



## BENEFICÊNCIA DA VITAMINA D COMO RECURSO ADJUNTIVO DA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Lucas Moraes da Silva<sup>1</sup>  
Larissa Ranny Santos Maha<sup>2</sup>  
Valquíria Alice Michalczechen Lacerda<sup>3</sup>

### Resumo

**Introdução:** A falta de vitamina D afeta cerca de 50% da população brasileira, estando associado ao pior controle glicêmico. **Objetivos:** Demonstrar a interferência da vitamina D no processo de desenvolvimento da Diabetes Mellitus. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa descritiva, utilizando como método a pesquisa bibliográfica em base de dados acadêmicos como: US National Library of Medicine e Google Acadêmico, Bases de Dados da Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS), base de dados PubMed, Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores: “Vitamina D”, “Diabetes Mellitus” e “Deficiência de Vitamina D”, no período de 2014 a 2021. **Resultados:** Os resultados apontam que a Diabetes mellitus vem sendo considerada na atualidade como um problema de saúde pública, tanto no Brasil como em diversas outras localidades do mundo e tem ocupado uma média de 35 a 40% das causas de morbidade, principalmente em países em desenvolvimento. **Conclusão:** Constatou-se então, que a deficiência de Vitamina D é encontrada de forma constante em pacientes com Diabetes mellitus e que essa relação é inversamente proporcional ao tempo e ao agravamento da doença. A suplementação com vitamina D é crucial para os diabéticos, e não só para eles, já que os estudos provaram que pessoas saudáveis também estavam com níveis baixos e que a prevalência de hipovitaminose D pode ocasionar, além das complicações diabéticas, outros riscos para o sistema imunológico e cardiovascular.

**Palavras-chave:** Vitamina D, Diabetes mellitus, deficiência de vitamina D.

<sup>1</sup> Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário do Desenvolvimento do Centro-Oeste- UNIDESC-Goiás. E-mail: lucas.morais@souunidesc.com.br

<sup>2</sup> Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário do Desenvolvimento do Centro-Oeste- UNIDESC-Goiás. E-mail: larissa.ranny@unidesc.edu.br

<sup>3</sup> Docente do curso de Fisioterapia, Nutrição, Educação Física e Farmácia. Docente é Licenciada e Bacharel em Ciências Biológicas, tem Mestrado e Doutorado em Biologia Molecular. E-mail: valquiria.lacerda@unidesc.edu.br



## **Abstract**

**Introduction:** The lack of vitamin D affects about 50% of the Brazilian population, being associated with worse glycemic control. **Objectives:** To demonstrate the interference of vitamin D in the development process of Diabetes Mellitus. **Methodology:** This is descriptive research, using as a method the bibliographic research in academic databases such as: US National Library of Medicine and Google Scholar, Databases of Latin American Literature in Health Sciences (LILACS), database PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO). The following descriptors were used: "Vitamin D", "Diabetes Mellitus" and "Vitamin D Deficiency", in the period from 2014 to 2021. **Results:** The results indicate that Diabetes mellitus is currently being considered a public health problem, both in Brazil and in several other locations around the world and has occupied an average of 35 to 40% of the causes of morbidity, mainly in developing countries. **Conclusion:** It was found, then, that Vitamin D deficiency is found constantly in patients with Diabetes mellitus and that this relationship is inversely proportional to the time and worsening of the disease. Vitamin D supplementation is crucial for diabetics, and not only for them, as studies have proven that healthy people also have low levels and that the prevalence of hypovitaminosis D can cause, in addition to diabetic complications, other risks to the system. immune and cardiovascular.

**Keywords:** Vitamin D, Diabetes mellitus, vitamin D deficiency.

## **Resumen**

**Introducción:** La falta de vitamina D afecta cerca del 50% de la población brasileña, siendo asociada con peor control glucémico. **Objetivos:** Demostrar la interferencia de la vitamina D en el proceso de desarrollo de la Diabetes Mellitus. **Metodología:** Se trata de una investigación descriptiva, utilizando como método la búsqueda bibliográfica en bases de datos académicas como: US National Library of Medicine y Google Scholar, Databases of Latin American Literature in Health Sciences (LILACS), base de datos PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO). Se utilizaron los siguientes descriptores: "Vitamina D", "Diabetes Mellitus" y "Deficiencia de Vitamina D", en el periodo de 2014 a 2021. **Resultados:** Los resultados indican que la Diabetes mellitus ha sido considerada en la actualidad como un problema de salud pública, tanto en Brasil y en varios otros lugares del mundo y ha ocupado un promedio de 35 a 40% de las causas de morbilidad, principalmente en los países en desarrollo. **Conclusión:** Se encontró, entonces, que la deficiencia de vitamina D se encuentra constantemente en pacientes con Diabetes mellitus y que esta relación es inversamente proporcional al tiempo y empeoramiento de la enfermedad. La suplementación con vitamina D es crucial para los diabéticos, y no solo para ellos, ya que estudios



*han demostrado que las personas sanas también tienen niveles bajos y que la prevalencia de hipovitaminosis D puede provocar, además de complicaciones diabéticas, otros riesgos para el sistema inmunológico y cardiovascular.*

**Palabras clave:** *vitamina D, diabetes mellitus, deficiencia de vitamina D.*

## **Introdução**

Conhecida como uma síndrome de etiologia múltipla, o Diabetes Mellitus (DM) é causado pela ausência de insulina ou por sua ineficiência. O metabolismo sofre pela hiperglicemia causada pelos distúrbios advindos dos carboidratos, proteínas e lipídeos.

A insulina tem como função o controle da quantidade de glicose no sangue no período pós-ingestão de alimentos. Trata-se de um hormônio que leva a informação de que a glicose deve ser absorvida pelas células. Caso isso não aconteça, a permanência de níveis elevados de glicose na corrente sanguínea pode ser altamente tóxica. Se não tratada, a glicose alta pode levar a complicações de longo prazo no coração, nas artérias, nos olhos, nos rins e nos nervos [1].

Tem maior recorrência nos casos com duração extensa ou dos casos em que há o devido controle [2]. O Diabetes Mellitus, é uma alteração metabólica causada pela glicosúria e hiperglicemia que causam um desequilíbrio na distribuição da glicose para o fígado e tecidos, como também na liberação dos hormônios pancreáticos, hipófise anterior e suprarrenal [3].

