



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA - FMB
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Largo do Terreiro de Jesus – Pelourinho
Tel.: (71) 3283-5582 FAX: (71) 3283-5567
www.possaude.ufba.br E-mail: pos.saude@ufba.br



**PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D EM
PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
E SUA RELAÇÃO COM CONTROLE GLICÊMICO E
FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR**

Maria Creusa Rolim

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2015

Ficha Catalográfica elaborada pela BUS – Biblioteca Universitária de Saúde da UFBA

R748

Rolim, Maria Creusa de Albuquerque

Prevalência de hipovitaminose D em portadores de diabetes mellitus tipo 2 e sua relação com controle glicêmico e fatores de risco cardiovascular/ Maria Creusa de Albuquerque Lins

Rolim- Salvador: M.C.A.L. Rolim, 2015.

VIII, 139p.: il.

Professor-orientador: Prof. Dr. Paulo Novis Rocha.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2015.

1. Vitamina D. 2. Diabetes Mellitus Tipo 2. 3. Obesidade. 4. Lipídeos. I. Universidade Federal da Bahia. II. Rocha, Paulo Novis. III. Título.

CDU 577.161.2



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA - FMB
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Largo do Terreiro de Jesus – Pelourinho
Tel.: (71) 3283-5582 FAX: (71) 3283-5567
www.possaude.ufba.br E-mail: pos.saude@ufba.br



**PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D EM PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM CONTROLE
GLICÊMICO E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR**

Maria Creusa de Albuquerque Lins Rolim

Professor-orientador: Paulo Novis Rocha

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, na área de concentração em Medicina (Endocrinologia e Metabologia).

Salvador (Bahia), 2015

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

Victoria Zeghbi Cochenski Borba, Prof. Assistente da Universidade Federal do Paraná, Professora do departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná e ministra aulas na disciplina de Endocrinologia e Metabologia. Graduação em Medicina pela Faculdade Evangélica de Medicina (1985), mestrado em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná (1991) e doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (2001). Especialização em osteoporose e metabolismo ósseo na University of Arkansas Medical Sciences (1993-96). Atua principalmente nos seguintes temas: osteoporose, densidade mineral óssea, vitamina D e osteoporose secundária.

Leila Maria Batista Araujo, Prof. Associada da Universidade Federal da Bahia, Professora do departamento de Clínica Médica com aulas na disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal da Bahia. Graduada em medicina pela Faculdade de Medicina pela Universidade Federal da Bahia (1976), mestrado em Ciências Biológicas pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (1978) e doutorado em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (1984), pós-doutorado na Harvard University- New England Deaconess e Joslin Diabetes Center. Atua principalmente nos seguintes temas: obesidade, diabetes mellitus e dislipidemia.

Fernando de Mello Almada Giuffrida, Prof. Auxiliar da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Professor do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC), diretor do departamento de Dislipidemia e Aterosclerose da SBEM-Nacional. Graduação em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (1999) e doutorado em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (2008).

Membro Suplente:

Paulo Novis Rocha (Professor-orientador), Prof. Adjunto da Universidade Federal da Bahia, Professor de Clínica Médica da Universidade Federal da Bahia, Coordenador da Disciplina de Bioestatística da Pós-graduação de Ciência da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Graduado em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (1995), doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (2005), Master of Science in Clinical Epidemiology and Health Services Research em Weill Cornell Medical College (2015).

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos pacientes, aos meus pais (Elvira e Rolim), aos meus mestres e a todos que participaram de modo ativo para a concretização desse trabalho.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia

- Faculdade de Medicina da Bahia

- Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos

- Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Professor Edgard Santos

Laboratório Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais –APAE– Salvador

FONTES DE FINANCIAMENTO

Auxílio Financeiro à Pesquisa com Projeto do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico –CNPq– Processo No 481284/2013-3;

Bolsa de Estudos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –CAPES.

AGRADECIMENTOS

Equipe:

Prof. Dr. Paulo Novis Rocha, professor-orientador, professor adjunto da Universidade Federal da Bahia, professor de Clínica Médica da Universidade Federal da Bahia, coordenador da disciplina de Bioestatística da Pós-graduação de Ciência da Saúde –PPgCS– da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia;

Bárbara Mendes Santos, graduanda em medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Colaboradores:

Rilma Ferreira de Souza Santos, preceptora e médica do serviço de nefrologia do Hospital Geral Roberto Santos, mestre em medicina e saúde pela Pós-graduação em Ciências da Saúde – PPgCS– da Universidade Federal da Bahia;

Gildasio Carvalho Conceição, gerente do Laboratório de Análises Clínicas da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais –APAE– Salvador, bioquímico técnico responsável pelo laboratório de doenças metabólicas do serviço de Genética Médica da Universidade Federal da Bahia;

Prof. Dr. Ricardo David Couto, professor associado da Universidade Federal da Bahia e coordenador do laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia;

Prof. Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, professora adjunta da Universidade Federal da Bahia, professora de Clínica Médica da Universidade Federal da Bahia, coordenadora da residência médica em endocrinologia do Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia;

Deane Guimarães de Sousa, médica endocrinologista, residência médica no Hospital Universitário Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (2013 – 2014);

Raimundo Nonato Gonçalves Costa, técnico de laboratório do laboratório central de análises clínicas do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE SIGLAS.....	12
ÍNDICE DE FIGURAS.....	14
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	15
ÍNDICE DE TABELAS.....	16
ÍNDICE DE QUADROS.....	18
I- RESUMO	20
II- INTRODUÇÃO.....	21
III- OBJETIVOS.....	25
III.1- OBJETIVO PRINCIPAL.....	25
III.2- OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	25
IV- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	26
IV.1- HISTÓRIA DA VITAMINA D.....	26
IV.2- FISILOGIA DA VITAMINA D.....	32
IV.3- FISIOPATOLOGIA DA HIPOVITAMINOSE D	39
IV.4- PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D	42
IV.4.1- ESTUDOS MULTICÊNTRICOS.....	43
IV.4.2- EUROPA.....	44
IV.4.3- OCEANIA.....	45

IV.4.4- ORIENTE MÉDIO E ÁSIA.....	45
IV.4.5- ÁFRICA.....	47
IV.4.6- AMÉRICA DO NORTE.....	48
IV.4.7- AMÉRICA DO SUL.....	49
IV.4.8- BRASIL.....	50
IV.4.9- DIABÉTICOS TIPO 2.....	52
IV.5- VITAMINA D E DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	54
IV.6- VITAMINA D E CARDIOVASCULAR.....	61
IV.6.1- PROTEÍNA C REATIVA.....	63
IV.6.2- ÁCIDO ÚRICO.....	65
IV.6.3- OBESIDADE.....	66
IV.6.4- LÍPIDES.....	67
IV.6.5- HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	69
V- MATERIAL E MÉTODOS.....	71
V.1- DESENHO DO ESTUDO.....	71
V.2- POPULAÇÃO.....	71
V.3- AMOSTRAGEM.....	71
V.4- VARIÁVEIS COLETADAS.....	72
V.4.1- ENTREVISTA.....	72
V.4.2- EXAME FÍSICO.....	72
V.4.3- COLETA DE SANGUE PERIFÉRICO.....	72
V.4.4- COLETA DE URINA.....	74
V.5- ASPECTOS ÉTICOS.....	74
V.6- ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	74

VI- RESULTADOS	76
VII- DISCUSSÃO.....	93
VII.1- PERFIL POPULACIONAL	93
VII.2- TERAPIA HIPOGLICEMIANTE	94
VII.3- TERAPIA DAS COMORBIDADES ASSOCIADAS	96
VII.4- VITAMINA D	99
VIII-CONCLUSÕES	108
IX- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

ÍNDICE DE SIGLAS POR ORDEM ALFABÉTICA

1. 1,25(OH)2D3.....1,25-dihidroxitamina D
2. 1-OHase.....1-alfa-hidroxilase
3. 24-OHase: CYP24A1.....24-hidroxilase
4. 25(OH)D.....25-hidroxitamina D
5. 7DHC.....7-dihidrocolesterol
6. AVE.....acidente vascular encefálico
7. CT.....colesterol total
8. CYP27B1.....citocromo p450 27B1
9. DCV.....doenças cardiovasculares
10. DLP.....dislipidemia
11. DM2.....diabetes mellitus tipo 2
12. EUA.....Estados Unidos da América
13. FGF-23.....fator 23 de crescimento do fibroblasto
14. FPS.....fator de proteção solar
15. HAS.....hipertensão arterial sistêmica
16. HbA1C.....hemoglobina glicada
17. HDL-c.....lipoproteína colesterol de alta densidade
18. HOMA-IR.....*homeostasis model assesement resistance index*
19. IAM.....infarto agudo do miocárdio
20. IMC.....índice de massa corpórea
21. IOM.....*Institute of Medicine*
22. IRC.....insuficiência renal crônica
23. LDL-c.....lipoproteína colesterol de baixa densidade
24. MEDdose mínima para eritema
25. NHANES.....*National Health and Nutrition Examination*
26. PCR-ultra.....proteína C reativa ultrasensível
27. PPAR- σ*peroxisome proliferator activator receptor- δ*
28. Pro.V.A.*Progetto Veneto Anziani*
29. PTH.....paratormônio

30. RANK-L.....ligante do receptor ativador do fator nuclear kb
31. RC.....Razão de Chance
32. RECORD.....*Randomised Evaluation of Calcium and/OR vitamin D*
33. RXR.....receptor retinóide X
34. SM.....síndrome metabólica
35. TG.....triglicerídeos
36. UV.....luz ultravioleta
37. UVB.....luz ultravioleta B
38. VDR.....receptor de vitamina D

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. Apresentação típica de duas crianças com raquitismo. A criança do meio é normal; as crianças em ambos os lados possuíam importante fraqueza muscular e deformidades ósseas, incluindo geno varo (direita) e geno valgo (esquerda).....	27
Figura II. Irradiação de crianças alemãs com lâmpada de mercúrio a vapor.....	28
Figura III. Publicações indexadas no PubMed com o tema vitamina D no período de 1920 a 2014.....	30
Figura IV. Linha do tempo sobre a história da vitamina D.....	31
Figura V. Formas nutricionais da vitamina D: vitamina D3 e vitamina D2.....	32
Figura VI. Transformação da vitamina D3 em 1,25(OH)2D.....	34
Figura VII. Fisiologia da vitamina D.....	36
Figura 1. Níveis de vitamina D de 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....	80
Figura 2. Prevalência de hipovitaminose D encontrada nos 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013 e estratificada em subgrupos com significância estatística pelo teste qui-quadrado.....	82

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e índice de massa corpórea em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.....	86
Gráfico 2. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e hemoglobina glicada em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.....	87
Gráfico 3. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e colesterol total em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.....	88
Gráfico 4. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e colesterol LDL em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.....	89
Gráfico 5. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e triglicerídeos em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.....	90

Gráfico 6. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e microalbuminúria em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.....91

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Perfil demográfico e clínico de 119 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....77

Tabela 2. Dados descritivos de tratamento de 119 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....78

Tabela 3. Descrição dos exames bioquímicos de 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....79

Tabela 4. Dados antropométricos e clínicos em 108 pacientes com DM2 estratificados pela presença de hipovitaminose D atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....81

Tabela 5. Descrição das variáveis contínuas estratificadas pela presença de hipovitaminose D em 108 portadores de DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....83

Tabela 6. Regressão logística univariada para identificar preditores de hipovitaminose D em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....	84
Tabela 7. Regressão logística multivariada para identificar preditores independentes de hipovitaminose D em 119 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....	85
Tabela 8. Variáveis que demonstraram correlação linear estatisticamente significativa com 25-hidroxivitamina D em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....	85
Tabela 9. Regressão Linear Múltipla tendo como variável dependente os níveis de 25(OH)D e variáveis independentes o controle glicêmico e as variáveis de risco cardiovascular em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.....	92

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro I. Tecidos com VDR.....	37
Quadro II. Potenciais aplicações terapêuticas relacionadas aos ligantes do VDR.....	37
Quadro III. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D multicêntricos levantados pelo autor	43
Quadro IV. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados no continente europeu levantados pelo autor.....	44
Quadro V. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados na Oceania levantados pelo autor.....	45
Quadro VI. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados no Oriente Médio e Ásia levantados pelo autor.....	46
Quadro VII. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D levantados pelo autor.....	47
Quadro VIII. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados no continente norte americano levantados pelo autor.....	48
Quadro IX. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados na América do Sul levantados pelo autor.....	50

Quadro X. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados no Brasil levantados pelo autor.....	51
Quadro XI. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D em portadores de DM2 levantados pelo autor.....	54
Quadro XII. Métodos laboratoriais utilizados para análises dos exames séricos e de urina.....	73

I- RESUMO

Título: PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SUA RELAÇÃO COM CONTROLE GLICÊMICO E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR **Objetivos:** 1) Identificar a prevalência de hipovitaminose D em portadores de DM2; 2) Correlacionar 25(OH)D com variáveis representativas do controle glicêmico e risco cardiovascular; 3) Identificar preditores de hipovitaminose D. **Métodos:** Estudo de corte transversal com pacientes consecutivos atendidos no ambulatório de endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013. Hipovitaminose D foi definida como 25(OH)D < 30 ng/mL, dosado por quimioluminescência. **Resultados:** Avaliamos 119 pacientes com diagnóstico de DM2 há $14,6 \pm 8,3$ anos, idade média $58,7 \pm 10,4$ anos. A maioria era de mulheres (70,6%), não brancos (89,9%), hipertensos (77,3%) e dislipidêmicos (76,5%). Insulina (72,3%) e metformina (76,5%) foram as drogas mais usadas para tratar DM2. A média de IMC $27,8 \pm 4,6$ kg/m² e 74,8% apresentavam excesso de peso. A média de HbA1C foi de $9,2 \pm 2,1\%$ e valores acima de 7,0% foi verificada em 70,6% da amostra. A despeito do uso de hipolipemiantes por mais de 2/3 da amostra, elevações de colesterol total (CT), LDL-c e triglicerídeos (TG) estiveram presentes em 32,4%, 51,4% e 23,4%, respectivamente. A prevalência de hipovitaminose D foi 62%. Preditores independentes de hipovitaminose D foram sexo feminino (RC 3,10 $p=0,024$), dislipidemia (RC 6,50 $p=0,001$) e obesidade (RC 2,55 $p=0,072$). Os níveis de 25(OH)D se correlacionaram significativamente com: IMC ($r=-0,199$ $p=0,040$), HbA1C ($r=-0,217$ $p=0,029$), CT ($r=-0,395$ $p=0,000$), LDL-c ($r=-0,320$ $p=0,001$), TG ($r=-0,336$ $p=0,000$) e microalbuminúria ($r=-0,235$ $p=0,020$). Na regressão linear múltipla, apenas CT ($\beta=-0,363$ $p=0,000$) e IMC ($\beta=-0,207$ $p=0,036$) permaneceram associados aos níveis de 25(OH)D. **Conclusões:** A prevalência de hipovitaminose D em portadores de DM2 foi elevada, semelhante à de regiões não tropicais. Sexo feminino, dislipidemia e obesidade foram preditores de hipovitaminose D. Baixos níveis de 25(OH)D se correlacionaram com níveis elevados de IMC e de CT. Futuros estudos são necessários para avaliar se a reposição de vitamina D contribuiria para melhorar estes parâmetros.

