

# A Vitamina D na Diabetes Mellitus Tipo 2

## Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus

C. I. Ribeiro<sup>1</sup>, E. L. Nobre<sup>2</sup>, J. Martin-Martins<sup>2</sup>

1 - Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal.

2 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

### Resumo

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 é uma síndrome clínica definida por hiperglicemia crónica, com alterações simultâneas do metabolismo lipídico e proteico. Resulta da combinação de dois fatores: a insulinoresistência e o defeito das células  $\beta$ . Quando se fala em Diabetes *Mellitus* Tipo 2 é inevitável a coexistência destes dois defeitos: por um lado a insulinoresistência, em que a insulina produz menos efeitos do que normalmente; e por outro, o defeito das células  $\beta$ , que as torna incapazes de produzir insulina suficiente para compensar essa resistência.

Múltiplos estudos apontam a vitamina D como uma promissora arma terapêutica com potencial para a regulação da glicemia em doentes diabéticos. Embora o papel da vitamina D na manutenção da homeostasia fosfocálcica seja conhecido há vários anos, a existência de recetores desta vitamina em múltiplos tecidos, a crescer ao seu potencial de transformação metabólica, faz dela uma forma terapêutica a explorar.

Pretender-se-á rever os principais mecanismos fisiopatológicos da vitamina D e a sua eventual intervenção na patogénese e tratamento da Diabetes *Mellitus* Tipo 2, através da pesquisa e análise de múltiplos estudos epidemiológicos e experimentais que interligam estas duas entidades.

**Palavras-chave:** vitamina D; diabetes *mellitus* tipo 2; metabolismo fosfocálcico

### Abstract

Type 2 diabetes *Mellitus* is a clinical syndrome defined by chronic hyperglycemia, with simultaneous changes of lipid and protein metabolism. It results from the combination of two concomitant factors: insulin resistance and  $\beta$  cell defect. To talk about Type 2 Diabetes *Mellitus* is to talk about the coexistence of these two defects: on one hand, insulin resistance, in which insulin produces less effect than normally; and secondly, the defect of  $\beta$  cells, which become unable to produce enough insulin to compensate for this resistance.

Multiple studies show vitamin D as a promising therapeutic tool with the potential for regulation of blood glucose in diabetic patients. Although the role of vitamin D in maintaining phosphocalcic homeostasis is known for many years, the existence of receptors of this vitamin in various tissues, in addition to its potential for metabolic transformation, makes it a therapeutic way to explore.

This work reviews the pathophysiology of vitamin D and its potential intervention in the pathogenesis and treatment of Type 2 Diabetes *Mellitus*, through research and analysis of multiple epidemiological and experimental studies linking these two entities.

**Keywords:** vitamin D; type 2 diabetes *mellitus*; phosphocalcic metabolism

## > INTRODUÇÃO

A Diabetes *Mellitus* Tipo 2 afeta sobretudo indivíduos com idade igual ou superior a 45 anos, representando atualmente cerca de 80 a 90% de todos os casos de Diabetes *Mellitus*. A incidência aumenta com a idade, sendo mais de 16% dos casos diagnosticados acima dos 60 anos. <sup>(1,2)</sup>

### CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Catarina Isabel Correia Dias Ribeiro  
Rua da Palmeira, nº 147 - 1º Esq  
4430-163 Vila Nova de Gaia  
Portugal  
Telef./Phone: +351 910 771 837  
E-mail: catarina.isabel.ribeiro@gmail.com

Vários epidemiologistas apontam um número crescente de diabéticos, sendo esta uma das patologias crónicas atualmente mais frequentes no mundo. Em Portugal, a prevalência de diabetes continua a ser uma das mais elevadas da Europa, com cerca de 10 a 13% da população com 20-79 anos afetada, segundo o relatório do Programa Nacional de Diabetes de 2019. <sup>(1)</sup> Destes estima-se que cerca de 70% sofram de obesidade, sendo a sua associação com outros fatores de risco cardiovasculares um aspeto de primordial importância para o estabelecimento da designada síndrome metabólica. <sup>(3,4)</sup>

Embora esteja patente uma forte correlação com aspetos de carácter heredo-familiar de abordagem complexa, não se poderão excluir os fatores de ordem ambiental. Está-se perante uma patologia multifatorial, de evolução tipicamente silenciosa, assintomática durante

anos, para a qual se impõe a necessidade de um diagnóstico correto e atempado. <sup>(5,6,7)</sup> É neste contexto que surge a vitamina D como um potencial agente de cariz predominantemente ambiental. Parece haver uma correlação entre a sua deficiência e a patogénese da Diabetes Mellitus. Pensa-se que a existência do recetor da vitamina D VDR em mais de 30 tecidos orgânicos (incluindo o pâncreas, o miocárdio e os linfócitos) a crescer ao seu potencial de transformação metabólica, faz da vitamina D uma molécula com grandes perspetivas futuras. <sup>(8-12)</sup> Nos últimos anos, a vitamina D tem sido mencionada em múltiplas áreas da Medicina, nomeadamente na etiopatogenia de patologias autoimunes, do foro oncológico, cardiovascular e na Diabetes Mellitus Tipo 2. <sup>(11,13,14)</sup>

Sendo a Diabetes Mellitus uma patologia que, de acordo com a *International Diabetes Federation*, afeta mundialmente mais de 194 milhões de pessoas, o reconhecimento da vitamina D como uma forma terapêutica seria uma descoberta com notável impacto. <sup>(1,2)</sup> Nesse sentido, o presente artigo debruçar-se-á sobre a evidência científica desta temática.

## > OBJETIVOS

Os objetivos do presente artigo consistem em: rever os principais mecanismos intervenientes no metabolismo da vitamina D e reconhecer a diversidade de funções fisiológicas associadas a esta; identificar situações de hipo e hipervitaminose D, antevendo eventuais consequências em doentes diabéticos; reconhecer uma possível intervenção da vitamina D no desenvolvimento e progressão da Diabetes Mellitus Tipo 2 e analisar o potencial terapêutico desta vitamina nestes doentes.

## > METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados na *Pubmed*, *Medscape*, *Medline* e outros sites de Medicina Baseada na Evidência, nas línguas portuguesa e inglesa, utilizando *Medical Subject Headings* (termos MESH) "*vitamin D*", "*diabetes mellitus type 2*", "*therapeutics*", "*pancreas*" e "*cell physiological phenomena*".