Há dois tipos de Diabetes Mellitus: o tipo 1 (DM1) e o tipo 2 (DM2). A Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é resultante de células pancreáticas beta destruídas com tendência à cetose. Tem associação específica com tipos de HLA (DR3 e DR4). Sua ocorrência tem predominância em crianças e jovens e acomete uma média de 10% dos diabéticos. Já a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) Caracteriza-se, basicamente, no desenvolvimento de um processo autoimune do organismo, que começa a atacar as células do pâncreas. O diabetes tipo 2 tem como causas principais o sedentarismo, sobrepeso, triglicérides elevados, hipertensão e a falta de prática de hábitos saudáveis. Está associada a 90-95% dos casos de DM, e sua causa principal é a resistência à insulina, ou seja, o pâncreas encontra-se em mau funcionamento ao secretar a insulina e a glicose hepática com defeito na produção. Há uma maior frequência em adultos, a partir dos 40 anos, mas pode ocorrer em qualquer idade, por fatores diversificados como obesidade, sedentarismo ou pelo próprio envelhecimento [4].

Diferente da diabetes tipo 1, a pessoa não nasce com a diabetes tipo 2, a doença evolui ao longo da vida, quando o corpo não aproveita adequadamente a insulina produzida. O que se sabe é que o desenvolvimento da doença é influenciado por um conjunto de fatores, como o sedentarismo, alimentação pouco saudável, acúmulo de gordura na região abdominal, colesterol alto, doenças renais



e crônicas, dentre outras, e por conta da presença de um conjunto desses fatores, o pâncreas diminui a produção de insulina, resultando em maiores níveis de glicose no sangue.

Existem variações no grau de desenvolvimento da doença e se a alteração for pequena, às vezes, apenas uma mudança de hábitos no estilo de vida pode resolver. Já em outros casos onde não se atinge o controle esperado apenas com os métodos não medicamentosos, o uso do medicamento é indispensável. Não há cura para a diabetes, mas muitos estudos ao longo dos anos têm mostrado diversas formas de controlar e evitar complicações futuras [5].

Há estudos de uma nova técnica em que se desenvolvem células que produzem insulina e que podem proteger da rejeição imunológica. As células betas têm a responsabilidade de equilibrar o nível de açúcar e expelir a insulina, mantendo assim, o nível estável. Sem elas há a dependência da injeção de insulina, que com esse novo estudo, pode mostrar que isso pode ser evitado, se for criado o transplante de ilhotas. Em fase experimental por causa dos problemas com a rejeição, mas uma esperança de algo novo que possa ajudar os pacientes. Na tentativa dos cientistas em resolver o problema da rejeição imunológica, concentraram-se em uma proteína de controle, PD-L1, que inibe a resposta imunológica do corpo. Na busca de superar algumas dessas dificuldades, uma equipe tentou encontrar outra fonte de ilhotas, fazendo com que as células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) produzissem os HILOs (organoides semelhantes a ilhotas humanas). No experimento os HILOs foram produzidos em ambiente 3D com aspecto idêntico ao pâncreas e potencializados com uma determinada "chave genética", através da produção de insulina esses HILOs foram capazes de fazer a regulação da glicose no sangue quando transplantados em camundongos diabéticos [6].

A Diabetes Mellitus vem sendo considerada na atualidade como um problema de saúde pública, tanto no Brasil como em diversas outras localidades do mundo. Diante do percentual de mortes por causas diversificadas, ela tem ocupado uma média de 35 a 40% das causas de morbidade, principalmente em países em desenvolvimento [7].

Hoje no Brasil, 13 milhões de brasileiros têm sintomas de diabetes. Em uma população com mais de 209 milhões de habitantes, ter um percentual maior que 6% de pessoas acometidas pela diabetes é preocupante; e mais preocupante ainda, é saber que a tendência é aumentar. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) indicou que até 2045, o aumento será de 62% de casos na América Latina, chegando a 42 milhões de pessoas sofrendo com a descoberta de estar acometido por essa patologia. No ranking de incidência de diabetes, o Brasil encontra-se em quinto lugar, possuindo cerca de 16,8 milhões de indivíduos diabéticos na faixa etária de 20 a 79 anos. De acordo com informações do Atlas do Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), existe uma conjectura de que a doença chegue em 2030 a 21,5 milhões no Brasil [8].



Ao longo dos anos, com muitos estudos feitos em busca de tratamento do Diabetes Mellitus, foi descoberta a importância que a vitamina D tem para as ações no metabolismo da glicose. Além dos fatores hereditários e ambientais, o maior vilão relacionado a essa doença é a obesidade. Um dos causadores ambientais que podem estar diretamente ligados ao aumento dos pacientes é a deficiência em vitamina D, já que essa é encontrada nos tecidos responsivos à insulina e nas células do pâncreas. Sua ação está ligada diretamente na redução da insulina, o que faz com que aumente a secreção que modula o processo imune e inflamatório [9].

A relação da deficiência de vitamina D nos pacientes com Diabetes Mellitus 2, passou a ser estudada de forma mais concreta depois de se falar muito no campo científico, sobre ser algo considerado como um problema de saúde pública. Quando os níveis de glicose aumentam, como após a alimentação, verifica-se o aumento da secreção de insulina. Entretanto, quando os níveis de glicose caem, entra em ação o glucagon, que garante a liberação da glicose que está armazenada no corpo. A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), mostra uma pré-disposição de intolerância à glicose e alterações na secreção de insulina. As vias metabólicas mais afetadas nesta patologia, embora variem de acordo com o tipo da diabetes, são as dos hidratos de carbono e as dos lipídios, especialmente porque ambas são essenciais para o fornecimento e armazenamento de energia. O metabolismo das proteínas é também alterado, no nível da síntese proteica, com alterações na transcrição genética de vários intervenientes nas vias metabólicas, e da produção de intermediários para o ciclo de Krebs e de proteínas intracelulares. Esse possível mecanismo ocorre em razão da presença do receptor de vitamina D em diversas células e tecidos, incluindo células- $\beta$  do pâncreas, no adipócito e no tecido muscular [10].