Palavras-chaves: 1. Vitamina D; 2. Diabetes Mellitus Tipo 2; 3. Obesidade; 4. Lipídeos.

II- INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um grave e crescente problema de saúde global (1). No ano de 2013, eram 382 milhões os portadores de diabetes e estima-se que, até 2035, esse número venha a ser de 592 milhões. Acredita-se que as maiores prevalências serão encontradas nos países em desenvolvimento (2).

A vitamina D é um importante hormônio para a homeostase mineral e integridade óssea, possuindo também vários benefícios pleiotrópicos não vinculados ao esqueleto, incluindo sistema endocrinológico (3). A hipovitaminose D vem emergindo como um problema de saúde a nível mundial. Calcula-se que um bilhão de indivíduos no mundo possuam essa deficiência vitamínica (4; 5).

Alguns estudos vêm chamando a atenção para um aumento na frequência de hipovitaminose D na população. Ginde *et al* se empenharam em avaliar a evolução nos níveis de vitamina D confrontando informações de dois estudos realizados em uma mesma população com intervalo de 10 anos entre o final de cada um. Eles compararam dados do *National Health and Nutrition Examination* (NHANES) III do período de 1988 – 1994 com dados do NHANES do período de 2001 – 2004 e encontraram queda nos níveis médios de 25(OH)D de 30 ng/mL para 24 ng/mL, assim como aumento na prevalência de hipovitaminose D de 55% para 77% (6).

Mesmo os indivíduos que vivem em áreas mais próximas à linha do equador, com incidência de anual adequada de luz solar, regiões ditas ensolaradas, não estão livres da hipovitaminose D. Em estudos na Arábia Saudita, Emirados Árabes, Austrália, Turquia, Índia e

Líbano, por exemplo, 30 a 50% das crianças e adultos possuíam níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (7-11).

A hipovitaminose D é aparentemente comum em pacientes portadores de DM2 (12; 13). Um estudo norte americano que usou a base de dados do NHANES do período 2001 a 2006 com 1.216 adultos (> 20anos) diabéticos, encontrou hipovitaminose D em 85,5% desses (14).

Alguns estudos apontam uma associação entre vitamina D, síndrome metabólica (SM) e DM2 (12; 14-18). Dados do Oriente, oriundos de um estudo de corte transversal realizado em Pequim e Xangai, envolvendo 3.262 adultos de idade entre 50 e 70 anos revelaram hipovitaminose D em 93,6% dos avaliados e uma associação significativa entre a hipovitaminose e um aumento no risco de desenvolver SM e resistência à insulina (18). No Reino Unido, estudo de corte transversal avaliou 6.810 britânicos brancos adultos com idade de 45 anos e encontrou associação inversa entre vitamina D e SM (17). Nos Estados Unidos da América (EUA), um estudo de corte transversal usando dados do NHANES III 1988 – 1994, com 6.228 adultos, sendo 2,8% portadores de DM2, demonstrou nos não hispânicos brancos e mexicanos residentes nos EUA que possuíam hipovitaminose D aumento do risco de DM2 (19). Um importante estudo de coorte, *Nurses' Health Study*, com seguimento de 20 anos, realizado em 83.779 enfermeiras norte americanas, com idade entre 30 e 55 anos, verificando do consumo de vitamina D e cálcio na dieta ou por suplementos vitamínicos a cada 2 – 4 anos, sugeriu um potencial efeito protetor da vitamina D no desenvolvimento de DM2 (20).

Evidências epidemiológicas indicam o DM2 como fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), elevando seu risco em duas a

quatro vezes quando comparados aos não diabéticos (21). Uma metanálise de 102 estudos prospectivos, incluindo dados de 698.782 indivíduos, foi capaz de demonstrar aumento em duas vezes no risco de doença cardiovascular em diabéticos de modo independente dos outros fatores de risco convencionais como hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia e obesidade (22).

Já a associação entre hipovitaminose D e DCV é mais controversa. Aparentemente, há uma relação entre a deficiência de vitamina D e desfechos cardiovasculares adversos, podendo ser um fator negligenciado e importante para sua patogênese (23). A vitamina D parece exercer influência em diferentes setores capazes de contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular incluindo inflamação, calcificação vascular, proliferação e crescimento de células do músculo liso vascular, hipertrofia dos miócitos, aumento da camada média intimal das artérias, regulação do sistema renina-angiotensina, controle da pressão arterial e resistência à insulina pelas células pancreáticas (11; 23-31).

Estudos recentes cogitam a hipovitaminose D como fator de risco para o desenvolvimento de DCV em pacientes portadores de DM2 (20; 32). Cigolini *et al* realizaram um estudo caso controle com 459 pacientes DM2 pareados 1:1 com controles saudáveis. Eles encontraram uma alta prevalência de hipovitaminose D em DM2 quando comparados aos não diabéticos (60,8% versus 42,8% $p < 0,001$) além de uma forte associação inversa entre os níveis de 25(OH) e a prevalência de DCV em DM2 (RC 1,70; IC 95% 1,1–2,6; $p < 0,01$) (32). Outro estudo, realizado na Turquia, demonstrou que a hipovitaminose D, presente em 73% da população de 171 indivíduos DM2 ambulatoriais, foi preditora de maiores níveis de glicemia de jejum, pós-prandial e descontrole glicêmico; nesse estudo, valores de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL se correlacionaram com aumento dos fatores de risco cardiovascular como elevações dos

níveis de ácido úrico e queda nos níveis de lipoproteína colesterol de alta densidade (HDL-c) (33).

No Brasil, existem poucos estudos sobre a prevalência de hipovitaminose D. Ao avaliarem 73 indígenas entre 40 e 86 anos da região sul do Brasil (cidade de Nonoai- RS) da Rocha *et al* encontraram prevalência de 67,1% de hipovitaminose D e 54,8% de SM (34). Arantes *et al* realizaram um estudo de corte transversal envolvendo 1.933 mulheres pós-menopausadas oriundas de cidades brasileiras localizadas em diferentes latitudes (Recife, Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre) e detectaram prevalência de hipovitaminose D em 68,3% das avaliadas. Neste estudo, os níveis de 25(OH)D foram mais baixos em Porto Alegre (61,8 nmol/L ou 24,7 ng/mL), cidade situada na latitude 33°05'S, e mais elevados em Recife (74,6 nmol/L ou 29,8 ng/mL) e Salvador (82,4 nmol/L ou 32,9 ng/mL), cidades mais próximas da linha do Equador (35). Não foram encontrados estudos de prevalência da hipovitaminose em humanos portadores de DM2 no Brasil tampouco na Bahia.

O Estado da Bahia situa-se entre as latitudes 8°32'S e 18°20' S; sua capital Salvador, situa-se a 12°58'S. Trata-se de uma região que possui incidência solar adequada durante todo o ano. Por outro lado, a Bahia é o estado brasileiro com maior percentual de não brancos (77,8%) e há evidências de que a melanina pode dificultar a penetração dos raios solares na pele e a conversão de vitamina D (36).

III- OBJETIVOS

III.1- OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar a prevalência de hipovitaminose D em portadores de DM2.

III.2- OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1- Correlacionar níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1C), glicemia de jejum e 25(OH)D;
- 2- Correlacionar PTH, cálcio, fósforo, magnésio e 25(OH)D;
- 3- Correlacionar IMC com níveis de 25(OH)D;
- 4- Correlacionar lípidos, ácido úrico, proteína C reativa ultrasensível (PCR-ultra), pressão arterial, circunferência abdominal e relação cintura/quadril com níveis de 25(OH)D.

IV- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

IV.1- HISTÓRIA DA VITAMINA D

O primeiro relato do reconhecimento da importância da luz solar na promoção da saúde humana foi feito por Hipócrates, na Grécia antiga. Ele relatou que regiões mais ensolaradas eram mais saudáveis para se viver (37). Quase 2000 anos depois, surgiu a primeira evidência para a importância da luz solar para a saúde humana.

Com a revolução industrial no norte da Europa, pessoas começaram a se congregarem em cidades e viver em habitações construídas com estreita proximidade umas das outras. Além disso, a queima de carvão poluiu a atmosfera resultando em redução da exposição direta à luz solar. Na segunda metade do século XVII, Whistler, Glissen e DeBoot reconheceram nas crianças de cidades industrializadas no norte da Europa um importante retardo no crescimento associado a deformidades esqueléticas tais como projeções ósseas ao longo da caixa torácica (rosário raquítico), pernas arqueadas e joelhos valgus, denominando a doença de raquitismo. As mesmas deformidades também passaram a ser encontradas em cidades industrializadas dos EUA nos séculos XVIII e XIX. Com a era industrial, a doença passou a ser comum e devastadora. Em Leiden, na Holanda, e Glasgow, na Escócia, mais de 90% das crianças eram acometidas. Em Boston, nos EUA, aproximadamente 80% das crianças sofriam desta doença óssea incapacitante (38).

Em 1822, Sniadecki verificou uma alta prevalência de raquitismo nas crianças que viviam na cidade de Varsóvia, o que não era observado nas crianças residentes em áreas rurais. Ele levantou a hipótese de que a inadequada exposição solar deveria ser a maior responsável pelo desenvolvimento de raquitismo nessas crianças (39). Em 1890, um missionário

e epidemiologista, Theodore Palm, reconheceu que crianças que viviam em cidades industrializadas da Grã-Bretanha possuíam alto risco para desenvolver raquitismo, fato não observado por outros missionários na Índia e China, onde as crianças, mesmo miseráveis e mal nutridas, estavam livres dessa doença. Palm concluiu a importância de reconhecer banhos de sol como capazes de prevenir o raquitismo e que algum tipo de registro deveria ser desenvolvido para medir as propriedades da “cura pelo sol” (40).

Figura I. Apresentação típica de duas crianças com raquitismo. A criança do meio é normal; as crianças em ambos os lados possuíam importante fraqueza muscular e deformidades ósseas, incluindo geno varo (direita) e geno valgo (esquerda).



Fonte: Holick MF: *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:1678S-1688S.

Os esforços aumentaram para reconhecer a doença e seu tratamento. Em 1918, Mellanby et al. impediram raquitismo em filhotes de cachorros com o uso de óleo de fígado de bacalhau (41). Em 1919, Huldschinsky expôs crianças com raquitismo a uma lâmpada de mercúrio observando uma melhora dramática do raquitismo (38). Em 1921, Hess e Unger observaram, nas crianças de Nova York que foram expostas à luz solar em um telhado do hospital por alguns meses e em ratos expostos à lâmpada de mercúrio, uma melhora do raquitismo (42; 43).

Figura II. Irradiação de crianças alemãs com lâmpada de mercúrio a vapor.



Fonte: Chesney RW: *Theobald palm and his remarkable observation: how the sunshine vitamin came to be recognized. Nutrients* 2012;4:42-51.

Esses achados levaram Steenbock e Black, Hess e Weinstock a irradiarem uma grande variedade de substâncias, incluindo gramíneas e óleos vegetais; sugerindo que o processo de irradiação seria capaz de transmitir atividade antirraquítica aos alimentos (44; 45). Isso levou Steenbock a introduzir o conceito de irradiação com raios ultravioletas em alimentos com a finalidade de tratar e prevenir o raquitismo (44). O leite foi inicialmente fortificado de modo

sintético com irradiação para atividade antirraquítica. Este processo essencialmente simples foi capaz de erradicar o raquitismo em países que o adotaram (38).

Nos anos seguintes, Elmer V. McCollum, um químico da Universidade de Wisconsin, descobriu o composto que hoje é conhecido como vitamina D. Naquela época, sabia-se que o óleo de fígado de bacalhau seria capaz de prevenir a cegueira noturna e fraturas. McCollum queria saber se o óleo de fígado de bacalhau manteria suas propriedades terapêuticas após aquecido. Numa série de experiências, McCollum et al. aqueceu e oxigenou o óleo de fígado de bacalhau e observou que o óleo não mais mantinha sua propriedade de combater a cegueira noturna, no entanto permanecia capaz de reduzir fraturas (46). Isso os levou a concluir que havia dois compostos ativos diferentes no mesmo óleo. O composto que foi destruído pelo aquecimento e oxigenação foi então nomeado vitamina A e o componente estável ao calor ficou conhecido como vitamina D (46).