A pesquisa foi complementada com a consulta dos sites oficiais da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, da Direção-Geral da Saúde, da *American Diabetes Association* e da *International Diabetes Federation*.

A leitura do material bibliográfico incluiu a análise das respetivas referências, com o intuito de selecionar fontes adicionais com informações de relevo.

## > A VITAMINA D

### Estrutura Química e Fontes de Fornecimento

A vitamina D, constituída estruturalmente por 4 anéis, é, do ponto de vista químico, definida como um esteroide. A designação genérica compreende tanto a vitamina D<sub>2</sub> como a D<sub>3</sub>, sendo estas as duas formas nutricionais de vitamina D mais conhecidas. A vitamina D<sub>2</sub> (também denominada por ergocalciferol – a forma vegetal) é constituída por 28 átomos de carbono, sendo produzida em plantas e leveduras através da irradiação do ergosterol pela radiação UV. A vitamina D<sub>3</sub> (também denominada colecalciferol – a forma animal) possui na sua composição 27 átomos de carbono e é sintetizada de forma fotoquímica pela ação solar da luz UV-B sob o 7-dehidrocolesterol, presente sobretudo na pele da maioria dos animais vertebrados. <sup>(15-18)</sup>

A fonte de vitamina D é essencialmente a produção endógena através da exposição solar. Apenas cerca de 10% deriva de fontes alimentares; na dieta este micronutriente pode ser encontrado em vários alimentos, incluindo alguns peixes como o salmão e a sardinha, o leite, o ovo e a margarina (Quadro I). <sup>(19,20)</sup>

**Quadro I** - Alimentos ricos em vitamina D (adaptado de Willians & Wilkins. *Nutrients in Food*. USA 2010).

Alimento	Porção (g)	Vitamina D (UI)
Óleo de fígado de bacalhau	13,5	1360
Óleo de salmão	13,5	544
Ostras cruas	100	320
Peixes	100	88
Leite fortificado	244	100
Ovo cozido	50	26
Carne de frango, peru e porco	100	12
Carne bovina	100	7
Manteiga	13	8
logurte	245	4
Queijo	28	3,6

As necessidades do organismo são muito superiores às que a dieta tradicional consegue, por si só, fornecer. Como tal, por vezes há necessidade de repor os níveis de vitamina D com recurso a suplementos vitamínicos. <sup>(21-23)</sup>

Nos últimos anos, a sua utilização tem vindo a adquirir uma crescente importância, inclusive durante períodos com maior necessidade de aporte, dos quais são exemplo a gravidez, a infância e o envelhecimento. <sup>(21)</sup>

Consensos internacionais recentes, nomeadamente da *National Osteoporosis Foundation* e de peritos europeus da *International Osteoporosis Foundation*, sugerem respetivamente a suplementação diária com 800-1000UI e com pelo menos 700-800UI de vitamina D. <sup>(22,23)</sup> Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde recomenda a suplementação em adultos com deficiência de vitamina D documentada, num aporte dietético de 600UI por dia até aos 70 anos e de 800UI por dia acima desta idade. Em situações particulares, como na osteoporose, pode ser considerada a prescrição de doses superiores (1000-2000UI/dia). <sup>(24)</sup>

## Metabolismo

Apesar das diferentes estruturas químicas, as duas formas nutricionais ambas são metabolizadas pela mesma via, contribuindo, desta forma, para a produção de metabolitos com efeitos similares. Neste sentido, e para que seja possível a síntese fotoquímica da vitamina D, a pele demonstrou ser o local de excelência para a sua aquisição. <sup>(13,17)</sup>

Em consequência da exposição à luz UV-B, a pró-vitamina D é convertida em pré-vitamina D, sendo a intensidade da radiação UV e o nível de pigmentação cutânea os dois principais reguladores da taxa de formação desta última. Por sua vez, com uma exposição continuada à luz UV, assiste-se à conversão da pré-vitamina D em metabolitos biologicamente inativos. Dada a inatividade biológica destes metabolitos não se verifica a produção de níveis tóxicos desta vitamina, mesmo com uma exposição solar continuada. Seguidamente, a vitamina D, obtida pela isomerização da pré-vitamina D na camada basal da epiderme, liga-se à sua proteína transportadora na corrente sanguínea, sendo transportada até ao fígado. <sup>(10,17,23)</sup>

A vitamina D, obtida em alimentos ou através de suplementos vitamínicos, é lipossolúvel, sendo 60 a 90% absorvida ao nível do intestino delgado. Deste modo, através da absorção intestinal, a vitamina D é incorporada em quilomicrons e transportada pelo sistema linfático até à circulação venosa e desta para o fígado. <sup>(11,18,25)</sup>

A vitamina D é ativada por duas hidroxilações sequenciais: a hidroxilação pelas 25-hidroxilases hepáticas mitocondriais e microssomais, a qual promove a formação de 25(OH)D<sub>2</sub> (principal forma circulante da vitamina D); e a hidroxilação pelas 1 $\alpha$ -hidroxilases renais mitocondriais

promovendo, por sua vez, a formação de calcitriol, a forma metabolicamente ativa da vitamina D [1 $\alpha$ ,25(OH)2D<sub>3</sub>]. Embora esta última hidroxilação ocorra essencialmente a nível renal, existem outros tecidos (como a próstata, os pulmões, a placenta, as glândulas paratiroideias, o cólon e as células  $\beta$  pancreáticas) que possuem a enzima 25-hidroxivitamina D-1 $\alpha$  hidroxilase, conferindo-lhe a capacidade de produzir calcitriol, ainda que em concentrações menos significativas. Assim a adição destes dois grupos hidroxilo, resultantes das hidroxilações hepática e renal respetivamente, irá permitir o estabelecimento de uma elevada afinidade entre o calcitriol e o respetivo VDR, nos diferentes órgãos-alvo. Esta sequência de processos metabólicos permitirá à vitamina D desempenhar funções a diversos níveis. <sup>(11,26,27)</sup>