Estima-se que há cerca de 40 milhões de pré-diabéticos no Brasil, que poderão se tornar diabéticos nos próximos 5 anos [11]. Buscar soluções para que isso não aconteça, ou pelo menos que haja alguns recursos interventivos é imprescindível, justificando o objetivo geral deste estudo, que é analisar na literatura os benefícios do uso da vitamina D como recurso adjutório da Diabetes Mellitus tipo 2, assim como os objetivos específicos que são: avaliar estudos experimentais relacionados à melhora da produção de insulina por meio do uso da vitamina D; estimar os possíveis benefícios que a vitamina D pode trazer para o tratamento da Diabetes Mellitus 2 e considerar possíveis soluções medicamentosas do uso da vitamina D para melhorar o dia a dia dos diabéticos.

Esta é uma pesquisa de linha descritiva, pois objetiva estabelecer relações variáveis de conhecimento ao descrever a problematização. É também uma revisão bibliográfica, partindo do pressuposto de pesquisa sistematizada levantada em base de dados acadêmicos como: *US National Library of Medicine* e *Google Acadêmico*, Bases de Dados da Literatura Latino Americana em



Ciências da Saúde (LILACS), base de dados PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) com os seguintes descritores: “Vitamina D”, “Diabetes Mellitus” e “Deficiência de Vitamina D”, no período de 2014 a 2021.

## **Metodologia**

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, com a exposição de dados sobre os benefícios da vitamina D como recurso adjuntivo da Diabetes Mellitus tipo 2. De acordo com Gil [12], a pesquisa exploratória se desenvolve para aprimorar o conhecimento sobre determinado fato, analisando proposições e buscando conceitos. O modo de pesquisa é em forma catalográfica por grau de relevância, ordenada por proximidade de consonância em adequação à natureza da pesquisa qualitativa e com estudos em seleção cuidadosa e clara sobre a subjetividade de interpretação de cada autor.

Essa pesquisa tem uma linha descritiva, pois se objetiva a estabelecer relações variáveis de conhecimento ao descrever a problematização. É também uma revisão bibliográfica, partindo do pressuposto de pesquisa sistematizada levantada em base de dados acadêmicos, com o seguinte assunto: Vitamina D como adjuvante para o Diabetes Mellitus.

A base de dados para a realização do levantamento bibliográfico dar-se-á por meio da: US *National Library of Medicine* e Google Acadêmico, Bases de Dados da Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde (LILACS), base de dados PubMed, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) também, *American Diabetes Association* e *International Diabetes Federation*, Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Diabetes.

Houve outras bibliografias, utilizando-se de artigos, com método de inclusão pela relevância das informações para o tema e exclusão dos artigos que não somavam de forma efetiva a pesquisa, com os seguintes descritores, em idioma português e seus correspondentes em inglês: “Diabetes Mellitus”, “Deficiência de Vitamina D”, “problema de saúde pública”, “Tratamento para diabetes Mellitus tipo 2”.

Com base nos métodos de inclusão e exclusão foram feitas as análises qualitativas do material sumariamente levantado, direcionando aos estudos necessários para uma revisão integral, além de outras fontes de relevância entre o período de 2014 a 2021.

## **Referencial teórico**

A Diabetes Mellitus é uma doença causada por problemas na produção de insulina, o que acaba aumentando a glicose no sangue, levando à hiperglicemia. Entende-se por hiperglicemia as altas taxas de concentração de açúcar no sangue e que necessita de um melhor controle. Ao longo dos



anos o paciente hiperglicêmico crônico pode vir a apresentar lesões da microcirculação, trazendo prejuízos para o funcionamento de diversos órgãos, como, por exemplo, os rins, os olhos, os nervos e o coração. A insulina é um hormônio produzido no pâncreas pelas células beta e sua principal função é promover a melhor absorção no organismo facilitando o processo da atividade das células [13].

São consideradas pré-diabéticas as pessoas com alteração metabólica dos hidratos de carbono, deixando os níveis de glicose mais altos, mas não ao ponto de ser considerado diabetes. Essa fase é considerada como um alerta feito pelo corpo sobre a transição de uma fase saudável para o Diabetes Mellitus 2. O nível considerado normal é de 70 mg/dL a 100 mg/dL, portanto, uma pessoa em que a taxa esteja, ao medir em jejum, com nível glicêmico de 100 a 125, já é considerada como pré-diabética, e considerada diabética aquelas que atinjam acima de 126 mg/dL [14].

Há dois tipos mais comuns de Diabetes Mellitus, o tipo 1 que se caracteriza como uma doença autoimune em que o próprio organismo entra em um descontrole das células beta que prejudicam a produção de insulina, não a liberando adequadamente para o sangue, causando o excesso de glicose no sangue, acarretando problemas que precisarão de intervenção com medicamentos. A Diabetes Mellitus 1, normalmente está ligada à alimentação desregrada, falta de atividade física, sedentarismo e tem maior recorrência em crianças e adolescentes [15].

A sintomatologia característica é de um início relativamente rápido (alguns dias ou até poucos meses) de sintomas como: sede, diurese e fome excessiva, emagrecimento importante, cansaço e fraqueza. Quando não realizado o tratamento adequado pode ocorrer o agravamento dos sintomas, podendo ocasionar desidratação severa, sonolência, vômitos, dificuldades respiratórias e coma. O quadro mais grave da doença é como Cetoacidose Diabética e necessita de internação para tratamento [16].

Já a Diabetes Mellitus, tipo 2, se caracteriza pela baixa produção de insulina, por a produção não ser suficiente ou por haver resistência insulínica, dando início ao diabetes. Diabetes tipo 2 tem um quadro de desenvolvimento mais lento e os sintomas, às vezes, aparecem depois de muitos anos, quando a pessoa começa apresentar diversos sintomas, que nos casos mais graves e não tratados, pode até levar a um caso grave de desidratação, podendo ir a óbito. Está associado também a má alimentação e sedentarismo que acaba levando muitos à obesidade, mas diferente da diabetes tipo 1, e apesar de já ter aumentado os casos em pessoas mais jovens também, a diabetes tipo 2, atinge em maior parte adultos com mais de 50 anos. Isso tem sido resultado da vida sedentária vivida nos últimos anos por todas as faixas etárias [17].