Até o início da década de 30, a utilização de óleo de fígado de bacalhau e a luz ultravioleta (UV) eram dois conceitos concorrentes e independentes na prevenção do raquitismo. Windaus et al. em 1937 descobriram o precursor da vitamina D3, o 7-dihidrocolesterol (7DHC). Eles isolaram o 7DHC de pele de animais, irradiaram-no com luz ultravioleta e induziram a formação de vitamina D3 (47). Desse modo, McCollum isolou a vitamina D e Windaus unificou duas diferentes linhas de evidências recebendo o Prêmio Nobel de química pelo trabalho (48).

A partir de então, a vitamina D passou a ser o novo milagre e inúmeros produtos foram enriquecidos com ela, incluindo manteiga de amendoim, cachorro-quente, refrigerante, pão e até cerveja, introduzida por Schlitz Brewery e comercializada como a “cerveja com a ensolarada energia no verão e no inverno” (100 UI ou 2.5 µg a cada 250 g da lata) (38). Após a Segunda Guerra Mundial, o processo de fortificação não foi cuidadosamente monitorado

e quantidades excessivas dessa vitamina foram adicionadas aos produtos de leite, causando um surto de intoxicação por vitamina D entre lactentes e crianças jovens (49). Tal fato levou à proibição da fortificação de diversos produtos com vitamina D na maioria dos países europeus (38).

A “vitamina do sol” durante muitos anos recebeu atenção apenas com relação a sua função no metabolismo do cálcio e dos ossos. No entanto, descobertas recentes vêm mostrando que a vitamina D não é apenas um regulador da homeostase do cálcio e fósforo, mas, aparentemente, possui inúmeros efeitos pleiotrópicos sobre diversos sistemas, incluindo o sistema cardiovascular, sistema nervoso central, endocrinológico, sistema imune, a diferenciação de células e o crescimento celular (50; 51). A vitamina D segue ganhando maior importância no meio científico com aumento do número de publicações indexadas a revistas científicas nas últimas décadas (Figura III).

A Figura IV ilustra a evolução do conhecimento a respeito da vitamina D. Ela chama a atenção para os principais fatos relevantes relacionados à sua descoberta, relação com o ambiente, importância na vida cotidiana e destaque que vem adquirindo no meio científico.

Figura III. Publicações indexadas ao PubMed com o tema vitamina D no período de 1920 a 2014.

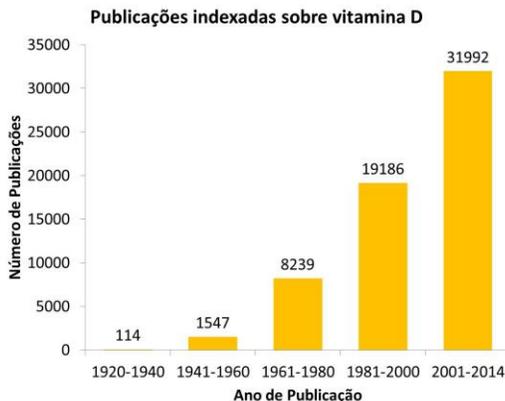
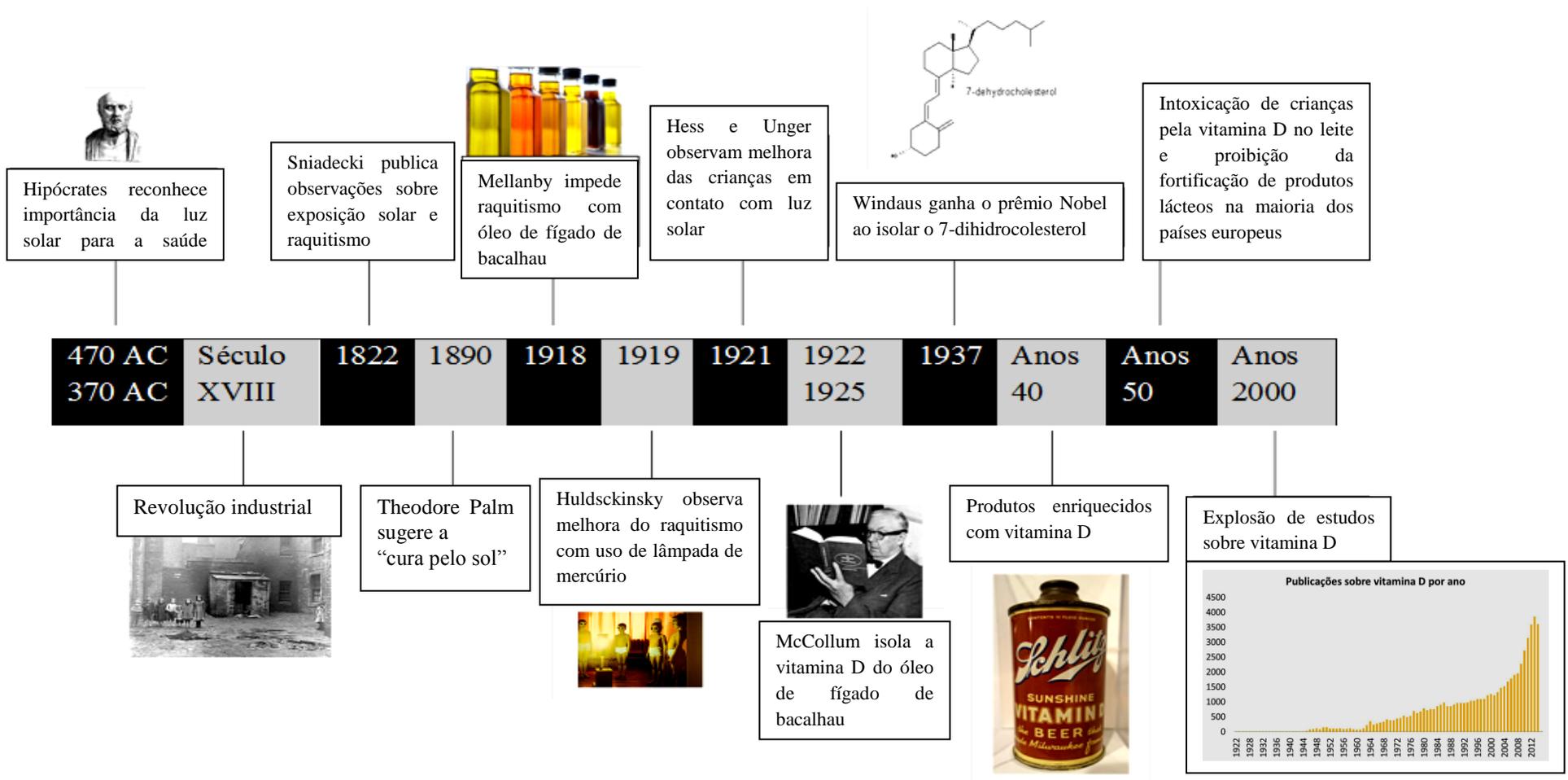


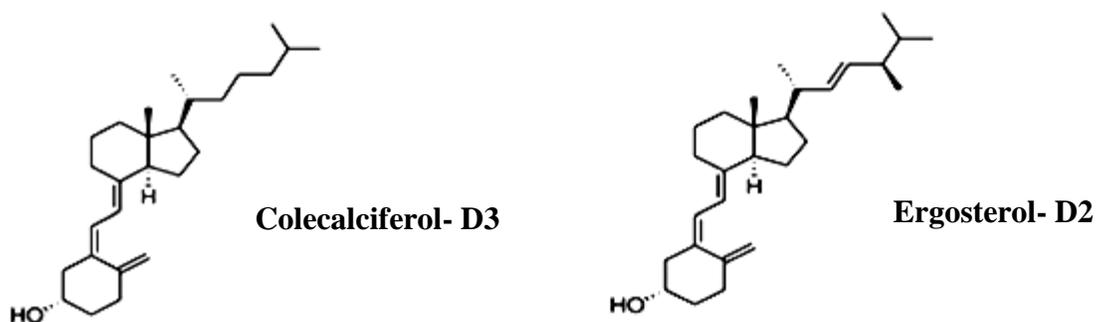
Figura IV. Linha do tempo sobre a história da vitamina D.



IV.2- FISIOLOGIA DA VITAMINA D

A vitamina D é um hormônio lipossolúvel que possui duas principais formas: a vitamina D2, ou ergocalciferol, obtida com a irradiação do ergosterol pela luz ultravioleta e encontrada naturalmente em alimentos de origem vegetal; a vitamina D3, ou colecalciferol, sintetizada a partir da lanolina ou do precursor 7-dihidrocolesterol da pele, presente em alimentos de origem animal, porém, sobretudo adquirida após a exposição da pele ao sol ou à luz ultravioleta B (UVB) (Figura V) (5; 52; 53). Ambas as formas de vitamina D são transportadas por uma glicoproteína denominada proteína de ligação da vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*) (54).

Figura V. Formas nutricionais da vitamina D: vitamina D3 e vitamina D2.



Fonte: adaptada de Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: *Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev* 1998;78:1193-1231.

Daqui em diante, a expressão “vitamina D” se refere tanto à vitamina D2 quanto à vitamina D3 de acordo com os padrões internacionais (5).

Peixes oleosos como salmão, cavala e arenque possuem quantidades variáveis de vitamina D em sua carne. Uma porção de 150g de peixe oleoso contém em média 400-500 UI de vitamina D (1 UI = 25 ng). Cogumelos desidratados pelo sol e óleo de fígado de bacalhau

também são fontes naturais de vitamina D (55). Nos Estados Unidos da América, alguns alimentos são fortificados com vitamina D, incluindo leite, suco de laranja, pães e alguns iogurtes. Na Europa, margarina e alguns cereais são fortificados (55). A vitamina D ingerida é incorporada aos quilomicrons e transportada pelo sistema linfático (56). No entanto, obter uma quantidade suficiente de vitamina D através da dieta é muitas vezes difícil (55; 57).

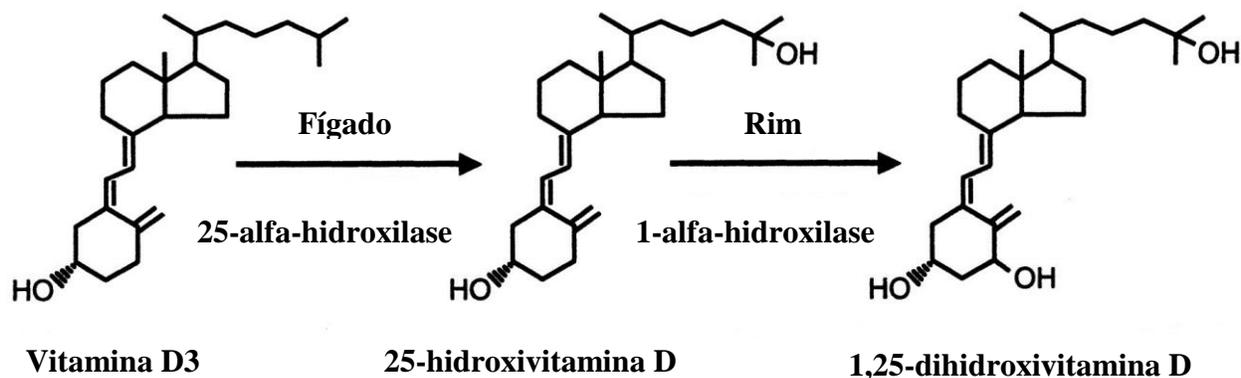
Para os seres humanos e a maioria dos vertebrados, a principal fonte de vitamina D se dá a partir da irradiação da pele por raios UVB, seja por raios solares ou bronzeamento artificial (55; 58-62). Estima-se que 90-95 % do requerimento de vitamina D seja proveniente dessa fonte (58; 63-65). Isso torna a vitamina D única entre os hormônios, pois pode ser produzida na pele (56).

A exposição à luz solar ou luz artificial em câmaras de bronzeamento é muito efetiva na produção de vitamina D pela pele. A exposição a raios UVB capazes de fazer uma coloração rosa clara na pele [1 dose mínima para eritema (MED)] de uma pessoa em trajes de banho é equivalente à ingestão de 10.000 UI a 20.000 UI de vitamina D₂ (66). Durante a exposição à luz solar, radiações UVB (290-315 nm) atingem a pele sendo absorvidas pelo 7-dihidrocolesterol (pró-vitamina D₃), presente na membrana plasmática dos queratinócitos epidérmicos e fibroblastos dérmicos, desencadeando fotólise da pró-vitamina D₃ em pré-vitamina D₃ (63-65). Uma vez formada, a pré-vitamina D₃ rapidamente sofre transformação das suas ligações duplas para formar vitamina D₃ (65; 67).

Tanto a vitamina D produzida na pele, quanto a vitamina D adquirida na dieta são armazenadas e estocadas no organismo pelos adipócitos (5). A vitamina D circulante liga-se à DBP para ser transportada ao fígado e sofrer a primeira hidroxilação (5). No fígado, através da

25-alfa-hidroxilase, a vitamina D transforma-se em 25(OH)D. Depois, no rim, ocorrerá a segunda hidroxilação, por meio da enzima (1-OHase), também conhecida como citocromo p450 27B1 (CYP27B1), para se transformar em sua forma biologicamente ativa a 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)2D3] ou calcitriol (51; 64; 65; 68) que tem estrutura similar aos hormônios esteróides, como os hormônios sexuais (estradiol) e glicocorticoides (cortisona) (Figura VI) (51).