## Funções

A principal função da forma ativa da vitamina D é contribuir para a manutenção dos níveis séricos e extracelulares do ião cálcio dentro dos limites fisiológicos, sendo que, para que tal aconteça, o transporte ativo deste catião para a circulação sanguínea é, sem dúvida, essencial. <sup>(28,29)</sup> Classicamente, sabe-se que a vitamina D é necessária para a absorção do cálcio e do fósforo a nível intestinal, para a sua mobilização a partir do osso e para a sua reabsorção no rim. Através destas três funções, a vitamina D, muitas vezes classificada como "hormona", exerce um papel fundamental, assegurando o funcionamento correto dos músculos e nervos, ao nível da coagulação do sangue, do crescimento celular e da utilização de energia. <sup>(30,31)</sup>

No que diz respeito à manutenção da massa óssea, o calcitriol permite a mineralização e crescimento ósseo adequados, mobilizando o cálcio presente no osso para a circulação sanguínea. Para além disso, participa igualmente na maturação do colagénio e da matriz extracelular. Estimula também a formação de osteocalcina, osteopontina e fosfatase alcalina e atua sinergicamente com a PTH (hormona paratiroideia) na ativação, maturação e diferenciação das células osteoblásticas. <sup>(26)</sup>

O calcitriol atua de forma parácrina na pele, inibindo por um lado a proliferação de queratinócitos e fibroblastos e, por outro, estimulando a diferenciação terminal dos queratinócitos. A título de exemplo, o calcipotriol, um análogo sintético da vitamina D que estimula a diferenciação celular das células epiteliais, tem sido, há já alguns anos, utilizado no tratamento sintomático da psoríase. <sup>(30)</sup>

Falar de vitamina D é também falar em sistema imunitário. O calcitriol induz a diferenciação das células T e B;

reduz a capacidade das células T produzirem IL-2 e IL-12, aumentando, por sua vez, a percentagem de células capazes de produzirem IL-13 ou IL-6. Inibe igualmente a produção de imunoglobulinas pelos linfócitos e estimula a diferenciação de monócitos em macrófagos. <sup>(32,33)</sup>

Nas últimas décadas vários estudos têm sido feitos no sentido de perceber qual a relação entre as alterações na expressão génica do VDR, a molécula de 25(OH)D<sub>2</sub>, o calcitriol e a carcinogénese. De facto, a forma ativa desta vitamina possui determinadas ações hormonais e parácrinas que se associam a vários tumores: carcinoma de mama, próstata e colon, melanoma e alguns tipos de leucemias. Pensa-se, portanto, que esta vitamina esteja envolvida na indução de apoptose e inibição da angiogénese em células potencialmente malignas. <sup>(14,30,34)</sup>

Atualmente acredita-se que a vitamina D possua ainda muitas outras funções, para além das já referidas. Pensa-se que esteja envolvida na libertação de insulina pelo pâncreas e, por conseguinte, na patogénese da Diabetes Mellitus, na regulação da secreção de prolactina pela hipófise e na manutenção da musculatura esquelética. <sup>(14,26,35)</sup>

### Concentrações Plasmáticas e Epidemiologia

Um estudo publicado em 2008 demonstrou que, em todo o mundo, cerca de um bilião de pessoas, das várias faixas etárias, possui níveis deficitários de vitamina D, sendo vários os fatores que influenciam a concentração plasmática desta vitamina. Entre os vários fatores podem citar-se: a incidência da radiação solar, o fotótipo, a obesidade e outras comorbilidades associadas, certos hábitos e tradições culturais como a alimentação e o vestuário, bem como alguns períodos da vida com maior necessidade de aporte vitamínico, já referidos, como a gravidez e a lactação, a infância e o envelhecimento. <sup>(36,37)</sup> De acordo com um artigo publicado em 2012 no *Chonnam Medical Journal*, mais de 40% da população idosa do mundo ocidental tem insuficiência de vitamina D. <sup>(14)</sup> Com o passar do tempo, estes aspetos adquiriram primordial importância para a compreensão das distintas prevalências geográficas. Genericamente estima-se um maior número de casos de hipovitaminose D na Europa e Oriente em comparação com o continente americano. Em relação à faixa etária e género, os indivíduos em idade adulta e do sexo feminino constituem o grupo populacional mais afetado. <sup>(14,37-41)</sup>

A sazonalidade ocupa igualmente um lugar de destaque, dada a maior produção endógena desta vitamina nos meses com maior duração e intensidade solar; esta varia, evidentemente, com a estação do ano e com a latitude, razão pela qual em regiões de maiores latitudes

(por haver uma menor incidência solar durante uma grande parte do ano) se verifica uma carência mais acentuada desta vitamina. <sup>(36,42,43)</sup>

Em relação ao fotótipo, estudos confirmam que indivíduos afro-descendentes possuem maior risco de hipovitaminose D, comparativamente à raça caucasiana. Este facto deve-se essencialmente à maior pigmentação da pele (melanina) que atua como um filtro para os raios UV. <sup>(44)</sup>

A obesidade, decorrente do maior sequestro de vitamina D pelo tecido adiposo, constitui igualmente um fator contributivo para um maior défice desta vitamina. <sup>(29,45)</sup> Por último, pode ainda mencionar-se o facto de algumas culturas adotarem hábitos dietéticos pobres em vitamina D e/ou usarem roupas que cobrem grande proporção de pele, que parece ser também um fator envolvido com alguma relevância. <sup>(44)</sup>

### Hipo e Hipervitaminoses D

Atualmente, considera-se que a concentração plasmática de vitamina D é avaliada pela medição do seu metabolito 25(OH)D<sub>2</sub> (com um tempo de semivida de cerca de 20 dias), e não pela sua forma ativa, o 1α,25(OH)2D<sub>3</sub>. <sup>(24,46,47)</sup> Perante uma insuficiência de vitamina D, os níveis 1α,25(OH)2D<sub>3</sub> poderão estar diminuídos, normais ou até mesmo aumentados, motivo pelo qual se utiliza o 25(OH)D<sub>2</sub> para a análise quantitativa desta vitamina. É imperativo perceber qual a concentração plasmática de vitamina D necessária para evitar a sua deficiência e as consequências que dela advêm. <sup>(48,49)</sup>

Estudos apontam que níveis de 25(OH)D<sub>2</sub> em circulação inferiores a 20ng/mL são considerados deficitários para o organismo humano; por sua vez, níveis de 25(OH)D<sub>2</sub> superiores a 30ng/mL sugerem a presença da vitamina em quantidade suficiente ao desempenho fisiológico. <sup>(30,50)</sup>