## **Diagnóstico**



A diabetes pode ser diagnosticada por meio de exame de glicose em jejum, onde os níveis devem estar menores que 100mg/dL para não ser considerado pré-diabético e menor que 126 mg/dL, pois essa taxa, depois de confirmada em segundo exame, já é considerada presença de diabetes. Nesse caso é aconselhável o teste de intolerância oral à glicose (TOTG) [18].

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes – SDB, podem ser feitos testes rastreáveis ao método do DCCT, - A1C  $\geq 6,5\%$ ; Glicemia de jejum -  $\geq 126$ mg/dL, este jejum é definido como falta de ingestão calórica por 8 horas; Teste de tolerância à glicose, glicemia 2 horas com sobrecarga, com 75g de glicose anidra -  $\geq 200$  mg/dL, dissolvida em água, ingerida por indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL; e nos pacientes com sintomas de hiperglicemia é feito o teste glicemia ao acaso -  $\geq 200$  mg/dL [14].

## Tratamento

Mundialmente há uma recomendação para iniciar o tratamento de quem foi diagnosticado com Diabetes Mellitus 2. Inicialmente é feito com a iniciação da mudança dos hábitos de vida do indivíduo, associado a tratamentos medicamentosos como metformina ou em casos diversificados [19].

Os tratamentos podem variar conforme cada situação, e possíveis efeitos causados pelos medicamentos podem ser encontrados no quadro 1.

**Quadro 1** - Fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico.

CLASSE	DROGAS	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITO	DESvantAGEM	CONtraindicação
Sulfonilureias	Clorpropamida	↑ secreção de insulina	↓ 60-70 da glicemia de jejum	Hipoglicemia Ganho ponderal	Gravidez, insuficiência renal ou hepática
	Gliclazida				
	Glibenclamida				
Biguanidas	Metformina	↑ efeito periférico da insulina	↓ 60-70 da glicemia de jejum	Desconforto abdominal, diarreia, náuseas, deficiência de B12	Gravidez, insuficiência renal/ hepática/ cardíaca/ pulmonar
		(↑ ação hepática)	↓ 1,5 a 2 HbA1c		
Inibidores da $\alpha$ -glicosidade	Acarbose	↓ absorção de carboidratos	↓ 20-30 da glicemia de jejum	Meteorismo, flatulência, diarreia	Gravidez





			↓ 0,5 a 0,8 HbA1c		
Metiglinidas	Repaglinida Nateglinida	↑ secreção de insulina	↓ 20-30 da glicemia de jejum ↓ 1 a 1,5 HbA1c	Hipoglicemia Ganho ponderal	Gravidez
Glitazonas	Pioglitazona	↑ efeito periférico da insulina (↑ ação muscular)	↓ 35-40 da glicemia de jejum ↓ 0,5 a 1,4 HbA1c	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, IC e fraturas	Gravidez, IC classe III e IV, insuficiência hepática
Agonistas do GLP-1	Exenatida Liraglutida	↑ do nível sérico de GLP-	↓ 30-45 da glicemia de jejum ↓ 0,5 a 1,0 HbA1c	Hipoglicemia, náuseas, vômitos e diarreia	Hipersensibilidade aos componentes
Inibidores da DPP-4	Sitagliptina Vildagliptina	↑ do nível sérico de GLP-	↓ 20-30 da glicemia de jejum ↓ 0,6 a 0,8 HbA1c	Angioedema e urticária	Hipersensibilidade aos componentes
Inibidores do SGLT-2	Dapagliflozina Empagliflozina	Inibem a reabsorção tubular renal da glicose	↓ 30-40 da glicemia de jejum ↓ 0,5 a 1,0 HbA1c	Infecção geniturinária, poliúria	Disfunção renal

Fonte: SANARMED [20]

Em escala preventiva do diabetes, a opção é ter hábitos mais saudáveis, praticar atividade física pelo menos 3 vezes por semana. Esse binômio tanto pode prevenir a Diabetes mellitus, como também, fazer com que os outros componentes da síndrome metabólica melhorem [21].

Além dessas mudanças de hábito, há também o uso de medicamentos orais, recomendados pelas diretrizes de sociedades e associações médicas, utilizada em todo o mundo, que é a metformina. Há



os cuidados propostos a uma porcentagem pequena de intolerantes a metformina (20%), por isso é importante à observação pós-intervenção terapêutica (90 dias), em que não estando os níveis em jejum até 130 mg/dL, e duas horas após alimentação até 180 mg/dL, deverão adicionar outro medicamento oral ou injetável [22].

Há também o uso de sulfonilureias, como a glibenclamida e a gliclazida MR60 mg, além de insulinas intermediárias (NPH), regular e a insulina de ação rápida (asparte) que são disponibilizadas pelo SUS. As insulinas análogas de ação prolongada ainda não são dispensadas pelo Ministério da Saúde. Outros medicamentos mais modernos já estão liberados para uso como inibidores da DDP4 (dipeptilpeptidase), para pessoas mais idosas que não podem ter uma redução rigorosa da glicose, também outros medicamentos com proteção cardiorrenal, que não oferecem efeitos colaterais como os iSGLT2 (inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2), os quais se destacam a empagliflozina, dapagliflozina e a canagliflozina, esta última bem menos utilizada no Brasil por ter mais efeitos adversos, inclusive com amputações e fraturas de ossos [23].

Apesar de haver medicamentos modernos sendo desenvolvidos é preciso ter uma atenção maior às complicações, pois há muitas pessoas que não controlam o diabetes e adquirem o legado metabólico para diabetes tipo 2 e a memória metabólica para do diabetes tipo 1, fazendo com que no futuro a doença possa ficar grave como no caso da retinopatia diabética, podendo perder precocemente a visão; edema macular nos rins, o que pode levar até à necessidade de transplante. Outras complicações são a neuropatia autonômica, que pode causar infarto, arritmias e morte súbita, também complicações macrovasculares onde há os infartos do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca, AVC (derrame) ou a morte por todas essas doenças em conjunto. Nesses casos o índice de morte dos pacientes com diabetes é de 80% [24].