Figura VI. Transformação da vitamina D3 em 1,25(OH)2D.



Fonte: adaptada de DeLuca HF: *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D*. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-1696S.

A enzima 1-OHase é regulada por diferentes fatores. Ela é estimulada pelo paratormônio (PTH) e por baixos níveis séricos de fósforo e cálcio; e inibida pelo fator 23 de crescimento do fibroblasto (FGF-23) produzido nos osteócitos e por ela mesma (5). Através de um mecanismo de retroalimentação, a 1,25(OH)2D3 regula a síntese e secreção de PTH nas glândulas paratireoides (5). O FGF-23, secretado no osso, provoca nas células do intestino delgado e renais, a internalização do co-transportador sódio-fosfato e suprime a síntese de 1,25(OH)2D3 (5).

A 1,25(OH)₂D₃ penetra na célula e se liga ao receptor de vitamina D (VDR), um membro da superfamília de receptores nucleares (69). Posteriormente, essa ligação 1,25(OH)₂D₃ e VDR forma um complexo heterodímero com o receptor retinóide X (RXR), VDR-RXR, e se liga a um gene sensível de resposta (66).

O efeito clássico de 1,25(OH)₂D₃ ocorre após ligar-se ao VDR atuando no transporte ativo de cálcio. A 1,25(OH)₂D₃ age principalmente no intestino delgado, aumentando a absorção de cálcio por um mecanismo ATP dependente. Após interação VDR-RXR, a 1,25(OH)₂D₃ estimula a expressão epitelial dos canais de cálcio [receptor de potencial transitório do canal de cátion, subfamília V, membro 6 (TRPV6)] e sintetiza a calbindina 9K, uma proteína de ligação do cálcio (5; 52). Esse transporte ativo de cálcio funciona até um limite máximo. Já a absorção de cálcio independente de vitamina D, através da difusão passiva paracelular, não possui um máximo e é dependente exclusivamente da ingestão de cálcio (52; 58; 66).

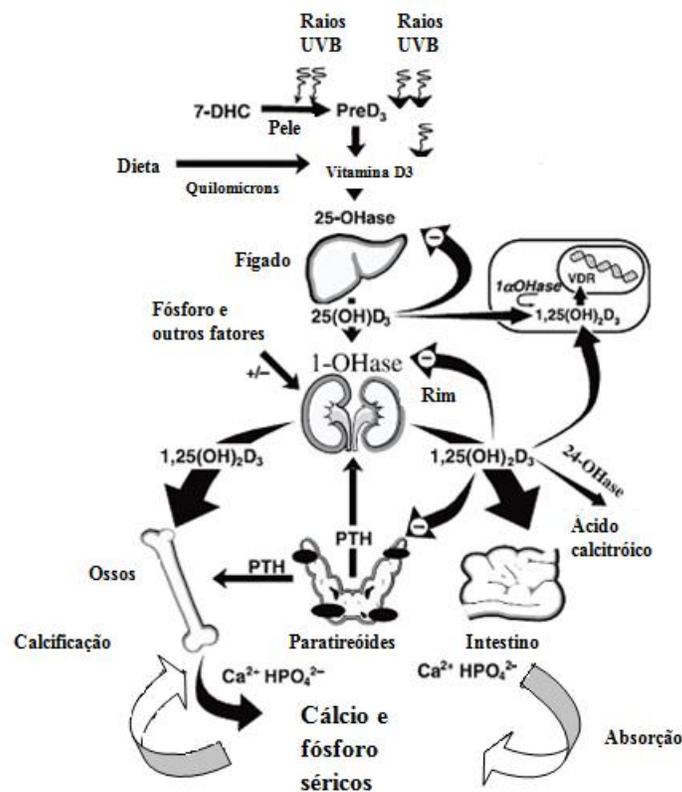
Nos ossos, a 1,25(OH)₂D₃ é reconhecida pelos receptores dos osteoblastos causando um aumento na expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear κB (RANK-L). O RANK, receptor do RANK-L nos preosteoclastos, liga-se RANK-L e induz os preosteoclastos a se tornarem osteoclastos maduros. Os osteoclastos maduros são capazes de mobilizar cálcio e fósforo do osso, mantendo seus níveis sanguíneos. Níveis adequados de cálcio e fósforo são fundamentais para manter a mineralização do esqueleto (5).

Quando os níveis de vitamina D são baixos, a absorção de cálcio se torna insuficiente para satisfazer as necessidades não apenas à saúde do osso, mas para a maioria das funções metabólicas e atividades neuromusculares. A resposta metabólica acontece com o aumento na produção e liberação de PTH para a circulação. O PTH aumenta a reabsorção

tubular de cálcio nos rins, a mobilização óssea de cálcio e a produção de 1,25(OH)₂D₃ restaurando a homeostase do cálcio (Figura VII) (58; 66).

Para evitar intoxicação pela vitamina D a partir da exposição aos raios UVB, por um mecanismo de *feedback*, a 1,25(OH)₂D₃ sofre ação da enzima 24-hidroxilase (24-OHase: CYP24A1) no rim e se transforma em um metabólito inativo hidrossolúvel denominado 24,25-dihidroxivitamina D, ou ácido calcitróico, e posteriormente é excretado na bile (5; 50; 52).

Figura VII. Fisiologia da vitamina D.



Fonte: adaptada de Holick MF: *Vitamin D for health and in chronic kidney disease. Seminars in Dialysis* 2005;18:266-275.

A hidroxilação de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D e a sinalização pelo VDR ocorre em diversos tecidos que não estão tradicionalmente envolvidos na homeostase do cálcio. Muitos

tecidos produzem a enzima 1-OHase como a paratireoide, osso, placenta, próstata, queratinócitos, macrófagos, linfócitos T, células dendríticas e algumas células neoplásicas, o que os torna capazes de produzir a 1,25(OH)₂D de modo autócrino e parácrino, dependendo de suas necessidades (51).

Como mostrado no Quadro I, diversos tecidos e células do corpo possuem receptor de vitamina D (5; 58; 70-73).

Quadro I. Tecidos com VDR.

Paratireóide	Hipófise
Intestino	Estômago
Rim	Mama
Osso	Ovário
Pâncreas	Próstata
Cérebro	Timo
Coração	Tecido hematopoiético
Hipotálamo	

Direta ou indiretamente, a 1,25(OH)₂D controla mais de 200 genes, incluindo genes responsáveis pela regulação da proliferação e diferenciação celular, apoptose e angiogênese (74). De tal forma que a vitamina D parece não agir apenas sobre o metabolismo ósseo e mineral, podendo também desempenhar diversas funções no organismo (58; 66; 74) (Quadro II).

Quadro II. Potenciais aplicações terapêuticas relacionadas aos ligantes do VDR.

Doenças inflamatórias	artrite reumatoide, artrite psoriática
Doenças dermatológicas	psoríase, ceratite actínica, dermatite seborreica, fotoenvelhecimento
Doenças ósseas	osteoporose pós-menopausa, osteoporose induzida por corticoides
Doenças metabólicas	hiperparatireoidismo secundário, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica
Neoplasias	próstata, colon, mama, pele, fígado, mielodisplasia, leucemia
Doenças autoimunes	lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla

Embora a 1,25(OH)₂D seja a forma ativa da vitamina D, ela não deve ser utilizada para refletir os níveis dessa vitamina por diversas razões: 1) Sua meia vida é curta, de aproximadamente 8 horas; já a 25(OH)D possui meia vida de 3 semanas; 2) A concentração circulante de 25(OH)D é 1000 vezes maior quando comparada com a 1,25(OH)₂D (ng/mL vs pg/mL); 3) A produção de 1,25(OH)₂D sofre efeito do PTH e pode ser normal ou mesmo elevada em pacientes deficientes para vitamina D, como resultado de um hiperparatireoidismo secundário (58; 71; 75; 76). A medida padrão do status de vitamina D então é a 25(OH)D e reflete os níveis dessa vitamina a partir da síntese cutânea e ingestão dietética (56; 58; 77).

IV.3- FISIOPATOLOGIA DA HIPOVITAMINOSE D

Uma variedade de fatores afetam a produção cutânea de vitamina D. A camada de ozônio absorve eficientemente radiação solar UVB e alterações no ângulo do ápice do sol podem influenciar a produção cutânea de vitamina D3 (55). Isso faz com que a exposição ao sol no início da manhã, final da tarde ou durante o inverno em latitudes acima de 37 ° resultem em pouca ou nenhuma produção cutânea de vitamina D3 (58; 67; 78). A distância que a luz solar percorre na atmosfera da Terra é menor em regiões mais próximas do equador (11); assim, os raios UVB são mais intensos e a síntese de vitamina D é possível durante todo o ano em zonas que se estendem entre as latitudes 23.5 ° N e 23,5 ° S (trópicos). Em latitudes além dessas, o ângulo de luz que atinge a Terra é tal que a intensidade UVB se torna insuficiente para a síntese de vitamina D em alguns meses do ano (79).

A urbanização e poluição atmosférica também exercem influência negativa sobre os níveis da vitamina D por redução nos níveis de raios UVB mesmo em países tradicionalmente ensolarados e localizados em latitudes mais próximas à linha do equador (80).

Protetores solares são projetados para absorver a radiação UVB e evitar queimaduras solares, mas também diminuem acentuadamente a produção de vitamina D3. Fator de proteção solar (FPS) de 8 ou 15, usados corretamente, são capazes de reduzir a produção de vitamina D3 em 95% e 99 %, respectivamente (81).

Os efeitos dos raios solares se modificam de acordo com a pigmentação da pele (82), pois a melanina funciona como um eficaz filtro solar natural (55; 81; 83-85). Como os filtros solares comerciais, ela é muito eficaz na absorção de radiação UVB e altera a síntese da vitamina D3 na pele (83). Isso seria capaz de explicar o porquê de pessoas com mais melanina

geralmente possuem menores níveis vitamina D ao serem comparados aos indivíduos de raça branca (86; 87). Negros e pardos necessitam de um tempo de exposição solar 5-10 vezes maior que brancos para produzir a mesma quantidade de vitamina D3 (83).

Cobrir a pele com roupas igualmente desempenha um papel importante na conversão de vitamina D (52; 88). Na Jordânia, uma região de incidência solar adequada durante todo ano, comparou-se homens e mulheres em uso de diferentes vestimentas femininas (estilo ocidental, roupas que cobrem todo corpo exceto mãos e face e roupas que não permitem qualquer exposição corporal), com idade entre 18 e 45 anos. Foi observado que as vestimentas possuem efeitos adversos sobre os níveis de 25(OH)D, podendo produzir um estado secundário de hiperparatireoidismo em longo prazo. Homens também apresentam níveis de 25(OH)D mais elevados do que nas mulheres com roupas não ocidentalizadas (82).

Idosos convertem menos vitamina D pela pele do que a população mais jovem causando maior susceptibilidade do idoso a essa hipovitaminose (89; 90). Nos idosos acima de 70 anos, o envelhecimento gera uma redução em mais de 50% na capacidade de produzir 7-dihidrocolesterol pela pele quando comparado aos jovens. Além da produção reduzida pela pele, os idosos geralmente se expõem menos à luz solar (89).

Além dos fatores citados, por ser uma vitamina lipossolúvel, patologias que interferem na absorção intestinal de gordura alimentar (cirurgia bariátrica e doenças disabsortivas) (91; 92) e alguns medicamentos (anticonvulsivantes, drogas para tratamento de HIV-AIDS, corticosteróides, rifampicina, colestiramina e orlistate) interferem na absorção e conversão de vitamina D pelos humanos (52; 93-95). A obesidade possui influência negativa sobre os níveis de vitamina D devido ao sequestro da mesma pelo tecido adiposo (96; 97).

Pacientes com síndrome nefrótica perdem a proteína de ligação da vitamina D pela urina, também sendo considerado fator de influência negativa para os níveis adequados da vitamina (5). Pacientes com doenças granulomatosas, alguns linfomas e hiperparatireoidismo primário possuem um aumento do metabolismo de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D e também são considerados de alto risco para deficiência de vitamina D (56; 98).

IV.4- PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D

Recentemente, os pontos de corte para definição de hipovitaminose D vêm sendo debatidos. Grande parte dos investigadores acredita que níveis de 25(OH)D acima de 30 ou mesmo 40 ng/mL seriam ideais, no entanto, outros autores creem que níveis acima de 20 ng/mL seriam suficientes (5). Em 2011, a *Endocrine Society* definiu hipovitaminose como um nível de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) (56), porém, o *Institute of Medicine* (IOM) definiu hipovitaminose D como 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (97).

Embora não haja consenso sobre quais níveis de 25(OH)D seriam considerados ótimos para definir suficiência de vitamina D, alguns pontos foram estabelecidos para esclarecer esses valores: 1) os níveis de 25(OH)D são inversamente associados com os níveis de PTH até valores de 30 a 40 ng/mL, a partir desse ponto, os valores de PTH atingem seu nadir (51; 99-101); 2) o transporte intestinal de cálcio aumenta em 45 a 65% nas mulheres quando os valores de 25(OH)D superam 20 a 32 ng/mL (102). Considerando esses dados, a deficiência de vitamina D foi definida pela maioria dos estudiosos como níveis de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) (5; 56; 97; 103; 104), níveis de 25(OH)D entre 21 e 29 ng/mL podem ser considerados como insuficiência de vitamina D, níveis maiores ou iguais a 30 ng/mL considerados como indicativos de suficiência da vitamina (51; 56) e níveis de 25(OH)D acima de 150 ng/mL são considerados tóxicos (5; 97; 105). Vale ressaltar que esses pontos de corte foram definidos baseados quase exclusivamente em países ocidentais e em estudos com populações idosas (106).

