia et al. Vitamina D–importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 8, n. 1, p. 32-39, 2013.
2. DAGA, Riyaz Ahmad et al. High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 7, p. 423-428, 2012.
3. DE OLIVEIRA, José Egídio Paulo et al. (Org.). **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: Clannad, 2017. 398 p.
4. DE OLIVEIRA, José Egídio Paulo; VENCIO, Sérgio (Org.). **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: GEN- Grupo Editorial Nacional, 2016. 337 p.
5. Feng R, Li Y, Li G, Li Z, Zhang Y, Li Q et al. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract**. 2015; 108(3): e71-5
6. GRIZ, Luiz Henrique Maciel et al. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 1, p. 1-8, 2014.
7. HALL, John E.; GUYTON, Arthur C. Paratormonio, calcitonina, metabolismo de cálcio e fosfato, vitamina D, ossos e dentes. In: HALL, John E.; GUYTON, Arthur C. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 79, p. 1005-1023.
8. HOLICK, Michael F. Vitamin D deficiency. **N Engl j Med**, v. 2007, n. 357, p. 266-281, 2007.
9. Joergensen, C.; Gall, M.A; Schmedes, A.; Tarnow, L.; Parving, H.H; Rossing, P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. **Diabetes Car**. 2010; 33: 2238-2243.

10. LICHTENSTEIN, Arnaldo et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 495-506, 2013.
11. LIMA, Eva de Vasconcelos et al. Influência da hipovitaminose D no diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Medicina**, v.70, n. 6, p.217-221, 2013.
12. MACHADO, Monique Resende Costa et al. Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo?. **Reprodução & ClimaTério**, v. 29, n. 2, p. 54-59, 2014.
13. MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2014.
14. MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.
15. MARTINI, Ligia Araujo; SCHUCH, Natielen Jacques; GARCIA, Vivian Cristina. Vitamina D e doenças endócrino-metabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 5, 2009.
16. MATTHEUS, David R. et al. Tratamento Farmacológico do Diabetes Tipo 2. In: VILAR, Lúcio. **Endocrinologia clínica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 51, p. 633-660.
17. MITRI, Joanna; PITTAS, Anastassios G. Vitamin D and diabetes. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 205-232, 2014.
18. MONTENEGRO JÚNIOR, Renan M. et al. Diabetes Mellitus- Classificação e Diagnóstico. In: VILAR, Lúcio. **Endocrinologia clínica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 50, p. 617-632.

19. MOREIRA, Juliano Soares Rabello. Associação entre níveis séricos de vitamina D, estilo de vida e pressão arterial em pacientes com diabetes melito tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. 2017.
20. NGUYEN, Lan Thi Hoang et al. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 21, n. 4, p. 338-346, 2005.
21. PALOMER, X. et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 10, n. 3, p. 185-197, 2008.
22. SUGDEN, J. A. et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. **Diabetic medicine**, v. 25, n. 3, p. 320-325, 2008.
23. SV, Akshay Kumar et al. Evaluation of vitamin D status and its correlation with glycated haemoglobin in type 2 diabetes mellitus. **Biomedical Research**, v. 28, n. 1, 2017.