## **Histórico**

A Diabetes é uma doença que teve sua origem em meados de 1425, tendo como base científica o açúcar acima dos padrões aceitáveis no sangue e na urina. Foi acrescentado depois o termo “mellitus” por consequência do gosto doce da urina, observado pelos cientistas chineses, egípcios, indianos e persas [25].

O caminho para o tratamento do diabetes mellitus foi longo, passando pela era medieval, onde saber que estava com essa doença era como ouvir uma sentença de morte. Na Índia, testavam os pacientes observando se a urina exposta às formigas podia atraí-las. Os persas descobriram que o apetite dos diabéticos era incomum e que tinham a função sexual afetada também pela doença, assim como descobriram a gangrena advinda dela [26].



Em 1889, Joseph Von Mering e Oskar Minkowski descobriram que o pâncreas tinha importância crucial ao fazer testes em cães. Ao remover o pâncreas dos animais, todos os sintomas do diabetes apareceram, levando-os ao óbito rapidamente. Frederick Allen buscou outra forma de tratar o diabetes, em 1919, experimentando uma terapia com dieta restritiva, na tentativa de pelo menos controlar os sintomas [27].

Em 1921 houve então a descoberta da insulina, sendo testada em cachorros e depois partiram do princípio com refinamento de insulina da hormona do pâncreas das vacas, obtendo resultados promissores e chegando a um tratamento eficaz para o diabetes em 1922. Leonard Thompson foi o primeiro humano a ser testado com injeção de insulina no tratamento do diabetes, vivendo 13 anos fazendo tratamento e morreu de pneumonia aos 27 anos [28].

Os estudos continuaram ao longo dos anos e depois de muitas pesquisas chegou-se a uma melhor definição do diabetes mellitus como sendo uma alteração metabólica causada pela glicosúria e hiperglicemia que causam um desequilíbrio na distribuição da glicose para o fígado e tecidos, como também na liberação dos hormônios pancreáticos, hipófise anterior e suprarrenal [29].

Na contemporaneidade, têm sido feitas muitas pesquisas relacionadas à prevenção e tratamento da Diabetes Mellitus e evidências recentes demonstram que a insuficiência da vitamina D pode estar relacionada ao desenvolvimento da doença, da obesidade e da hipertensão. Com isso, há uma indicação de fazer suplementação com a vitamina D, também conhecida como calciferol, por ser um nutriente que auxilia os músculos e ossos e que pode ser produzido pelo corpo já que se trata de um pré-hormônio. A suplementação dessa vitamina pode ajudar no controle dos níveis glicêmicos no sangue e, conseqüentemente, na prevenção do diabetes que também é conhecida por promover de forma mais eficaz a absorção de cálcio [30].

Sempre houve uma relação do metabolismo ósseo com a vitamina D e na atualidade a deficiência dessa vitamina tem sido associada a problemas com a insulina, o que levou a vinculação ao diabetes mellitus, que é uma doença causada pela resistência da insulina ou por problemas na produção da mesma. A vitamina D é um pré-hormônio que pode ser obtida de fontes alimentares ou de síntese cutânea endógena. Comprimentos de onda de luz UVB entre 280 e 315 nm é necessária para converter de 7-desidrocolesterol em pré vitamina D3 que na pele é convertida em vitamina D3 [31].

## **Vitamina D**

A insuficiência ou deficiência da vitamina D tem se tornado um fenômeno mundial o que tem provocado em muitos estudiosos a necessidade de buscar respostas sobre esse problema. O National



Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), foi o pioneiro nessa pesquisa onde foi mostrado em um estudo populacional feito em 1994, que houve um aumento muito grande de pacientes com deficiência em vitamina D (níveis  $< -30\text{ng/ml}$ ). O estudo foi feito em 6.228 pessoas (2.766 brancos não hispânicos, 1.736 negros não hispânicos e 1.726 mexicano-americanos), com idade  $\geq 20$  anos, mensuração de glicemia de jejum e/ou duas horas após sobrecarga de glicose e medições de insulina. Os resultados mostraram uma associação inversa entre status de vitamina D e o diabetes, possivelmente envolvendo resistência em brancos não hispânicos e mexicano-americanos, mas não em negros não hispânicos [32].

Há uma linha de pensamento comum entre os pesquisadores de que esse aumento de pacientes com o diagnóstico de diabetes mellitus tem alguns agravantes como crescimento populacional, uma vida sedentária e fatores de risco como obesidade. Após o reconhecimento da presença de receptor de vitamina D e da enzima CYP27B1, uma proteína mitocondrial que promove hidroxilação no carbono 1 da 25(OH)D, formando a 1- $\alpha$ ,25-diidroxi-vitamina D [1,25(OH) $_2$ D ou calcitriol], que é a molécula metabolicamente ativa, e que está presente em mais de 40 tipos de células humanas, dentre elas as células beta pancreáticas, houve a menção de que a vitamina D tivesse papel peculiar na regulação de numerosos processos metabólicos, tais como obesidade, intolerância à glicose, DM2, hipertensão arterial e dislipidemia aterogênica [33].

Nos testes em animais, a secreção insulínica do pâncreas teve seu nível inibido, como resultado da deficiência de vitamina D e nos testes em humanos, observou-se que havia uma intolerância à glicose e originando assim, a diabetes mellitus 2. A vitamina D pode aumentar a produção insulínica de várias maneiras em nível periférico; pela ativação da transcrição de fatores importantes na homeostase glicêmica; aumentando a expressão de receptores, como também, indiretamente pela regulação do cálcio via intracelular direcionado pela insulina [34].

Em um estudo que durou 6 meses e que envolvia pacientes com pré-diabetes e tinham deficiência de vitamina D ( $< 20\text{ ng/mL}$ ), mostrou evidências que após a suplementação, houve uma diminuição de (3%), sutil, se vista de maneira geral, mas muito significativa se baseada no resultado entre os pacientes que ingeriram placebo (28%). A redução teve maior expressão por reduzir os índices HOMA-IR (homeostasis model assessment-estimated insulin resistance) no grupo tratado e uma 25(OH)D final média de 36 ng/mL versus 16 ng/mL no grupo placebo, o que confirmou que, na presença de deficiência de 25(OH)D, a suplementação para um alvo  $> 30\text{ ng/mL}$  foi eficaz na prevenção de progressão do pré-diabetes a diabetes [35].