### Hipovitaminose D

Historicamente, a hipovitaminose D começou por associar-se ao raquitismo na população infanto-juvenil e à osteomalacia na idade adulta. Nestas patologias a mineralização da matriz orgânica do osso encontrava-se marcadamente deficitária. Para que ocorra uma mineralização óssea dentro dos limites da normalidade, é necessário que exista cálcio e fósforo em quantidades adequadas e que as funções metabólicas e de transporte dos osteoblastos e condrócitos estejam asseguradas. <sup>(27,32,47)</sup> Se os osteoblastos continuarem a produzir componentes da matriz, que não podem ser mineralizados adequadamente, criam-se condições favoráveis ao aparecimento

de patologias como o raquitismo e a osteomalacia. Por sua vez, a diminuição da vitamina D leva a um decréscimo da absorção intestinal do cálcio, com consequente hipocalcémia. Esta hipocalcémia é habitualmente breve, dado o surgimento rápido de um estado compensador de hiperparatiroidismo, com aumento da mobilização do cálcio ósseo e diminuição da sua depuração renal, juntamente com um aumento da *clearance* do fosfato. (25,38,39) Simultaneamente a absorção intestinal de fosfato também está diminuída, causando, desta forma, hipofosfatémia. Com a gravidade e/ou duração da doença, este mecanismo compensatório pode deixar de existir, surgindo então hipocalcémia. (24,37,43,51) Os níveis séricos de cálcio geralmente encontram-se normais ou muito próximos dos normais, há hiperfosfatémia e níveis baixos de 25(OH)D<sub>2</sub>. Na deficiência de 25(OH)D<sub>2</sub> poderá existir uma deficiência associada de 1α,25(OH)2D<sub>3</sub>, por falta de substrato. (47,49) A fosfatase alcalina pode estar aumentada e há perda de massa óssea com risco aumentado de fraturas. O relaxamento e a contração muscular são igualmente prejudicados na hipovitaminose D, associando-se a sintomas músculo-esqueléticos (como dor e fraqueza muscular), os quais poderão aumentar o risco de quedas e, conseqüentemente, o risco de fraturas. (47,50) Estudos antigos apontavam algum benefício da suplementação com vitamina D no risco de quedas em indivíduos com idade superior a 65 anos, contudo, a extensa revisão de Bolland MJ *et al.*, publicada em 2018, não validou essa premissa. (51)

Para além da sua importância na manutenção da homeostasia fosfo-cálcica, nomeadamente ao nível do metabolismo ósseo, a deficiência de vitamina D tem sido associada a outras patologias. Entre elas podem citar-se vários tipos de doenças do foro endocrinológico e cardiovascular (com especial ênfase para a síndrome metabólica), patologias autoimunes (como a artrite reumatoide) e perturbações psiquiátricas (como a esquizofrenia e a depressão). (52,53) A associação da vitamina D com patologias oncológicas, à luz de Bjelakovic G *et al.*, não foi até ao momento validada. (54)

No que diz respeito ao sistema cardiovascular, pensa-se que o facto de o VDR existir em muitas das células deste sistema, poderá explicar a relação entre as patologias a este nível e a hipovitaminose D. Níveis baixos de vitamina D foram mesmo associados a hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), enfarte agudo de miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC). (55-59) Estudos realizados em laboratório inferiram que o calcitriol, através de um mecanismo específico dependente do VDR, tem capacidade para diminuir a expressão genética da renina. (31,36,60) Desta forma, e ten-

do em conta que a renina se comporta como uma enzima mediadora do eixo renina-angiotensina-aldosterona, numa situação de hipovitaminose D, a homeostasia arterial estará, com certeza, comprometida.

A deficiência de vitamina D tem sido igualmente associada à diminuição da tolerância à glicose e, por conseguinte, à Diabetes *Mellitus* Tipo 2. Laboratorialmente comprovou-se que a secreção pancreática de insulina pode ser inibida pela deficiência de vitamina D. Começou por verificar-se em modelos animais e, mais tarde nos humanos, que os níveis de tolerância à glicose e secreção de insulina aumentavam significativamente após injeção de soro contendo vitamina D. Para além disso, pensa-se que a capacidade anti-inflamatória e imunomoduladora desta vitamina possa também diminuir a insulinoresistência. Vários foram os estudos que afirmaram a vitamina D como agente promissor na prevenção e terapêutica da Diabetes *Mellitus* Tipo 2, bem como na evicção das suas demais complicações. (61-68) (ver N.A.)

De acordo com as *Endocrine Society's Practice Guidelines*, a deficiência em vitamina D é definida como 25(OH)D<sub>2</sub> inferior ou igual 20ng/mL, a insuficiência de 21 a 29ng/mL e a suficiência de 30 a 100ng/mL.

Para evitar a hipovitaminose D recomenda-se a seguinte ingestão diária: em crianças com menos de 1 ano de idade – de 400 a 1000UI; em crianças entre o 1 e os 18 anos – de 600 a 1000UI; e nos adultos – entre 1500 e 2000UI. (30,69,70)

### **Hipervitaminose D**

O risco de intoxicação por vitamina D é relativamente baixo, podendo ocorrer em casos de ingestão acidental ou em doses altas de suplementos. É pouco provável que a concentração plasmática desta vitamina (na forma de 25(OH)D<sub>2</sub> alcance níveis tóxicos apenas através da mera foto-produção e da ingestão alimentar.

Contudo, e apesar de muito raro, importa estabelecer uma margem de segurança entre os seus limites fisiológicos e o limiar de toxicidade. Embora não existam muitos estudos neste sentido, pensa-se que todos os casos de intoxicação que surgiram até hoje, associaram-se sempre a níveis de 25(OH)D<sub>2</sub> superiores a 220nmol/L (88ng/mL). (71)

Acima deste valor, importa estar alerta para alguns sinais e sintomas de gravidade, ainda que pouco específicos, como por exemplo: náuseas, vômitos, obstipação, sede, polidipsia, poliúria, fraqueza muscular e alterações do estado de consciência. Convém, por isso, identificar situações clínicas de desequilíbrio hidro-eletrolítico, que cursem essencialmente com hipercalcémia e, por

consequente, com desidratação, ou com outras manifestações que destas advenham. Atualmente sabe-se também que a sobredosagem crónica pode levar à calcificação dos vasos e dos tecidos. <sup>(72)</sup>