O status de vitamina D na população vem sendo estudado em todos os continentes e na maioria dos países ao redor do mundo (107). Nos próximos parágrafos

descreveremos a prevalência e os níveis de vitamina D em diferentes continentes e países, com ênfase nos adultos, e, posteriormente, no subgrupo de pacientes com DM2.

IV.4.1- ESTUDOS MULTICÊNTRICOS

Levando em conta a análise de vitamina D na população mundial, alguns estudos merecem ser considerados (108-111).

Quadro III. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D multicêntricos levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Kuchuk <i>et al</i>, 2009 (108)	Mulheres pós-menopausadas	66,4 ± 6,7	7.441	Multicêntrico 29 países de seis continentes	< 30	Quimiol	78,8%
Lips <i>et al</i>, 2006 (109)	Mulheres pós-menopausadas	67,1 ± 7,7	2.606	Multicêntrico 18 países de seis continentes	< 30	Quimiol	64,0%
Hagenau <i>et al</i>, 2009 (110)	Metanálise 394 estudos ambos os sexo	15 – 75	33.266	Multicêntrico	< 30	Diferentes ensaios	80,4%

§ Idade expressa em média ± DP ou em intervalo de idades.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

Esses dados demonstram que a hipovitaminose D pode não ser exclusividade de uma localização geográfica ou um comportamento alimentar, parecendo ter um comportamento de pandemia. Corrobora para isso o fato de diferentes regiões do globo mostrarem uma importante prevalência de hipovitaminose D e a média de 25(OH)D na população mundial se encontrar abaixo do ponto de corte estabelecido como normal nos estudos relatados.

IV.4.2- EUROPA

O continente europeu parece não estar livre da hipovitaminose D, mesmo com alguns alimentos enriquecidos com vitamina D.

Quadro IV. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados no continente europeu levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Bruyère <i>et al</i>, 2014 (111)	Mulheres pós-menopausadas	83,4 ± 2,9	8.532	Europa ¥	< 30	RAI	80,9%
Vierucci <i>et al</i>, 2014 (112)	Jovens entre 10 e 21 anos	14,3 ± 3,6	427	Itália	< 30	RAI	82,2%
Vescini <i>et al</i>, 2011 (113)	Adultos HIV	36 ± 4,3	810	Itália	< 30	ELISA	53,0%
Calatayud <i>et al</i>, 2009 (114)	Jovens saudáveis	26,6 ± 3,3	116	Espanha	< 30	ELISA	83,6%
Zgaga <i>et al</i>, 2011 (115)	Adultos saudáveis	61,3 ± 10,5	2.235	Escócia	< 30	HPLC	63,4%
Napiórkowska <i>et al</i>, 2009 (116)	Mulheres saudáveis	69,1 ± 5,7	274	Polônia	< 30	Quimiol	96,0%
O'Sullivan <i>et al</i>, 2008 (117)	Adultos saudáveis	36,3 ± 9,5	70	Irlanda	< 30	RAI	51,0%
Ryan <i>et al</i>, 2006 (118)	Adultos com fratura	61,6 ± 14,1	870	Inglaterra	< 30	RAI	81,4%
Hyppönen <i>et al</i>, 2006 (119)	Adultos saudáveis	45	7.198	Inglaterra	< 30	ELISA	75,8%

§ Idade expressa em média ± DP ou em intervalo de idades.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

¥ Estudo europeu multicêntrico

Vale ressaltar, que, embora os dados de prevalência da hipovitaminose D sejam conflitantes nos diversos estudos, essa permanece importante e atinge mais de 50% das populações avaliadas nos diferentes países europeus.

IV.4.3- OCEANIA

Apesar de ser uma região com clima ensolarado, a Oceania é um continente que também sofre com a hipovitaminose D. São poucos os estudos com vitamina D nesse continente, entretanto, os encontrados demonstram importante prevalência de hipovitaminose D.

Quadro V. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados na Oceania levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Robinson et al, 2013 (120)	Mulheres com osteoporose	76 ± 6,4	2.368	Austrália	< 30	Diferentes ensaios	88,3%
Daly et al, 2012 (121)	Adultos saudáveis	47,6 ± 15,1	11.247	Austrália	< 30	Quimiol	73,0%
Rockell et al, 2006 (122)	Adultos saudáveis	> 15 anos	2.945	Nova Zelândia	< 30	RAI	87,0%

§ Idade expressa em média ± DP ou em intervalo de idades.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

Tanto a Austrália, quanto a Nova Zelândia, demonstraram prevalências de hipovitaminose D surpreendente nos estudos expostos no Quadro V.

IV.4.4- ORIENTE MÉDIO E ÁSIA

Apesar de se situar entre latitudes com importante incidência solar, o Oriente Médio (15° - 36°N), juntamente com o continente africano (35°S - 37°N), registra as maiores taxas de raquitismo do mundo (123; 124). Nessa região, os níveis de 25(OH)D são menores em

mulheres do que em homens o que chama a atenção para uma possível influência comportamental na falência da manutenção adequada de níveis de vitamina D. Nas mulheres, os menores níveis de 25(OH)D são observados nas usam o tradicional traje com véu, *hijab*, ou de trajes completamente velados, *niqab* (107). Entretanto, estudos envolvendo diferentes países asiáticos demonstraram, com raras exceções, uma alta prevalência de hipovitaminose D em ambos os sexos e em diferentes idades. O Quadro VI mostra que e a prevalência de hipovitaminose D é digna de atenção nos países do Oriente Médio e Ásia.

Quadro VI. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados no Oriente Médio e Ásia levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Harinarayan <i>et al</i> , 2004 (125)	Adultos saudáveis	47 ± 1,3	316	Índia	< 30	RAI	69,0%
Zargar <i>et al</i> , 2007 (126)	Adultos saudáveis	28,1 ± 4,9	92	Índia	< 20	RAI	83,0%
Beloyartseva <i>et al</i> , 2012 (127)	Profissionais de saúde	42,7 ± 6,8	2.119	Índia	< 30	RAI	84,0%
Alsuwadia <i>et al</i> , 2013 (128)	Adultos saudáveis	37,4 ± 11,3	488	Arábia Saudita	< 30	RAI	52,5%
Hovsepian <i>et al</i> , 2011 (129)	Adultos saudáveis	41,4 ± 14,0	1.111	Irã	< 30	RAI	70,4%
Sayed-Hassan <i>et al</i> , 2014 (130)	Adultos saudáveis	34,1 ± 9,9	372	Síria	< 30	Quimiol	99,2%
Hashemipour <i>et al</i> , 2004 (131)	Adultos saudáveis	20 – 64	1.210	Irã	< 30	RAI	81,3%
Kim <i>et al</i> , 2014 (132)	Adultos saudáveis	64,9 ± 0,3	17.045	Coréia	< 24,3	RAI	80,0%
Yoshimura <i>et al</i> , 2013 (133)	Adultos saudáveis	67,1 ± 11,1	1.683	Japão	< 30	RAI	82,5%
Dorjgochoo <i>et al</i> , 2012 (134)	Adultos saudáveis	Mediana 61¥	1.460	China	< 30	Quimiol	96,1%

§ Idade expressa em média ± DP, intervalo de idades ou mediana.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

¥ Estudo não forneceu da distância interquartilica

IV.4.5- ÁFRICA

Existem poucos estudos sobre a prevalência de hipovitaminose D no continente africano e a maioria dos estudos encontrados envolvem pacientes portadores de HIV. Os estudos publicados possuem poucos dados a respeito da prevalência de hipovitaminose em adultos, possuindo em muitos casos apenas a média de vitamina D. Abaixo, Quadro VII que detalha os estudos levantados sobre prevalência no continente africano.

Quadro VII. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Aly <i>et al</i> , 2014 (135)	Idosos saudáveis	67,7 ± 6,7	173	Egito	< 30	Quimiol	26,0%
Allali <i>et al</i> , 2009 (136)	Mulheres saudáveis	50,0 ± 9,3	415	Marrocos	< 30	Quimiol	91,0%
El Maghraoui <i>et al</i> , 2012 (137)	Mulheres com fratura vertebral	58,8 ± 8,2	178	Marrocos	< 30	Quimiol	85,3%
Glew <i>et al</i> , 2010 (138)	Mulheres muçulmanas saudáveis	55,5 ± 13,5	29	Nigéria	< 30	HPLC	83,0%
Glew <i>et al</i> , 2010 (138)	Homens saudáveis	47,6 ± 8,3	22	Nigéria	< 30	HPLC	45,0%
Meddeb <i>et al</i> , 2005 (139)	Adultos saudáveis	20 – 60	389	Tunísia	< 10	RAI	47,6%
Haarburger <i>et al</i> , 2009 (140)	População geral	02 – 64	216	África do Sul	< 18	HPLC	37,0%

§ Idade expressa em média ± DP, intervalo de idades ou mediana.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

Os níveis de vitamina D são baixos tanto no Oriente Médio quanto na África. Os pontos de corte para definir hipovitaminose D nos estudos do continente africano divergem tanto dos da *Endocrine Society* quanto do IOM, o que poderia justificar prevalências discordantes de hipovitaminose D em outras localizações geográficas do globo, sobretudo nos de

raça negra. Os estudos na África levantaram como preditores de hipovitaminose D: idade avançada, sexo feminino, uso de vestimentas conservadoras típicas, baixo nível sócio econômico e residência em área urbana (141).

IV.4.6- AMÉRICA DO NORTE

Existem inúmeros estudos avaliando a prevalência de hipovitaminose D na América do (6; 142-146). Abaixo, Quadro VIII com os principais estudos realizados na América do Norte levantados pelo autor.

Quadro VIII. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados no continente norte americano levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Ginde <i>et al</i> , 2009 (6)	População geral	> 12 anos	13.369	EUA	< 30	RAI	77,0%
Forrest <i>et al</i> , 2011 (142)	População geral	> 20 anos	4.495	EUA	< 20	RAI	41,6%
Gepner <i>et al</i> , 2014 (146)	Adultos saudáveis	60,1 ± 9,4	2.580	EUA	< 30	RAI	66,0%
Holick <i>et al</i> , 2005 (147)	Mulheres pós-menopausadas	71,1 ± 9,0	1.536	EUA	< 30	Quimiol	52,0%
Langlois <i>et al</i> , 2010 (143)	População geral	06 – 79	5.306	Canadá	< 30	Quimiol	64,6%
Genuis <i>et al</i> , 2009 (144)	População geral	¶	1.443	Canadá	< 30	Quimiol	68,3%

§ Idade expressa em média ± DP ou intervalo de idades.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

¶ Pediátrica até > 60 anos

Merece menção um dos mais importantes estudos populacionais nos EUA. Ginde *et al* avaliaram dados do NHANES III (1988-1994) com 18.883 participantes e dados do NHANES 2001-2004 com 13.369 participantes. O NHANES (*National Health and Nutrition*

Examination Survey) é um programa contínuo realizado pelo *National Center for Health Statistics* para avaliar a saúde e estado nutricional da população não institucionalizada residente nos EUA e acompanhar suas mudanças ao longo do tempo. Os autores encontraram média de vitamina D mais baixa no estudo mais recente (30 ng/mL vs 24 ng/mL) e prevalência de hipovitaminose D mais elevada no segundo estudo (55% vs 77%) (6).

Em outro estudo usando o importante banco de dados do NHANES, Forrest *et al* analisaram dados do período compreendido entre 2005 – 2006, com 4.495 participantes, encontrando média de vitamina D ainda menores do que Ginde *et al* ($19,9 \pm 8,5$ ng/mL) e deficiência de vitamina D [$25(\text{OH})\text{D} < 20$ ng/mL] em 41,6% dos avaliados (142). As maiores prevalências de hipovitaminose D foram nos negros (82,1%) e nos hispânicos (69,2%) (142).

Mesmo países sem histórico de deficiência nutricional e com alimentos enriquecidos de vitamina D não estão livres da alta prevalência de hipovitaminose D documentadas nos estudos publicados.

IV.4.7- AMÉRICA DO SUL

São poucos os estudos sobre prevalência de hipovitaminose D no continente sul-americano. A maioria dos estudos é com número pequeno de participantes e alguns países não possuem dados sobre essa prevalência. Logo abaixo, Quadro IX com principais características dos estudos realizados na América do Sul, excluindo o Brasil.

Os poucos estudos sul-americanos revelam níveis de vitamina D muito abaixo do sugerido como saudável pelo *Endocrine Society*.

Quadro IX. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados na América do Sul levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Oliveri <i>et al</i> , 2004 (148)	Idosos saudáveis	>65	339	Argentina	< 30	RAI	98,0%
Fradinger <i>et al</i> , 1999 (149)	Mulheres saudáveis	40 – 90	357	Argentina	< 20	RAI	69,2%
Gonzalez <i>et al</i> , 2007 (150)	Mulheres pós menopausadas	63,7 ± 9,7	60	Chile	< 20	Quimiol	60,0%
Sud <i>et al</i> , 2010 (151)	Idosos saudáveis	69,0 ± 7,2	108	Guatemala	< 30	RAI	96,3%

§ Idade expressa em média ± DP ou intervalo de idades.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

IV.4.8- BRASIL

No Brasil, a hipovitaminose D também mostra uma prevalência relevante, conforme resumido no Quadro X.

Um estudo envolvendo diferentes cidades e regiões do Brasil, avaliou 1.933 mulheres, com idades entre 60 e 80 anos, encontrou média de 25(OH)D de 27,2 ng/mL e prevalência de hipovitaminose D de 68,3% (35).