Na contemporaneidade, não faltam pesquisas sobre a importância da vitamina D no organismo para diminuir os riscos ou até mesmo evitar uma doença mais grave. A falta de vitamina D pode



acarretar muitos problemas, dentre eles estão a falta dos nutrientes para a fixação do cálcio nos ossos, hipertensão, diabetes, infecções e alguns tipos de câncer. Um erro que fez com que o Brasil demorasse a discutir esse tema foi o fato de ser um país tropical com luz solar abundante e fonte natural de vitamina D [36].

Mas essa teoria caiu em descrédito ao ser vista a elevação dos números entre brasileiros. A Universidade de São Paulo (USP) testou 603 funcionários em dois períodos distintos, sendo no fim do inverno e no fim do verão, que mostraram deficiências da vitamina D. Outra pesquisa, feita pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), surpreendeu alguns pesquisadores ao testar o déficit em adolescentes do interior de São Paulo. Foram testados 136 jovens e desses, 62% apresentavam índice insuficiente de vitamina D. Fica claro que há um problema em relação à vitamina D, pois ela tem o processo natural vindo do sol, onde nem todos recebem os raios solares no período em que são recebidos os raios UVB, ou por não terem acesso por algum motivo, ou por medo de terem agruras com a exposição ao sol. O óbice é achar que isso não trará problemas à saúde e não fazer a reposição de alguma forma, por exemplo, com o consumo de alimentos com mais vitamina D como salmão, sardinha, atum, gema de ovo, ostra, leite integral, sabendo que isso pode não ser o suficiente e que poderão ter problemas de saúde com a deficiência dessa vitamina [37].

É preciso observar os níveis de deficiência da vitamina D em crianças e adultos considerados de risco, pois há como fazer a prevenção ou uns tratamentos adequados, se detectado precocemente objetivando um alvo acima de 30 ng/mL, preferencialmente, para os níveis séricos de vitamina D nessas populações e prevenção quanto à evolução para a diabetes mellitus 2 no futuro [38]

Fica constatado então, que a deficiência de Vitamina D é encontrada de forma constante em pacientes com Diabetes Mellitus e que essa relação é inversamente proporcional ao tempo e ao agravamento da doença. A suplementação com vitamina D é crucial para os diabéticos, e não só para eles, já que os estudos provaram que pessoas saudáveis também estavam com níveis baixos e que a prevalência de hipovitaminose D pode ocasionar, além das complicações diabéticas, outros riscos para o sistema imunológico e cardiovascular [39].

Dos diversos arquivos pesquisados referentes ao tema proposto, foram direcionados 15 artigos como fonte principal de pesquisa, descrevendo a importância da vitamina D como adjuvante no tratamento do Diabetes Mellitus, sua origem, as estatísticas para os próximos anos, assim como prevenção, diagnóstico e tratamento. Para fazer uma exposição mais direcionada do estudo, segue a tabela abaixo contendo o título do artigo, autor e ano de publicação, além de um resumo de cada temática. (Tabela 1).

**Tabela 1** - Relação dos artigos encontrados sobre a importância da vitamina D como adjuvante no



## tratamento do Diabetes Mellitus

TÍTULO	AUTOR/ANO	DEFINIÇÃO
01	FEDERAÇÃO INTERNACIONAL, 2015.	É uma doença causada por problemas na produção de insulina, o que acaba aumentando a glicose no sangue, levando à hiperglicemia
02 Pré-diabético	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018.	São consideradas pré-diabéticas as pessoas que têm alteração metabólica dos hidratos de carbono, deixando os níveis de glicose mais altos, mas não ao ponto de ser considerado diabetes.
03 Diabetes Mellitus tipo 1	MARTINEZ-PIZARRO, 2020	Normalmente está ligada a alimentação desregrada, falta de atividade física, sedentarismo e tem maior recorrência em crianças e adolescentes.
04 Diabetes Mellitus tipo 2	PERCEGONI, 2014	Está associado também a má alimentação e sedentarismo que acaba levando muitos à obesidade, mas diferente da diabetes tipo 1, e apesar de já ter aumentado os casos em pessoas mais jovens também, a diabetes tipo 2 atinge em maior parte adultos com mais de 50 anos.
05 Sintomas da Diabetes Mellitus	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019.	Sede, diurese e fome excessiva, emagrecimento importante, cansaço e fraqueza e se o tratamento não for realizado rapidamente, os sintomas podem evoluir para desidratação severa, sonolência, vômitos, dificuldades respiratórias e coma.
06 Testes rastreáveis ao método do DCCT	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018.	A1C $\geq 6,5\%$ ; Glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ , este jejum é definido como falta de ingestão calórica por 8 horas; Teste de tolerância à glicose, glicemia 2 horas com sobrecarga, com 75g de glicose anidra $\geq 200\text{ mg/dL}$ , dissolvida em água, ingerida por indivíduos com glicemia de jejum entre $100\text{ mg/dL}$ e $125\text{ mg/dL}$ ; e nos pacientes com sintomas de hiperglicemia é feito o teste glicemia ao acaso $\geq 200\text{ mg/dL}$ .
07 TOTG	NASCIMENTO, 2016.	Teste de intolerância oral à glicose.
08 Formas de prevenção e tratamento da Diabetes Mellitus.	AI-HAZMI, 2019.	Mudanças de hábito, também o uso de medicamentos orais, recomendados pelas diretrizes de sociedades e associações médicas, utilizada em todo o mundo, que