Perante quadros clínicos de hipervitaminose D, sobretudo quando resultantes da sobredosagem de suplementos vitamínicos e seus derivados, recomenda-se a sua descontinuação e simultânea rehidratação. As restantes medidas de suporte visam essencialmente o tratamento sintomático, podendo incluir correção de eletrólitos, corticoterapia, diurese forçada, calcitonina, bifosfonatos e instituição de dieta hipocalcémica. <sup>(72)</sup>

### > DIABETES MELLITUS TIPO 2 E VITAMINA D

A vitamina D possui diversas funções essenciais à homeostasia do organismo humano. Ao nível endocrinológico, as suas funções autócrinas e parácrinas exercem um importante papel na regulação da expressão génica e na proliferação e diferenciação celulares. A forma metabolicamente ativa desta vitamina tem, pois, a capacidade de, através de mecanismos diretos ou indiretos, controlar inúmeras regiões do genoma humano (estima-se que mais de duas centenas de genes estejam envolvidos). <sup>(30,73,74)</sup>

São muitos os órgãos e tecidos capazes de expressão do VDR e de responder ativamente à presença do calcitriol, não sendo o pâncreas exceção. Na verdade, são atualmente muitos os estudos que apontam a vitamina D como mediadora da síntese, secreção e ação da insulina. Para além disso, pensa-se que esta vitamina poderá estar envolvida em processos fisiopatológicos como a inflamação sistémica, o stress oxidativo e a formação de radicais livres de oxigénio. <sup>(75-78)</sup> É neste ponto que surge a Diabetes *Mellitus* Tipo 2.

A Diabetes *Mellitus* Tipo 2 é uma síndrome clínica que se caracteriza genericamente pela insulinoresistência e pelo eventual defeito das células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans. Assim sendo, e considerando o facto de esta doença estar frequentemente associada à falência destas células, torna-se imprescindível perceber com maior detalhe o papel da vitamina D a este nível. Inicialmente com estudos realizados *in vitro*, posteriormente em modelos animais, e mais tarde em humanos, foram muitas as investigações que demonstraram favoráveis resultados com a administração suplementar desta vitamina. <sup>(79-85)</sup>

São dois os mecanismos que explicam a influência da vitamina D na ação insulínica. Por um lado, tudo começa com o denominado “gene promotor da insulina”, quando várias evidências comprovaram nele a presença do VDR. <sup>(86-89)</sup> Estudos experimentais demonstraram mesmo

que indivíduos portadores de VDR não funcionante apresentaram uma diminuição expressiva do mRNA insulínico e, por conseguinte, níveis reduzidos de insulina sérica. <sup>(85,90-94)</sup> Segundo uma revisão publicada no *Genetic and Molecular Research*, em 2012, como a vitamina D modula a secreção de insulina, é possível que as múltiplas variantes genéticas do gene VDR possam, de alguma forma, contribuir para o desenvolvimento da Diabetes *Mellitus* Tipo 2. <sup>(95)</sup> Vários estudos têm sido feitos nesse sentido, visando uma melhor compreensão da relação entre estes genótipos de risco e o polimorfismo do VDR. Por outro lado, a vitamina D promove também o aumento dos níveis de Cálcio intracelular; consequentemente haverá um maior fluxo de cálcio para as células  $\beta$  do pâncreas, o que por sua vez induzirá uma maior secreção de insulina nos ilhéus de *Langerhans*. Sequencialmente verificar-se-á uma melhor e maior sinalização celular face aos níveis de glicose circulantes. Está, portanto, estabelecida uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de vitamina D e o risco de desenvolver Diabetes *Mellitus* Tipo 2. <sup>(11,34,74,96-101)</sup>

Para além disso, enfatiza-se ainda o possível papel da vitamina D na resolução da inflamação sistémica e do stress oxidativo, característicos da Diabetes *Mellitus* Tipo 2. Alguns marcadores inflamatórios estão associados à insulinoresistência e à consequente falência das células  $\beta$  pancreáticas. São exemplo disso a IL-2, a IL-12, o TNF- $\alpha$  e o TGF- $\beta$ . É neste contexto que surge a vitamina D como um importante modulador destas citocinas pro-inflamatórias. Estudos recentes sugerem que a forma ativa da vitamina D é capaz de reduzir os níveis plasmáticos destes marcadores. <sup>(11,34,102-104)</sup> Por sua vez, a vitamina D ao potenciar mecanismos fisiológicos do organismo humano, impede um acréscimo de produção de espécies reativas de O<sub>2</sub>, evitando por conseguinte eventuais efeitos nefastos a eles associados.

### Estudos Que Evidenciam Esta Relação

A associação entre a vitamina D e a Diabetes *Mellitus* Tipo 2 foi abordada em inúmeros estudos, realizados um pouco por todo o mundo.

Um estudo conduzido por Baynes et al. concluiu que, cerca de uma hora após a ingestão oral de 75g de glicose, a concentração plasmática de 25(OH)D<sub>2</sub> é inversamente proporcional à concentração de glicose em circulação. <sup>(105)</sup>

Um outro estudo, com pesquisa efetuada pelo *New Zealand Workforce Survey*, verificou que indivíduos em estadios de pré-diabetes ou com o diagnóstico já estabelecido de Diabetes *Mellitus* Tipo 2, possuem níveis san-

gúneos mais baixos da principal forma circulante de vitamina D, quando comparados com um grupo controlo de indivíduos aparentemente saudáveis. <sup>(105)</sup> Um resultado semelhante foi encontrado num artigo de revisão bibliográfica, publicado em 2007 no *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <sup>(34)</sup>

Um outro artigo, publicado em 2001 na revista *Lancet* afirma que as VTD (doses regulares de vitamina D), quando alcançadas em idade pediátrica, conseguem reduzir, de forma significativa, o risco de desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (até cerca de 80%, ao longo dos primeiros 30 anos). A mesma bibliografia refere que o aumento dos níveis plasmáticos de vitamina D melhora substancialmente o controlo glicémico e a sensibilidade à insulina em doentes com Diabetes *Mellitus* Tipo 1 ou Tipo 2. <sup>(106)</sup>