Oliveira *et al* avaliaram 160 adolescentes com idade entre 15 e 17 anos residentes em Juíz de Fora- MG e observaram hipovitaminose D em 71,8% dos estudados (152). Em Belo Horizonte- MG, Silva *et al* avaliaram dos 180 indivíduos de ambos os sexos, com média de idade de 58,87 anos e atendidos em um ambulatório de endocrinologia. Eles encontraram prevalência de hipovitaminose D de 42% (153)

Garcia *et al* avaliaram 332 indivíduos residentes na cidade de São Paulo- SP, com média de idade de 50 anos, encontrando hipovitaminose D em 86% dos avaliados e média de 25(OH)D de 22,3 ng/mL (154). Unger *et al* encontraram prevalência de 77,4% de hipovitaminose D no final do inverno ao avaliarem 603 adultos saudáveis da cidade de São Paulo com idade variando de 18 a 90 anos (155).

Premaor *et al* avaliaram 73 residentes de medicina em um Hospital de Porto Alegre, com média de idade de $26,4 \pm 1,9$ anos, e verificaram níveis de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL em 57,4% dos participantes (156). Também na região sul do Brasil, Scalco *et al* encontraram hipovitaminose D (25-hidroxivitamina D abaixo de 20 ng/mL) em 85,7% dos 102 indivíduos idosos com média de idade de 77,8 anos (157).

Da região nordeste, encontramos Neves *et al* que documentaram uma prevalência de hipovitaminose D de apenas 33% ao avaliarem 91 idosos, de ambos os sexos, com média de idade de 69,7 anos, residentes em João Pessoa- PB (158).

Quadro X. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D realizados no Brasil levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Arantes <i>et al</i> , 2013 (35)	Mulheres pós menopausadas	$67,1 \pm 5,2$	1.933	Brasil	< 30	RAI	68,3%
Oliveira <i>et al</i> , 2014 (152)	Adolescentes saudáveis	15 – 17	160	Brasil	< 30	Quimiol	71,8%
Silva <i>et al</i> , 2008 (153)	Adultos saudáveis	$58,87 \text{ ¥}$	180	Brasil	< 30	HPLC	42,4%
Garcia <i>et al</i> , 2013 (154)	Adultos saudáveis	50 ± 15	332	Brasil	< 30	HPLC	86,0%
Premaor <i>et al</i> , 2008 (156)	Residentes de medicina	$26,4 \pm 1,9$	73	Brasil	< 20	Quimiol	57,4%
Scalco <i>et al</i> , 2008 (157)	Idosos saudáveis	$77,8 \pm 9,0$	102	Brasil	< 20	¶	85,7%
Neves <i>et al</i> , 2012 (158)	Idosos hipertensos	$69,7 \pm 7,0$	91	Brasil	< 30	Quimiol	33,0%

§ Idade expressa em média \pm DP ou intervalo de idades.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

¥ Não fornecido o DP da média de idade.

¶ Não fornecido o método de dosagem da 25(OH)D.

A maioria dos dados sobre prevalência de hipovitaminose D do Brasil se encontram nas regiões Sul e Sudeste, com uma carência de dados na região Norte, Nordeste e Centro-Oeste do país.

IV.4.9- DIABÉTICOS TIPO 2

Consistente com a hipótese de que a deficiência de vitamina D e a diabetes estão relacionados, países como Índia, Arábia Saudita, Paquistão e norte da África, com alta prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D, têm sido associados com uma maior prevalência de diabetes (159; 160).

Aparentemente, os diabéticos estão mais sujeitos a hipovitaminose D do que a população geral. Bellastella *et al* avaliaram 122 indivíduos adultos portadores de DM2 encontrando uma prevalência de hipovitaminose D em 81% e média de 25(OH)D menor nos diabéticos ao compará-los com 100 indivíduos não diabéticos ($22,3 \pm 6,09$ ng/mL vs $34,3 \pm 7,2$ ng/mL, $p < 0,001$) (161). Outro estudo caso-controle feito com 210 pacientes de descendência asiática residentes na Inglaterra (170 com DM2 e 40 sem a patologia) não encontrou diferença nos níveis de 25(OH)D entre portadores de DM2 e não diabéticos [$29,6$ nmol/L (11,8 ng/mL) vs $30,5$ nmol/L (12,2 ng/mL), $p = 0,6$] (16). Neste estudo houve maior prevalência de hipovitaminose D nos diabéticos (ponto de corte para hipovitaminose D foi de 50 nmol/L ou 20 ng/mL), porém sem significância estatística (83% vs 70%, $p = 0,07$). Entretanto, as avaliações se mostraram estatisticamente significantes ao se comparar a prevalência de hipovitaminose D no sexo masculino com DM2 e sem DM2 (82,5% vs 57,9%, $p = 0,02$) o que não foi verificado nas mulheres (84,2% vs 83,3%, $p = 0,6$) (16). A hipovitaminose D possuiu associação independente

com HbA1C em mulheres com DM2. De modo interessante, DM2 foi encontrado como preditor independente para hipovitaminose D (RC 3,18; 95% IC 1,18–8,55; $p=0,022$) (16).

Al-Timimi *et al*, ao realizarem um estudo caso-controle, avaliaram 337 DM2 e 146 saudáveis, de ambos os sexos e média de idade de 49 anos. Eles encontraram níveis mais baixo de 25(OH)D nos diabéticos (25,6 ng/mL vs 34,1 ng/mL, $p<0,01$) e maior prevalência de hipovitaminose D [25(OH)D < 25 ng/mL] nos DM2 (58,1% vs 30,08%, $p<0,001$) (162).

Ao contrapor 66 mulheres pós-menopausadas portadoras de DM2 com 733 controles, Isaia *et al* encontraram níveis de 25(OH)D mais baixos nas diabéticas (11 ng/mL vs 9 ng/mL, $p <0,008$) e prevalência de deficiência de vitamina D [25(OH)D < 5 ng/mL] maior nas DM2 (39 vs 25%, p não informado) (163). Contrapondo-se ao exposto, Hidayat *et al* não encontraram significância estatística entre deficiência de vitamina D [25(OH)D < 20 ng/mL] ao comparar 40 portadores de DM2 e 38 não diabéticos com média de idade de 71,2 anos (164).

Quanto aos riscos de desenvolver diabetes ou disfunção glicêmica, alguns estudos foram publicados e novos estudos estão sendo desenhados para avaliar se a reposição de vitamina D é capaz de influenciar ou não na evolução para diabetes tipo 2 (165; 166). Um estudo de corte transversal realizado com 216 adolescentes do sexo feminino do Irã encontrou prevalência de 96% de hipovitaminose D com média de vitamina D de 7,26 ng/mL, mostrando uma associação inversa entre os níveis de vitamina D e a glicemia de jejum ($\beta = -0.143$, $p=0.04$) (166).

Um importante fator para os baixos níveis de 25(OH)D é a raça. Existe uma maior prevalência de hipovitaminose D nas raças mestiça e negra, populações com maior resistência a insulina, obesidade, DM2 e DCV (167). Entretanto, dados do NAHNES III não mostraram associação significativa entre 25(OH)D e resistência à insulina em negros, mas

demonstrou em hispânicos e caucasianos (19). As disparidades na relação entre vitamina D e resistência a insulina em estudos progressos, devido a diferenças de raças, necessitam ser mais bem investigadas quanto à capacidade de resposta tecidual e limiares de normalidade (167). Existem poucos estudos avaliando os efeitos da reposição de vitamina D em DM2 com resultados inconsistentes e alguns incluindo pacientes sem hipovitaminose D o que dificulta conclusões precisas (168-170).

Quadro XI. Características dos estudos de prevalência de hipovitaminose D em portadores de DM2 levantados pelo autor.

Autor, ano	População	Idade, anos §	n	Local	Hipovit D, ng/mL*	Método	Prevalência
Bellastella <i>et al</i> , 2014 (161)	DM2	55 ± 8,85	122	Itália	< 30	Quimiol	81,0%
Tahrani <i>et al</i> , 2010 (16)	DM2	63 ± 9	210	Inglaterra	< 20	HPLC	83,0%
Al-Timimi <i>et al</i> , 2013 (162)	DM2	49,7 ± 9,7	337	Iraque	< 25	ELISA	58,1%
Isaia <i>et al</i> , 2001 (163)	DM2	¶	66	Itália	< 5	RAI	39,0%
Hidayat <i>et al</i> , 2010 (164)	DM2	71,2 ± 6,0	40	Indonésia	< 20	RAI	75,0%

§ Idade expressa em média ± DP.

*Ponto de corte para hipovitaminose D adotado pelo estudo.

Quimiol= Quimioluminescência

RAI= Radioimunoensaio

¶ Não fornecida a idade dos participantes do estudo.

IV.5- VITAMINA D E DIABETES MELLITUS TIPO 2

A DM2 apresenta, sobretudo, duas importantes alterações fisiopatológicas: 1) aumento da resistência à ação insulínica (compensação das células beta) e, 2) alteração na secreção de insulina secundária a uma deterioração funcional progressiva e apoptose de células beta (descompensação das células beta) (171; 172). Fatores ambientais desempenham importante

papel nesse processo, seja como gatilho ou conferindo efeitos de proteção ou aceleração do adoecer (171). Coincidentemente, a hipovitaminose D e a DM2 compartilham alguns fatores de risco, tais como: excesso de peso, idade, inatividade física (o que pode ser traduzido como menor exposição a áreas externas), raças negra, asiática e hispânica (172; 173). Além disso, variações sazonais em parâmetros do controle glicêmico de pacientes com DM2 já foram relatadas (174; 175). Em pacientes portadores de DM2 seguidos no serviço de endocrinologia e metabologia do Hospital de Chien, em Taiwan, os valores da glicemia de jejum, HbA1C, lipoproteína colesterol de baixa densidade (LDL-c) e pressão arterial sofreram variação sazonal, sendo mais elevados no inverno, quando a exposição solar é menor, e mais baixos no verão (174).

Os efeitos extra-esqueléticos da vitamina D vêm ganhando cada vez mais atenção da comunidade científica (176). Diversos estudos sugerem que baixos níveis de 25(OH)D aparentemente se relacionam com SM, resistência à insulina e DM2 (19; 163; 177-181), parecendo ser parcialmente associados a uma maior prevalência e incidência de DM2 (182). A este respeito, Alvarez e Ashraf (172) salientaram que a insuficiência e a deficiência de vitamina D parecem ter efeitos diretos e indiretos sobre a secreção e ação da insulina (183; 184).

Experimentalmente, a deficiência de vitamina D interfere na biossíntese proteica nas ilhotas pancreáticas, reduzindo progressiva e irreversivelmente a secreção de insulina (177). A deficiência de vitamina D parece afetar tanto a sensibilidade à insulina quanto a função da célula β sem, no entanto, interferir na secreção de glucagon (180; 184; 185). Um dos mecanismos de ação da vitamina D sobre a secreção e síntese de insulina envolve a ação do cálcio sobre as células betas dependente das endopeptidases responsáveis pela clivagem e conversão da pró-insulina em insulina (180). O cálcio não é apenas necessário para a exocitose de insulina, ele também desempenha papel na sinalização da glicose circulante (177). Além

disso, a deficiência de vitamina D também se mostrou capaz de reduzir o *turnover* de insulina em ratos (186) e seus metabólitos capazes de melhorar a sensibilidade à insulina por *upregulation* no receptor de insulina (182). De modo reverso, a deficiência insulínica também exerceria influência sobre os níveis de vitamina D ao se associar a menores concentrações da proteína de ligação da vitamina D e dos metabólitos da vitamina D (187).

Pittas *et al* (24) resumiram as evidências biológicas que implicariam na potencial influência da vitamina D sobre a homeostase de glicose: 1) presença de receptores de vitamina D nas células beta pancreáticas (188); 2) a expressão da enzima 1 α -hidroxilase nas células β capaz de catalisar a conversão de 25(OH)D em 1,25(OH) $_2$ D (189); 3) a presença de resposta à vitamina D no gene promotor da insulina humana (190) e 4) a presença de VDR no musculo esquelético (191). Adicionalmente, a 1,25(OH) $_2$ D ativa diretamente a transcrição do receptor de insulina humano (192), ativa o PPAR- δ (*peroxisome proliferator activator receptor- δ*) (193), estimula a expressão do receptor insulínico e aumenta o transporte de glicose mediado pela insulina *in vitro* (194).

Pacientes com elevação dos níveis de PTH possuem aumento na prevalência de DM2 e resistência a insulina, com melhora dos parâmetros após paratireoidectomia (195). Além de estimular a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, a vitamina D também inibe a síntese de PTH (196). A hipovitaminose D eleva os níveis de PTH que, por sua vez, encontra-se vinculado à intolerância à glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, DM2 e pior controle do diabetes (197).

Alguns estudos de intervenção demonstraram alteração no metabolismo da glicose após suplementação de vitamina D, com redução na resistência à insulina e melhora parcial da tolerância à glicose, além de correção da secreção da insulina em resposta à sobrecarga

de glicose (180; 182; 198). A reposição vitamínica também foi capaz de melhorar o *clearance* de glicose e a secreção de insulina *in vivo*, independente de fatores nutricionais e níveis séricos de cálcio e fósforo (168; 199; 200).