			<p>é a metformina. Há os cuidados propostos a uma porcentagem pequena de intolerantes a metformina (20%), por isso é importante a observação pós-intervenção terapêutica (90 dias), em que não estando os níveis em jejum até 130 mg/dL, e duas horas após alimentação até 180 mg/dL, deverão adicionar outro medicamento oral ou injetável.</p>
09	Outras formas de tratamento da Diabetes Mellitus.	JOHNS, 2018.	<p>O uso de sulfonilureias, como a glibenclamida e a gliclazida MR60 mg, insulinas intermediárias(NPH), regular e a insulina de ação rápida (asparte), inibidores da DDP4 (dipeptilpeptidase), iSGLT2 (inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2).</p>
10	Origem da Diabetes Mellitus	MANDAL, 2016.	<p>É uma doença que teve sua origem em meados de 1425, tendo como base científica o açúcar acima dos padrões aceitáveis no sangue e na urina. Foi acrescentado depois o termo “mellitus” por consequência do gosto doce da urina, observado pelos cientistas chineses, egípcios, indianos e persas.</p>
11	Descoberta da insulina	ALCUBLERRE N, et al, 2015.	<p>Em 1921 houve a descoberta da insulina, testada em cachorros e depois da insulina de hormona do pâncreas das vacas, chegando a um tratamento eficaz para o diabetes em 1922.</p>
12	Diabetes Mellitus e Vitamina D	AL-DAGHRI, 2014.	<p>Na contemporaneidade, têm sido feitas muitas pesquisas relacionadas à prevenção e tratamento da Diabetes Mellitus e evidências recentes demonstram que a insuficiência da vitamina D pode estar relacionada ao desenvolvimento da doença, da obesidade e da hipertensão. Com isso, há uma indicação de fazer suplementação com a vitamina D, também conhecida como calciferol, por ser um nutriente que auxilia os músculos e ossos e que pode ser produzido pelo corpo já que se trata de um pré-hormônio.</p>
13	Vitamina D	MALIK, 2016.	<p>A vitamina D é um pré-hormônio que pode ser obtido de fontes alimentares ou de síntese cutânea endógena. Comprimentos de onda de luz UVB entre 280 e 315 nm é necessária para converter de 7-desidrocolesterol em pré vitamina</p>



D3 que na pele é convertida em vitamina D3.

14 Relação da vitamina D com o Diabetes Mellitus.

ZHANG Y, 2018.

A deficiência de vitamina D é encontrada de forma constante em pacientes com Diabetes Mellitus e que essa relação é inversamente proporcional ao tempo e ao agravamento da doença. A suplementação com vitamina D é crucial para os diabéticos, e não só para eles, já que os estudos provaram que pessoas saudáveis também estavam com níveis baixos e que a prevalência de hipovitaminose D pode ocasionar, além das complicações diabéticas, outros riscos para o sistema imunológico e cardiovascular.

15 Diabetes Mellitus como problema de saúde pública.

OLIVEIRA, 2019.

A relação da deficiência de vitamina D nos pacientes com diabetes mellitus 2 passou a ser estudada de forma mais concreta depois de se falar muito no campo científico, sobre ser algo considerado como um problema de saúde pública. A diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mostra uma pré-disposição de intolerância à glicose e alterações na secreção de insulina. Esse possível mecanismo ocorre em razão da presença do receptor de vitamina D em diversas células e tecidos, incluindo células- $\beta$  do pâncreas, no adipócito e no tecido muscular.

16 Situação atual do Diabetes Mellitus no Brasil.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2016.

Hoje no Brasil, há 13 milhões de brasileiros com sintomas de diabetes. Em uma população com mais de 209 milhões de habitantes, ter um percentual maior que 6% de pessoas acometidas pela diabetes é preocupante; e mais preocupante ainda, é saber que a tendência é aumentar. A Federação Internacional de Diabetes (IDF) indicou que até 2045, o aumento será de 62% de casos na América Latina, chegando a 42 milhões de pessoas sofrendo com a descoberta de estar acometido por essa patologia.

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

É importante frisar que a principal fonte de produção da vitamina se dá por meio da exposição solar, pois os raios ultravioletas do tipo B (UVB) são capazes de ativar a síntese desta substância.





Também alguns alimentos, especialmente peixes gordos, são fontes de vitamina D, mas é o sol o responsável por 80 a 90% da vitamina que o corpo recebe. Diante dos resultados das pesquisas feitas, mostrando que tanto a deficiência de vitamina D, quanto o Diabetes Mellitus tipo 2 tem trazido preocupações pelo aumento de casos, chegando a ser considerado como problema de saúde pública e ficando evidente a relação dos portadores de diabetes com a deficiência de vitamina D, passa a ser considerada efetivamente, a suplementação como tratamento na prevenção.

A pesquisa tem como referência autores que estudaram o tema, fazendo comparativos dos dados levantados. Segundo Pittas [40], os níveis de concentração de 25(OH)D no sangue e a predisposição ao desenvolvimento do DM2 estão associados.

Um estudo feito com um grupo de pessoas mostrou que não havia relação entre a dosagem de vitamina D, glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada, mas mesmo assim, haveria recomendação de suplementação, já que mais de 70% dos pesquisados, tinham deficiência de vitamina D [41].

Segundo Costa [21], uma forma de diminuir a morte das células e ter a excreção da insulina com produção eficiente é estar com o nível de vitamina D em pleno funcionamento nas células beta do pâncreas, e além de melhorar o funcionamento das células, pode capturar a glicose necessária para a resistência insulínica no músculo esquelético.

Alam [42] fala sobre estudos feitos no Reino Unido, em que a deficiência de vitamina D atinge na atualidade, mais de um bilhão de pessoas e essa deficiência de vitamina D (25 – hidroxivitamina D) apresenta-se <10 ng/mL em 32% dos pacientes.

O estudo realizado por Erkus [43], mostrou que pacientes com diabetes tipo 2, quando feita a suplementação de vitamina D, passaram a aumentar a produção da secreção de insulina, melhorando o quadro do paciente, comprovando assim, a possibilidade de tratamento com suplementação de vitamina D.

## **Conclusão**

A conclusão que se pode obter no conteúdo exposto é que a vitamina D como adjuntivo no tratamento da Diabetes Mellitus tem obtido bons resultados e embora tenha controvérsias sobre a eficácia, fica evidente que além de metabolizar o cálcio e melhorar o sistema imune, a relação da vitamina D com os fluidos de insulina mostram uma interação positiva. Ao ser verificado o nível sérico de diversos pacientes, constatou-se que esse nível era muito abaixo do esperado nos pacientes com Diabetes Mellitus e que a suplementação poderia ser indicada para tratar pacientes acometidos pela doença. Destarte, fica evidente a importância de estudos mais aprofundados a respeito da suplementação de vitamina D como forma de tratar a resistência à insulina e concomitantemente para prevenir e tratar a diabetes.