Níveis baixos de VTD têm sido também associados à obesidade e à resistência à insulina, reforçando-se a estrita relação desta vitamina com a síndrome metabólica. Ainda em relação a esta síndrome, e, de acordo com uma revisão bibliográfica, publicada em 2010 no *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vários estudos observacionais mostraram que níveis deficitários de vitamina D estão invariavelmente associados a múltiplas alterações do foro metabólico e cardiovascular. <sup>(7)</sup>

Três casos clínicos demonstraram uma melhoria substancial nos níveis séricos de glicose em jejum, glicose pós-prandial e HbA1c (hemoglobina glicada), após reversão da deficiência de vitamina D. Nesta mesma publicação mencionaram-se ainda estudos que afirmavam que a suplementação com 500mg de cálcio e 700UI de vitamina D impede o aumento da glicose em jejum e retarda a progressão da insulinoresistência durante um período de 3 anos em doentes com alteração da tolerância à glicose oral. Para além disso, há também evidências de que as VTD são importantes na prevenção da apoptose de células dos ilhéus de Langerhans. Na verdade, as VTD aumentam a sensibilidade à insulina (estimulando também a sua secreção pelas células  $\beta$  pancreáticas), melhoram em simultâneo o metabolismo lipídico ao nível do músculo estriado e reduzem o estado de inflamação sistémica. <sup>(71)</sup> Um outro artigo, publicado em 2012 no *Chonnam Medical Journal*, vem igualmente apoiar estes dados. <sup>(14)</sup> Em termos percentuais, estima-se que a sensibilidade à insulina melhora em cerca de 60%, quando os níveis VTD se aumentam em 25-75nmol/L (~10-30ng/mL), valores estes satisfatórios, quando comparados com fármacos insulino-sensibilizadores como as glitazonas (54%) ou a metformina (13%). <sup>(71)</sup> Uma outra revisão bibliográfica, publicada em 2009, contempla um ensaio clínico aleatorizado, no qual se inferiu que a mes-

ma suplementação diária mencionada nos casos clínicos (500mg de Cálcio e 700UI de vitamina D), durante um período mínimo de três anos, conseguiu reduzir, ao longo do tempo, o aumento dos níveis plasmáticos da glicose em jejum. Contudo, isto apenas se verificou num subgrupo de indivíduos com tolerância diminuída à glicose em jejum e não no grupo de participantes com glicose em jejum normal. <sup>(107)</sup>

Uma investigação levada a cabo na Arábia Saudita, em 2012, mostrou que após suplementação oral com 2000UI de vitamina D em doentes com Diabetes *Mellitus* Tipo 2, os níveis plasmáticos desta vitamina permaneceram abaixo do normal, durante os 18 meses que se seguiram ao início do tratamento. Porém, este “abaixo do ideal” foi o suficiente para melhorar significativamente o perfil lipídico destes doentes, com alteração favorável do colesterol HDL/ LDL, da HOMA- $\beta$  e do fibrinogénio, o que faz também da vitamina D uma “hormona” com potencial cardio-protetor. Estes resultados foram mais pronunciados em indivíduos do sexo feminino, o que pode dever-se, de forma indireta, às eventuais diferenças na secreção hormonal e/ou nos efeitos dos tecidos-alvo, bem como à distinta distribuição de tecido adiposo corporal nos dois géneros. No mesmo estudo, estes benefícios aparentes na saúde dos indivíduos, foram observados após 6 meses de suplementação vitamínica, o que sugere que a suplementação sustentada e prolongada no tempo pode ser necessária para alcançar os efeitos metabólicos desejados. <sup>(108)</sup>

Ainda em relação a esta temática, segundo um outro artigo, referenciado na *The Diabetes Educator* em 2008, em indivíduos com níveis adequados de cálcio, após o ajuste das concentrações plasmáticas de vitamina D, a prevalência de alterações metabólicas revelou-se inversamente proporcional. <sup>(109)</sup>

Num ensaio clínico aleatorizado recente, de 2011, foram administrados, por dia, 400UI ou 2000UI de vitamina D, a adolescentes normotensos e de raça negra. Nos adolescentes que ingeriram 2000UI verificou-se uma redução significativa da pressão arterial, o que não aconteceu com o grupo que recebeu menor dose. <sup>(110)</sup> Tais resultados sugerem que o défice de vitamina D está envolvido, não apenas na HTA, mas em outras patologias a ela associadas, nomeadamente síndrome metabólica, ICC, EAM e AVC. <sup>(30,110)</sup> É de novo enfatizada a importância da administração desta vitamina de acordo com as doses vigentes nas diretrizes.

Finalmente, uma outra temática, de notável importância e ainda não abordada: as complicações microvasculares da Diabetes *Mellitus*. A nefropatia diabética é a complicação microvascular mais comum da Diabetes

*Mellitus* Tipo 2 e é também uma das principais causas de doença renal crónica, muitas vezes em estadio terminal, com necessidade de terapêutica dialítica ou de transplante renal. Vários estudos têm sido feitos neste âmbito. De acordo com um artigo publicado em 2012, os baixos níveis de vitamina D podem ser associados à albuminúria, sendo os análogos desta vitamina agentes anti-proteinúricos eficazes. De facto, em doentes diabéticos com nefropatia associada, a administração das doses convencionais de colecalciferol teve efeitos benéficos no combate à proteinúria residual.<sup>(31)</sup> Desta forma, a regulação da função renal, nomeadamente em contexto de Diabetes Mellitus Tipo 2, é mais um dos muitos alvos de atenção da vitamina D.<sup>(14,31,51,111)</sup> Relativamente à retinopatia e à neuropatia diabéticas, foram já realizadas pesquisas, estando ainda a decorrer estudos no sentido de estabelecer uma melhor relação entre estas duas complicações e os níveis plasmáticos de vitamina D.<sup>(110)</sup> Salienta-se contudo que, apesar de ser possível observar alguns benefícios da suplementação de vitamina D, estes nunca foram demonstrados em estudos suficientemente robustos, existindo inclusive dados divergentes.<sup>(112)</sup>

## > CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

Vitamina D: um esteroide, um micronutriente, uma hormona. Muitas têm sido as nomenclaturas e designações usadas na nomeação desta vitamina. A vitamina D, notícia na atualidade, não é apenas um regulador ósseo ou um mineral do metabolismo. Com os seus múltiplos efeitos pleiotrópicos, a vitamina D revela-se um potente imunomodulador envolvido numa vasta gama de patologias.