Estudos realizados em não diabéticos foram capazes de mostrar uma associação entre níveis de vitamina D e controle glicêmico (201). Estudo de corte transversal realizado com 216 adolescentes do sexo feminino do Irã encontrou uma associação inversa entre os níveis de vitamina D e a glicemia de jejum ($\beta=-0,143$, $p=0,04$) (166). Von Hurst *et al* realizaram um estudo caso-controle, duplo cego, randomizado, com mulheres não diabéticas resistentes à insulina e seguimento de 6 meses após reposição diária de 4000 UI de vitamina D. No grupo em tratamento, houve melhora significativa na sensibilidade e resistência à insulina, sem efeitos nos níveis do peptídeo-C, ou seja, sem alteração na secreção de insulina (202).

Ao se avaliar a relação da vitamina D como fator de risco para desenvolvimento de DM2, os resultados não são homogêneos. Scragg *et al* realizaram um estudo com dados do NHANES III, com 6.228 indivíduos adultos dos quais 2,8% eram diabéticos tipo 2 e verificaram associação entre níveis de 25(OH)D e o risco de DM2 em não hispânicos brancos e descendentes de mexicanos (19). Curiosamente, Scragg *et al* não foram capazes de encontrar associação entre 25(OH)D e risco de DM2 em não-hispânicos negros, sugerindo que a raça negra talvez possua uma redução da sensibilidade aos efeitos da vitamina D (19).

De modo conflitante, um ensaio clínico usando dados do estudo denominado *Randomised Evaluation of Calcium and/OR vitamin D* (RECORD), estudo randomizado, duplo cego, caso-controle, envolvendo 5.292 idosos (média de idade de 77 anos), com seguimento de 2 anos, para avaliar o uso de vitamina D e cálcio e o desenvolvimento de DM2 ou deterioração

do controle glicêmico em DM2, foi incapaz de encontrar qualquer associação significativa em suas análises (203).

Estudos de coorte avaliando níveis de 25(OH)D e risco para desenvolver DM2 também obtiveram resultados conflitantes. Num estudo de coorte de 5 anos, com 1.080 coreanos de ambos os sexos, não diabéticos, com média de idade 49,5 anos, após ajuste para fatores como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia (DLP) e história familiar de DM2, a 25(OH)D foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento de DM2 (204). Outro estudo que seguiu 7.791 indivíduos não diabéticos por 8 anos, encontrou uma associação inversa entre níveis de 25(OH)D e risco de desenvolver DM2 em mulheres, mas não em homens (205). Já noutra coorte, parte do estudo *Progetto Veneto Anziani* (Pro.V.A.), com 2.227 participantes de ambos os sexos, sem diagnóstico prévio de DM2, maiores de 65 anos, com seguimento médio de 4,4 anos, não foi observada associação significativa entre níveis de 25(OH)D e risco de desenvolver DM2 (206).

Estudos sobre hipovitaminose D em indivíduos com diagnóstico prévio de DM2 vêm ganhando espaço na comunidade científica (207). Um estudo caso-controle realizado na Itália comparando mulheres pós-menopausadas diabéticas e saudáveis, encontrou níveis menores de 25(OH)D e prevalência mais elevada de hipovitaminose D nas diabéticas (163). Outro estudo, realizado mais recentemente na Grécia, ao comparar indivíduos de ambos os sexos e média de idade de 56,8 anos, encontrou dados similares. Esse estudo também encontrou uma relação inversa entre os níveis de 25(OH)D e HbA1C ($r^2 = 0.058$, $p=0,008$) sugerindo um efeito da vitamina D no controle glicêmico (208).

Estudos de intervenção encontram resultados conflitantes quanto à influência da reposição de vitamina D sobre o controle glicêmico (209-217). Um estudo caso-controle,

randomizado, duplo-cego com 55 pacientes de ambos os sexos portadores de DM2 há mais de 10 anos, média de idade 63,7 anos, com seguimento de 6 meses, aplicando 300.000 UI intramuscular (IM) de vitamina D3 na primeira dose e, após 3 meses de intervalo, uma segunda dose de vitamina D3 IM de 150.000 UI, demonstrou interferência positiva do uso da vitamina D3, com melhora na sensibilidade a insulina, avaliada pelo *homeostasis model assesement resistance index* (HOMA-IR) e nos níveis de HbA1C (218). Nikooyeh *et al* ao realizarem estudo de intervenção com 90 indivíduos diabéticos e uso de 1.000 UI de colecalciferol ao dia, associado ou não ao uso de cálcio por 12 semanas, observaram que os indivíduos em uso de vitamina D obtiveram melhora da HbA1C, resistência à insulina, circunferência abdominal e IMC quando comparados ao grupo controle (214).

Contrariando esses achados, Ryu *et al*, após estudo de intervenção com reposição de vitamina D por 24 semanas em pacientes com DM2, não encontraram diferença no controle glicêmico e no HOMA-IR (219). Harris *et al* também não encontraram qualquer efeito na secreção ou sensibilidade à insulina, tampouco no perfil glicêmico após intervenção com vitamina D por 12 semanas em pacientes pré-diabéticos, ou com diagnóstico recente de DM2, e excesso de peso e negros (220).

Joergensen *et al* realizaram uma coorte com 289 portadores de DM2 de ambos o sexos, média de idade 54 anos e seguimento médio de 15 anos para avaliar se a deficiência de vitamina D seria preditora de aumento de mortalidade por todas as causas e cardiovascular. Mesmo quando corrigido para outros fatores como microalbuminúria, HbA1C, tempo de duração da DM2 e fatores de risco convencionais para mortalidade cardiovascular, esse estudo encontrou a hipovitaminose D como preditor independente para aumento de risco na mortalidade por todas as causas (RC 2,03; IC 95% 1,31-3,13) e causas cardiovasculares (RC 1,90; IC 95% 1,15-3,10)

(221). Breslavsky *et al* encontraram, em estudo de intervenção com uso diário de 1000 UI de vitamina D3 por 12 meses em pacientes DM2, melhora na calcificação da aorta sem modificação dos parâmetros metabólicos sugerindo um benefício cardiovascular no uso da vitamina D nesse perfil de paciente (211). De modo divergente, Yiu *et al* não encontraram mudança na função endotelial em pacientes DM2 após reposição com altas doses de vitamina D (5.000 UI/dia) por 12 semanas (222).

Não há dúvidas da existência de um vínculo entre vitamina D, níveis de cálcio e DM2 (182). No entanto, estudos de intervenção, particularmente os ensaios randomizados, são limitados. Além disso, os estudos de intervenção foram realizados por um curto período de tempo comparado ao tratamento a longo prazo para uma doença crônica como a DM2. Portanto, não seria razoável extrapolar conclusões de ensaios curtos com um tratamento pelo resto da vida do paciente (182). A comunidade médica segue aguardando mais evidências sobre vínculos entre vitamina D e DM2, considerando diferentes raças, idades, sexo e tempo de doença.

IV.6- VITAMINA D E RISCO CARDIOVASCULAR

Alguns dos fatores de risco conhecidos para DCV são: hipertensão arterial, elevação de LDL-c, baixos níveis de HDL-c, hiperuricemia, elevação dos níveis de glicose, tabagismo, sedentarismo e elevação da relação cintura/quadril (223-227). No entanto, a etiologia da DCV não se encontra completamente explicada. Dados epidemiológicos indicam que a latitude geográfica, a altitude, as estações do ano e o local de residência (urbano ou rural) interferem na mortalidade cardiovascular, porém, nenhuma explanação para a origem comum dessas associações foi validada. O que todos esses fatores ambientais possuem em comum é a influência da incidência solar e exposição humana aos raios UVB (23; 223).

Parece haver uma relação entre deficiência de vitamina D e desfecho cardiovascular (23; 76; 228; 229). A presença de VDR e enzimas capazes de metabolizar a vitamina D em vasos arteriais, coração e demais tecidos de relevância para a patogênese das doenças cardiovasculares já são documentadas (230). O próprio calcitriol é um importante regulador não apenas do metabolismo sistêmico do cálcio, mas também do metabolismo intracelular desse íon em diversos tecidos, além de ser um conhecido regulador das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, mecanismos que pode ter importante papel na DCV (23). A vitamina D também afeta diferentes vias capazes de contribuir para as doenças cardiovasculares, incluindo a proliferação e crescimento de células do músculo liso vascular, hipertrofia das células do miocárdio, calcificação vascular, regulação do sistema renina-angiotensina, controle da pressão arterial e resistência à insulina pelas células pancreáticas (23-30; 230). Além disso, a deficiência de vitamina D é geralmente acompanhada de elevação dos níveis de PTH. O paratormônio é capaz de promover doença cardiovascular por aumentar a pressão arterial, causar

hipertrofia miocárdica, possuir ação pró-arrítmica, reduzir a contratilidade miocárdica e aumentar o risco coronariano por calcificação vascular e calcificação de válvulas cardíacas (231; 232). Tudo isso torna o sistema cardiovascular um provável alvo da vitamina D. De tal modo que os potenciais efeitos da vitamina D na prevenção ou tratamento das doenças cardiovasculares parecem biologicamente plausíveis (233).

Estudos experimentais sugerem proteção cardiovascular pela vitamina D, incluindo redução nos níveis de PTH, ação anti-aterosclerótica e anti-inflamatória, efeitos clássicos capazes de reduzir o risco cardiovascular (230; 234). Apesar de diferentes estudos tentarem definir a correlação entre os fatores de risco conhecidos para DCV e níveis séricos de vitamina D (24; 180; 235; 236), não há consonância suficiente entre os resultados (237).

O estudo *Intermountain Heart Collaborative*, realizado para avaliar a prevalência de hipovitaminose D e fatores de risco cardiovascular, incluindo morte, contou com a participação de 41.504 indivíduos da população geral norte americana. O estudo encontrou associação entre hipovitaminose D e aumento na prevalência de diabetes, HAS, DLP e doença arterial periférica. Os níveis de vitamina D também se encontravam associados com coronariopatia, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular encefálico (AVE) e morte (238).

Reis *et al* foram capazes de demonstrar associação entre hipovitaminose D e hipertensão, síndrome metabólica e hiperglicemia após avaliar 3.577 adolescentes de 12 a 19 anos (239). O estudo *Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung* (ESTHER), um estudo de coorte alemão envolvendo aproximadamente 10.000 indivíduos de ambos os sexos com idade entre 50 e 74 anos, demonstrou que a deficiência de vitamina D aumentou a

mortalidade cardiovascular após um seguimento médio de 9,5 anos. Os níveis de 25(OH)D e todas as causas de mortalidade demonstraram uma associação inversa quando esses se encontravam abaixo de 30 ng/mL (240). No estudo *Framingham Off Spring*, realizado em 1.739 indivíduos sem prévia história de DCV, encontrou RC 1,80 (95% IC, 1,05 – 3,08) para desenvolvimento do primeiro evento cardiovascular em pacientes com 25(OH)D abaixo de 10 ng/mL quando comparado com os de níveis acima de 15 ng/mL, após 5 anos de seguimento (76).

Em pacientes portadores de DM2 uma provável relação entre o nível sérico de vitamina D e eventos cardiovasculares, como IAM, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral e AVE vem sendo considerada (32; 181; 241-243). Sugerindo que a hipovitaminose D seria capaz de acelerar eventos cardiovasculares por elevar parâmetros de risco cardiovascular, Yilmaz *et al* encontraram em pacientes com DM2 portadores de hipovitaminose D menores valores de HDL-c e maiores níveis de HbA1C e ácido úrico (33). Estudo de coorte com 15 anos de seguimento feito na Dinamarca em 289 pacientes com DM2 de ambos os sexos demonstrou que os mais baixos níveis de vitamina D (abaixo de 5 ng/mL) foram fortes preditores independentes de mortalidade por todas as causas, incluindo causas cardiovasculares, independente de controle glicêmico e fatores de risco convencionais (221).

IV.6.1- PROTEÍNA C REATIVA

Diversas vias podem ser consideradas como mecanismos importantes para a saúde cardiovascular, no entanto, a inflamação é reconhecidamente um mecanismo chave na aterosclerose (221). A proteína C reativa ultrasensível tem sido um dos biomarcadores para inflamação cardiovascular mais extensivamente estudado e um indicador de doença e risco de eventos, independente dos tradicionais fatores de risco (244).

Ao avaliar fatores inflamatórios influenciáveis pela vitamina D, estudo alemão realizado com 2.723 indivíduos da população geral, de ambos os sexos e idade entre 25 e 88 anos, encontrou um potencial envolvimento entre a 25(OH)D e o processo inflamatório crônico. Nesse estudo, pacientes portadores de hipovitaminose D possuíam um aumento nos níveis de PCR-ultra e fibrinogênio (245).

Murr *et al*, ao avaliar 2.015 indivíduos portadores de doença arterial coronariana prévia, encontraram uma fraca, porém significativa, correlação inversa ($r=-0,142$; $p<0,0001$) entre os níveis de 25(OH)D e PCR-ultra (246).

Cigolini *et al.*, em um estudo caso-controle comparando pacientes não diabéticos e portadores de DM2, considerando hipovitaminose D como níveis de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL, examinando a relação entre níveis de vitamina D e DCV demonstraram hipovitaminose D era mais frequente em pacientes DM2 e, nesse perfil de paciente, era mais comum em mulheres. Além disso, as mulheres diabéticas com hipovitaminose D possuíam níveis mais elevados de HbA1C, triglicerídeos (TG), PCR-ultra e fibrinogênio quando comparadas às diabéticas suficientes para 25(OH)D. O estudo sugeriu que risco cardiovascular associado à hipovitaminose D deve ser mediado por elevação plasmática de marcadores inflamatórios como PCR-ultra e Fibrinogênio, e indicou a suplementação racional dessa vitamina (32).