## Referências

- [1] Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Cuidados obstétricos em diabetes mellitus gestacional no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Diabetes. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- [2] Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2013: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- [3] Rafaelli RA, Nomura PR, Figueira FD, Santos ICPFA, Silva LFRS, Venturini D. Influência da vitamina D nas doenças endocrinometabólicas. **Semina: Ci. Biol. Saúde**, 2015; 36(1):333-348.
- [4] Comissão nacional sobre determinantes sociais da saúde. As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil. Rio de Janeiro: **Fiocruz**, 2018.
- [5] Martinez LC, Sherling, D, Holley A. O Rastreo e Prevenção da Diabetes Mellitus. Atenção primária: **Clínicas em prática de escritório**; 2018.
- [6] Yoshihara E, O'Connor C, Gasser E, Wei Z, Oh TG, Tseng TW et al. Immune-evasive human islet-like organoids ameliorate diabetes. **Nature** 2020; 586:606–611.
- [7] Machado MRC, Costa MR, Gomes Júnior SC, Marinheiro LPF. Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo? **Reprod. Clim**, 2014; 29(2):54-59
- [8] Federação Internacional de Diabetes. **IDF Diabetes Atlas**, 7th edition; 2016.
- [9] Qbal K, et al. Association of vitamin D deficiency with poor glycaemic control in diabetic patients. **J. Pak. Med. Assoc**, 2016; 66(12):1562-1565.
- [10] Oliveira VB. Como a Vitamina D age em nosso organismo? Unidos pela Vida – **Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística**; 2019.
- [11] Cohen R, Pechy F, Petry T, Correa JL, Caravatto PP, Tzanno-Martins C. Cirurgia bariátrica e metabólica e complicações microvasculares do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **J. Bras. Nefrol**. 2015; 37(3):399-409.
- [12] Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 3. ed. São Paulo: **Atlas**; 1994.
- [13] Federação Internacional de Diabetes. Atlas IDF. 7a ed. Bruxelas, Bélgica: **Federação Internacional de Diabetes**; 2015.
- [14] American Diabetes Association. Classificação e diagnóstico de diabetes: padrões de cuidados médicos em diabetes-2018. **Cuidados com a diabetes**. 2018. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/imagens/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
- [15] Martínez-pizarro S. Vitamina D no diabetes mellitus tipo 2. **Geriatr Gerontol Aging**.2020; 14 (3):220-221.



- [16] Brasil. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Brasília: **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2019.
- [17] Percegoni N, Castro JMA. Vitamina D, sobrepeso e obesidade – Uma revisão. **HU Revista**, Juiz de Fora, 2014; 40(3-4):209-219.
- [18] Nascimento OJM, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Diabetic neuropathy. **Rev. Dor**, 2016; 17:46-51.
- [19] Brandão D. Perfil da Aptidão Física de Crianças Participantes do Programa de Ginástica Artística no CECOPAM. 2013. 47 fls. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Educação Física, Licenciatura)–Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre; 2013.
- [20] Sanarmed. Diabetes mellitus: fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e mais! 2022. Available from: <https://www.sanarmed.com/diabetes-mellitus-tipos-diagnostico-e-tratamento>
- [21] Costa NMB, Rosa COB. Alimentos Funcionais: componentes bioativos e efeitos fisiológicos. 2. ed. Rio de Janeiro: **Rubio**; 2016.
- [22] Al-hazmi AS. Association of Vitamin D deficiency and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus Saudi patients. **African health sciences**, 2019; 19(4):2812–2818.
- [23] Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Diabetes Mellitus: Mecanismos, Tratamento e Complicações. **Trends in Endocrinology & Metabolism**; 2018.
- [24] Abrahão MM, Vilar MMC, Junior JJN. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. **Rev. Bras. de Oftal.**, 2018; 75(6):443-446, 2018.
- [25] Mandal, A. Reviewed by **April Cashin-Garbutt**, MA (Editor) March 25; 2016.
- [26] Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. **Hormones**, 2014; 13(2):163-81.
- [27] Kowaltowski A. Como a ciência descobriu a insulina. 2021. Available from: <https://revistaquestaodeciencia.com.br/artigo/2019/04/21>.
- [28] Alcublerre N, Valls J, Rubinat E, Cao G, Esquerda A, Traveset A, et al. Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. **J. Diab. Res**, 2015; 374178:1-7.
- [29] Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016/Sociedade Brasileira de Diabetes;– Rio de Janeiro: **AC Farmacêutica**, 2016. Available from: <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>.
- [30] Al-daghri NM, Guerini FR, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Obesity and Inflammosome Activity. **PLoS ONE**. 2014; 9(7).
- [31] Malik RA. Vitamin D and Diabetic Complications: True or False Prophet? *Ther.* Março de 2016; 7(1):11– 26.



- [32] Bandeira F, Bandeira C, Freese E. Occult vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women in Recife, **Brazil. J Bone Miner Res.** 2003;18(Supl 2):S407- 9.
- [33] Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **Am J Clin Nutr**, 2008; 88:491S-499S.
- [34] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, 2017; 18(2):153– 165.
- [35] Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. **Diabetes Res Clin Pract** , 2019;148:1–9.
- [36] Lima RGO. As complicações crônicas do Diabetes Mellitus: impactos na qualidade de vida. Monografia (Curso de Especialização em Linhas de Cuidado em Enfermagem). 30 Fls. São Luís: **Universidade Federal de Santa Catarina**; 2014.
- [37] Issa CM. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. Ultraviolet Light in Human Health, **Diseases and Environment**, 2017:193-205.
- [38] Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahediam M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **Jornal de Pediatria** [online]. 2014; 90(1):28-34.
- [39] Zhang Y. O efeito da suplementação de vitamina D no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise. **Nutrientes**. 2018; 10 (3): 375.
- [40] Pittas AG. The role of vitamin D in the prevention of type 2 diabetes: To D or not to D. **Endocrinology**, 2017; 158(7):2013–2021.
- [41] Cornacini M, 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.
- [42] Alam U, Arul-Devah V, Javed S, Malik RA. vitamin d and diabetic complications: true or false prophet? **Diabetes Ther**. 2016; 7(1):11-26.
- [43] Erkus E, Aktas G, Kocak MZ, Duman TT, Atak BM, Savli H. Diabetic regulation of subjects with type 2 diabetes mellitus is associated with serum vitamin D levels. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2019; 65.