Neste artigo de revisão bibliográfica, demonstrou-se a enorme prevalência dos níveis deficitários da vitamina D e o quão relevante é a sua reposição para os limites padrão, salientando-se os benefícios no metabolismo mineral e ósseo.

Contudo, os autores admitem que são necessários mais estudos a fim de aferir maior evidência na afirmação da vitamina D como interveniente na prevenção, gestão e tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2. Até ao momento, não existem dados suficientes que validem e recomendem a sua utilização rotineira na população geral. <

### **Conflitos de interesse/Conflicts of interest:**

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse/  
*The authors declare that they have no conflicts of interest.*

### **Patrocínios/Sponsorships:**

Os autores declaram a inexistência de patrocínios para este

trabalho/*The authors declare that they had no sponsorships for this work.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Programa Nacional Para a Diabetes; 2019 <https://www.sns.gov.pt/institucional/programas-de-saude-prioritarios/programa-nacional-para-a-diabetes/>
2. Caldeira J. Tópicos Sobre Diabetes. 14ª ed. Clínica de Diabetes e Nutrição; 2010.
3. Boavida JM, Fragoso de Almeida JP, Massano Cardoso S, Sequeira Duarte J, Duarte R, Ferreira H, et al. Diabetes: Factos e Números 2011. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Fevereiro 2012.
4. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006; 29(3): 722-4.
5. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Preventing type 2 diabetes mellitus: room for residual risk reduction after lifestyle changes? *Current Pharmaceutical Design*. 2010; 16(34): 3939-4847.
6. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *Ne Eng J Med*. 2008; 359: 2220-32.
7. Osei K. 25-OH Vitamin D: Is It the Universal Panacea for Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(9): 4220-2.
8. Grant WB. Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006; 92(1): 65-79.
9. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D<sub>2</sub> is much less effective than vitamin D<sub>3</sub> in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov; 89(11): 5387-91.
10. Snijder M, van Dam R, Visser M, Deeg D, Seidell J, Lips P, Mathieu C, et al. Vitamin D and Diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49(1): 217-8.
11. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 634195.
12. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*. 2009; 22(1): 82-92.
13. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *European Journal of Clinical Investigation*. 2005; 35(5): 290-304.
14. Yu JR, Lee SA, Lee J, Seong GM, Ko SJ, Koh G, et al. Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chonnam Medical Journal*. 2012; 48(2): 108-15.
15. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(2): 471-8.

16. DeLuca HF. Historical overview of vitamin D. 3rd ed. London: Academic Press; 2011; 1(1): 3-12.
17. Camargo CA, Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011; 127: e180-e187.
18. Strugnell SA, Deluca HF. The vitamin D receptor – structure and transcriptional activation. *Experimental Biology and Medicine*. 1997; 215(3): 223-8.
19. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *Journal of Nutrition*. 2005; 135(2): 317-22.
20. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010; 121(1-2): 297-300.
21. Shoemaker TJ, Mowry EM. A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy. *Mult Scler*. 2018 Jan; 24(1): 6-11.
22. National Osteoporosis Foundation. 2019. National Osteoporosis Foundation's Updated recommendations for calcium and vitamin D<sub>3</sub> intake. Available at: [http://www.nof.org/prevention/calcium\\_and\\_vitaminD](http://www.nof.org/prevention/calcium_and_vitaminD)
23. International Osteoporosis Foundation. 2019. Available at: <http://iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/iof/csa/pdf/calcium-vitaminD-ESCEO>
24. Direção-Geral da Saúde. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. Norma nº 004/2019 de 08/2019.
25. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2012; 38(1): 1-11.
26. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 80(6): 1689-96.
27. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*. 1998; 78(4): 1193-231.
28. Williams PF, Caterson ID, Cooney GJ, Zilkens RR, Turtle JR. High affinity insulin binding and insulin receptor-effector coupling: modulation by Cálcio. *Cell Calcium*. 1990; 11(8): 547-56.
29. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Aug; 13(8): 466-479.
30. Holick MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermato-Endocrinology*. 2012; 4(2): 183-90.
31. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, et al. Oral Supplementation with cholecalciferol 800 IU Ameliorates Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Vitamin D and Diabetic Nephropathy*. 2012; 7(11).
32. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010; 39(2): 365-79.
33. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *Trends in Molecular Medicine*. 2002; 8(4): 174-9.
34. Pittas AG, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92(6): 2017-29.
35. Mortensen B, Gordeladze JO, Haug E, Schjerven L, Gautvik KM. Relationship between circulating vitamin D<sub>3</sub> metabolites and prolactin or growth hormone levels in rat. *Pharmacology & Toxicology*. 1993; 72(3): 188-93.
36. Boucher B.J. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome?. *Dermato-Endocrinology*. 2012; 4(2): 212-24.
37. Zargar AH, Wani AA, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI, et al. Prevalence of diabetes mellitus and other abnormalities of glucose tolerance in young adults aged 20-40 years in North India (Kashmir Valley). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008; 82(2): 276-81.
38. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, Lazaretti-Castro M. & Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014; 58: 411-433.
39. Daga RA, Laway BA, Shah ZA, Mir SA, Kotwal SK, Zargar AH. High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2012; 56(7): 423-8.
40. Taylor AVG, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgraduate Medical Journal*. 1998; 74(872): 365-6.
41. Zargar AH, Khan AK, Masoodi SR, Laway BA, Wani AI, Bashir MI, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the Kashmir Valley of the Indian subcontinent. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000; 47(2): 135-46.
42. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169(6): 626-32.
43. Huotari A, Herzig KH. Vitamin D and living in northern latitudes – an endemic risk area for vitamin D deficiency. *International Journal of Circumpolar Health*. 2008; 67(2-3): 164-78.
44. Van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, Krishnan S, Palmer JR. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care*. 2006; 29(10): 2238-43.
45. Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care*. 2006; 29(10): 2244-6.

46. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998; 338(12): 777-83
47. Cashman KD, Fitzgerald AP, Kiely M, Seamans KM. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. *British Journal of Nutrition*. 2011; 106(11): 1638-48.
48. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006; 81(3): 353-73.
49. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266-81.
50. Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2000; 29(3): 611-27.
51. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(11): 847-858.
52. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*. 2005; 26(5): 662-87.
53. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective [review]. *Nutrition Reviews*. 2008; 66(10 Suppl 2): 153-64.
54. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 23; (6): CD007469.
55. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(7): 1931-42
56. Lee JI, Oh SJ, Ha WC, Kwon HS, Sohn TS, Son HS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012; 95(1): 42-7.
57. Muldowney S, Lucey AJ, Paschos G, Martinez JA, Bandarra N, Thorsdottir I, et al. Relationships between vitamin D status and cardio-metabolic risk factors in young European adults. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011; 58(2): 85-93.
58. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases. *Circulation*. 2008; 117(4): 503-11.
59. Wareham NJ, Byrne CD, Carr C, Day NE, Boucher BJ, Hales CN. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. *Metabolism*. 1997; 46(10): 1171-7.
60. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D Deficiency An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(24): 1949-56.
61. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*. 1997; 40(3): 344-7.
62. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*. 1995; 38(10): 1239-45.
63. Chowdhury TA, Boucher BJ, Hitman GA. Vitamin D and type 2 diabetes: Is there a link? *Primary Care Diabetes*. 2009; 3(2):115-6.
64. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 97(6): 1953-61.
65. Joergensen C, Gall M.A, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2238-43.
66. Kumar S, Davies M, Zakaria Y. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgraduate Medical Journal*. 1994; 70(824): 440-3.
67. Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(10): 2569-70.
68. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *The FASEB Journal*. 2003; 17(3): 509-11.
69. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(7): 1911-30.
70. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *American Society for Clinical Nutrition*. 1999; 69(5): 842-56.
71. Schwalfenberg G. Vitamin D and Diabetes – Improvement of glycemic control with vitamin D<sub>3</sub> repletion. *Canadian Family Physician – Le Médecin de Famille Canadien*. 2008; 54(6): 864-6.
72. Infarmed - RCM Vigantol. Folheto aprovado em 28/09/2011.
73. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D Make the World Go 'Round'?. *Breastfeeding Medicine*. 2008; 3(4): 239-50.
74. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*. 1999; 104(6): 787-94.
75. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 351385.
76. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R.

- The effect of vitamin D<sub>3</sub> on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2003; 57(4): 258-61.
77. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2009 Feb; 35(1): 11-37.
78. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2010; 39(2): 419-46.
79. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghura MN. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*. 2001; 14(2): 78-84.
80. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barre M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes*. 1993; 42(1): 35-43.
81. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *Journal of Endocrinology*. 1999; 160(1): 87-95.
82. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hasan-zadeh J. Impact of treatment with oral calcitriol on glucose indices in type 2 diabetes mellitus patients. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 20(4): 521-6.
83. Kayaniyl S, Retnakaran R, Harris SB, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Prospective associations of vitamin D with  $\beta$ -cell function and glycemia: the Prospective Metabolism and ISlet cell Evaluation. *Diabetes*. 2011; 60(11): 2947-53.
84. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. The effect of metformin therapy on Vitamin D and B12 levels in patients with diabetes mellitus type 2. *Endocrine Practice*. 2012; 18(2): 179-84.
85. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *American Society for Clinical Nutrition*. 1994; 59(5): 1083-7.
86. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2003; 84(2-3): 223-30.
87. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Cell Biochemistry and Function*. 2002; 20(3): 227-32.
88. Malecki MT, Klupa T, Wolkow P, Bochenski J, Wanic K, Sieradzki J. Association study of the vitamin D: 1 $\alpha$ hydroxylase (CYP1 $\alpha$ ) gene and type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes and Metabolism*. 2003; 29(2 Pt 1): 119-24.
89. Ye WZ, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Vello G. Variations in the vitamin D-binding protein (Gc locus) and risk of type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. *Metabolism*. 2001 Mar; 50(3): 366-9.
90. Baier LJ, Dobberfuhl AM, Pratley RE, Hanson RL, Bogardus C. Variations in the vitamin D-binding protein (Gc locus) are associated with oral glucose tolerance in nondiabetic Pima Indians. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998; 83(8): 2993-6.
91. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition Reviews*. 2008; 66(10 Suppl 2): 182-94.
92. Jain R, von Hurst PR, Stonehouse W, Love DR, Higgins CM, Coad J. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D. *Metabolism*. 2012; 61(3): 293-301.
93. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 91(6): 1627-33.
94. Malecki MT, Frey J, Moczulski D, Klupa T. Vitamin D receptor gene polymorphisms and association with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2003; 111(8): 505-9.
95. Vural HC, Maltas E. RT-qPCR assay on the vitamin D receptor gene in type 2 diabetes and hypertension patients in Turkey. *Genetics and Molecular Research*. 2012; 11(1): 582-90.
96. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79(5): 820-5.
97. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014 Jan 14; 111(1): 23-45.
98. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heilövaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2008; 19(5): 666-71.
99. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48(7): 1247-57.
100. Satin LS. Localized calcium influx in pancreatic beta-cells: its significance for Calcium - dependent insulin secretion from the islets of Langerhans. *Endocrine*. 2000; 13(3): 251-62.
101. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin and insulin sensitivity. *Nutrition*. 2008; 24(3): 279-85.
102. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2012; 4(1): 52-67.
103. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003; 52(7): 1799-805.
104. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *Quar-*

- terly Journal of Medicine. 2002; 95(12): 787-96.
105. Hidayat R, Setiati S, Soewondo P. The Association Between Vitamin D Deficiency and Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients. *The Indonesian Journal of Internal Medicine*. 2010; 42(3): 123-9.
106. Hyppönen E, Läära E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3; 358(9292): 1500-3.
107. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 103:1033-1044.
108. Al-Daghri N, Alkharfy K, Al-Othman A, El-Kholie E, Mohararam O, Alokail M, et al. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012; 11(1): 85.
109. Penckofer S, Kouba JA, Wallis DE, Emanuele MA. Vitamin D and Diabetes Let the Sunshine In. *The Diabetes Educator*. 2008; 34(6): 939-40.
110. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 94(1): 225-33.
111. Bonakdaran S, Hami M, Hafeti A. The effects of Calcitriol on Albuminuria in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2012; 23(6): 1215-20.
112. Krul-Poel YH, Wee M, Lips P, Simsek S. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jan; 176(1): R1-R14.
113. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan; 36 Suppl 1(Suppl 1): S11-66.
114. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Tipo 2. Norma nº 052/2011 de 27/12/2011 atualizada a 30/07/2013.
115. International Diabetes Federation. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. 2017