Já um estudo norte americano realizado com dados da coorte NHANES 2001 – 2006, com 15.167 indivíduos da população geral, observou que, quando os níveis da 25(OH)D estavam abaixo de 21 ng/mL, havia uma relação inversa entre a 25(OH)D e PCR-ultra. Quando os valores de 25(OH)D eram maiores ou iguais a 21 ng/mL, observou-se uma relação direta com aumento dos valores de PCR-ultra. Esse estudo levantou a hipótese de que papel da suplementação da vitamina D na redução do processo inflamatório pode ser benéfico apenas

quando os valores de 25(OH)D são mais baixos, com possíveis efeitos deletérios para níveis de 25(OH)D mais elevados (247).

IV.6.2- ÁCIDO ÚRICO

A hiperuricemia ocorre com maior frequência em pacientes de alto risco cardiovascular além de ser um fator independente para mortalidade por doenças cardiovasculares. Isso pode ser explicado pela sua capacidade de reduzir os níveis locais de óxido nítrico no tecido endotelial e estimular a hipertrofia da musculatura lisa vascular (227; 248).

Curiosamente, a hiperuricemia parece ser capaz de reduzir a fração ativa da vitamina D. Em estudo experimental realizado em ratos, Chen *et al* encontraram supressão da enzima 1-OHase pela hiperuricemia levando a queda nos níveis de 1,25(OH)₂D e elevação nos níveis de PTH sugerindo uma potencial implicação em humanos (249).

Existem poucos estudos relacionando vitamina D e ácido úrico. Na tentativa de avaliar a relação entre hipovitaminose D e níveis de ácido úrico, um estudo de corte transversal, realizado na Ásia, envolvendo 1.726 mulheres com idade acima de 30 anos, encontrou significativa associação nas mulheres pós-menopausadas (RC 2,38; IC 95% 1,47 – 3,87) (250). Barceló *et al* realizaram um estudo de corte transversal com 826 pacientes portadores de apnéia do sono. Nesse estudo não foi encontrada qualquer associação significativa entre diferentes níveis de 25(OH)D e ácido úrico (201).

De modo contraditório, um estudo de intervenção, randomizado, duplo-cego, realizado com 192 mulheres pós-menopausadas, com média de idade de 74,6 anos, avaliou a

reposição de vitamina D e cálcio após seguimento de um ano e encontrou nível de ácido úrico maior nas mulheres em uso de cálcio e vitamina D quando comparados com placebo (251).

IV.6.3- OBESIDADE

Evidencias sugerem que o sistema endocrinológico da vitamina D esteja vinculado à obesidade (252; 253). Algumas causas vêm sendo aventadas para explicar essa associação, tais como menor exposição solar dos obesos devido à sua menor mobilidade, sedentarismo ou hábitos de vestimentas, além de sequestro da vitamina D pelos adipócitos (33; 254; 255). No entanto, excesso de peso pode também ser consequência e não causa dos baixos níveis de 25(OH)D. Não estão esclarecidos ainda quais os efeitos da vitamina D nos adipócitos e adipocinas (254), entretanto, a vitamina D possui uma estreita relação com os níveis de PTH e o excesso de peso é inversamente relacionado com níveis séricos de 25(OH)D e diretamente relacionado com os níveis de PTH (96; 183; 255; 256). O aumento nos níveis de PTH promove um aumento do influxo de cálcio nos adipócitos causando aumento na lipogênese e inibição da lipólise (253). De modo que o PTH parece ser um fator de risco para obesidade além de ser capaz de aumentar o ganho de peso (256; 257). Além disso, o hiperparatireoidismo se encontra vinculado à elevação de proteínas de fase aguda (197) auxiliando a esclarecer como a hipovitaminose D pode agir como fator de risco para doenças cardiovasculares (19; 32).

Tepper *et al* avaliaram preditores capazes de influenciar na reposição de vitamina D. Eles encontraram o IMC como o indicador mais robusto capaz de afetar a resposta à suplementação de vitamina D em homens saudáveis entre 25 e 65 anos, sugerindo que ajustes quantitativos nas doses de suplementação de vitamina D talvez se tornem necessários para homens obesos (258). Um estudo australiano de coorte prospectivo com seguimento de 5 anos,

incluindo 4.164 adultos de ambos os sexos, média de idade 50 anos, maioria caucasianos, procurou avaliar os níveis de vitamina D e a incidência de síndrome metabólica. Os autores observaram um risco aumentado (RC 1,74; IC 95% 1,28-2,37) no desenvolvimento de síndrome metabólica nos participantes com 25(OH)D abaixo de 23 ng/mL quando comparados com os níveis de vitamina D acima de 34 ng/mL. Hipovitaminose D também se associou a maior circunferência abdominal, resistência a insulina, elevação de TG e glicemia de jejum (259).

IV.6.4- LÍPIDES

Dados sobre o envolvimento da vitamina D na regulação da concentração lipídica, um importante fator de risco para DCV, permanecem inconsistentes (260-262).

Ao se investigar qual seria a influencia da hipovitaminose D no aumento do risco de doença cardiovascular em paciente com DM2, Oh *et al* encontraram sinalização reduzida de receptor de vitamina D nos macrófagos capazes de fagocitar a LDL-c oxidada o que aceleraria a calcificação arterial e o possível desenvolvimento de DCV nesse perfil de paciente (263).

Estudo realizado na Coréia, com dados do *Korean National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES), avaliando 4.364 mulheres pós-menopausadas revelou que níveis mais elevados de vitamina D encontravam-se associados inversamente com níveis tensionais, triglicérides e diretamente associados aos níveis de HDL-c (264).

Um estudo de corte transversal realizado na Finlândia, com 909 homens de idade entre 45 e 70 anos, avaliando as diferentes associações entre 1,25(OH)2D e 25(OH)D com dislipidemia, encontrou baixos níveis de 1,25(OH)2D estava associado diretamente com baixos níveis de HDL-c, enquanto baixos níveis de 25(OH)D estavam associados a níveis mais altos de colesterol total (CT), LDL-c e TG (265).

Outro estudo tentando estabelecer a relação entre vitamina D e alterações metabólicas em jovens não obesos, avaliando 381 jovens com média de idade de 23,9 anos, encontrou a hipovitaminose D como preditora de níveis mais elevados de LDL-c apenas em homens (266).

Os mecanismos envolvidos na relação entre vitamina D e dislipidemia são desconhecidos. Schnatz *et al* realizaram um estudo experimental com 119 macacos fêmeas ingerindo 1000 UI ao dia de vitamina D3 e concluíram que baixos níveis de vitamina D estavam associados a um perfil lipídico mais aterogênico, apresentando elevação do colesterol total e redução do HDL-C, com maior risco de progressão para aterosclerose (267).

Estudos de intervenção para avaliar a relação entre vitamina D e lípidos já foram realizados. Withan *et al* realizaram um estudo duplo-cego, randomizado feito com 68 pacientes, com média de idade de 63 anos, para testar os efeitos da terapia com altas doses de vitamina D e não encontraram modificações dessa reposição nos níveis de colesterol ou glicose (268). Um estudo para avaliar a reposição de cálcio e vitamina D em mulheres pós-menopausadas com efetivo aumento nos níveis de 25(OH)D e redução do PTH não mostrou modificação nos parâmetros lipídicos (269). Estudo caso-controle com seguimento de 5 anos, fazendo parte do *Women's Health Initiative* (WHI) avaliou a reposição de vitamina D e cálcio em 1.259 mulheres pós-menopausadas, não observando modificação no perfil lipídico (270). Contrastando com esse último, Major *et al* em estudo duplo-cego, randomizado, com reposição de cálcio e vitamina D, realizado com mulheres durante intervenção para perda de peso encontrou significativa queda nos níveis de LDL-c, com uma tendência de alterações benéficas nos níveis de HDL-c e CT (271). Estudo de Zittermann *et al* repondo vitamina D durante 12 meses realizado com pacientes obesos encontrou significância estatística na redução dos níveis

de TG, mas não nos LDL-c (272). Não há homogeneidade nos dados encontrados em diferentes estudos intervencionistas.

IV.6.5- HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Alguns potenciais mecanismos biológicos são capazes de dar plausibilidade à ligação entre a vitamina D e o controle pressórico. Dados obtidos do *International Study Of Electrolyte Excretion And Blood Pressure* (INTERSALT) revelaram existir um crescimento linear entre os níveis tensionais ou a prevalência de hipertensão arterial com o aumento da distancia entre a latitude e a linha do equador (273).

A pigmentação escura da pele afeta os níveis de vitamina D e também está associada a níveis pressóricos mais elevados (274). Além disso, a radiação UVB foi relatada como capaz de reduzir níveis de pressão em pacientes com hipertensão arterial essencial moderada (275).

Clinicamente níveis de vitamina D estiveram inversamente associados com níveis pressóricos no NHANES III (276). Após seguimento de mais de 4 anos, Forman et al observaram que baixos níveis de vitamina D (< 15 ng/mL) foram preditores de hipertensão, com aumento do risco em 3 a 6 vezes de desenvolver hipertensão (277).

Um outro estudo em jovens não obesos, com média de idade de 23,9 anos, encontrou a hipovitaminose D como preditora independente de elevação na glicemia de jejum e níveis pressóricos em ambos os sexos (266).

A vitamina D está inversamente associada à atividade do sistema renina-angiotensina (278). Estudos experimentais demonstram que a 1,25(OH)₂D é capaz de inibir a expressão da renina no sistema justaglomerular (25; 236; 279; 280). A vitamina D também capaz

de melhorar a função endotelial, alterar a função do músculo liso e reduzir o nível do PTH, que por si só é tóxico aos vasos e vinculado à hipertrofia ventricular esquerda (281).

O potencial efeito benéfico na pressão arterial com a suplementação de vitamina D parece ser restrito a pacientes com níveis de 25(OH)D mais baixos (282). Não se sabe ao certo qual o perfil de paciente hipertenso que efetivamente poderia se beneficiar da reposição de vitamina D (261). Estudo de intervenção demonstrou que a reposição de vitamina D parece ser benéfica aos níveis pressóricos em pacientes portadores de DM2 (283).

Withan *et al* realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, para testar os efeitos da terapia com altas doses de vitamina D e não encontraram redução na pressão arterial ou hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos após seis meses de acompanhamento (268). Já um estudo duplo-cego realizado na Espanha, observou melhora nos parâmetros pressóricos sem modificações nos parâmetros lipídicos (284).

A vitamina D parece ter um papel potencialmente importante para a saúde cardiovascular, com um grande volume de evidências experimentais e clínicas capazes de apontar um vínculo entre a hipovitaminose D e doenças cardiovasculares. No entanto, alguns desses dados são conflitantes e permanece incerto quanto dessas associações poderiam ser causais (260).

V- MATERIAL E MÉTODOS

V.1- DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal.

V.2- POPULAÇÃO

Foram incluídos portadores de DM2 classificados pelo serviço e atendidos no ambulatório de diabetes pelo serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, situado na latitude 12° 58'16''S, maiores de 18 anos de idade, não institucionalizados, a grande maioria residente na cidade de Salvador e proximidades, Bahia, Brasil.

Foram excluídos do estudo pacientes com outros tipos de DM, em uso atual ou prévio de reposição de vitamina D ou polivitamínicos, gestantes, pacientes com creatinina $\geq 1,5$ mg/dL, portadores de doenças intestinais disabsortivas, submetidos a cirurgia bariátrica e pacientes em uso de anticonvulsivantes, drogas para tratamento de HIV-AIDS, corticosteróides, rifampicina, colestiramina ou orlistate.

V.3- AMOSTRAGEM

Considerando a ampla variação da prevalência de hipovitaminose D encontrada na literatura e a ausência de estudos em nossa população, decidimos realizar um cálculo amostral considerando a prevalência de 50% da hipovitaminose. Tal prevalência maximiza o tamanho da amostra, sendo, portanto, a mais adequada em estudos exploratórios. Ao adotar a margem de erro de 10% e nível de confiança de 95%, obtivemos um n de 97 pacientes.

Esse valor foi inflacionado em 20%, considerando possíveis perdas, chegando-se a um tamanho amostral final de 115 pacientes. Para o cálculo amostral, utilizamos o programa *open epi* (www.openepi.com).

Os participantes que preenchessem critérios de inclusão e estivessem disponíveis para ser entrevistados no período de outubro de 2012 a novembro de 2013 foram recrutados de modo consecutivo.

V.4- VARIÁVEIS COLETADAS

V.4.1- ENTREVISTA

Realizada entrevista individual e em sala isolada para coleta de dados demográficos, idade, sexo, raça auto referida (branco, pardo, negro, índio, outros), tempo de diagnóstico de diabetes, medicações em uso e comorbidades.

V.4.2- EXAME FÍSICO

Realizado no dia da entrevista com aferição de altura por estadiômetro fixo e aproximação dos milímetros para centímetros, peso avaliado por meio de balança mecânica com escala em quilogramas e uma casa decimal. O IMC foi calculado através da fórmula do peso (Kg) dividido pelo quadrado da altura (m). Tomando o IMC como padrão, as definições de adequação de peso foram: baixo peso $\leq 19,9$ Kg/m²; peso normal 20,0 – 24,9 Kg/m²; sobrepeso 25,0 – 29,9 Kg/m²; obesidade $\geq 30,0$ Kg/m².

V.4.3- COLETA DE SANGUE PERIFÉRICO

Coletado sangue periférico do paciente após jejum de 10 – 12h, sem uso de bebida alcoólica por 72h e sem atividade física nas 24h prévias para realização de exames bioquímicos conforme o Quadro XII.

Quadro XII . Métodos laboratoriais utilizados para análises dos exames séricos e de urina.

Variáveis	Método	Unidade de medida	Níveis de referência
25(OH)D	Quimioluminescência	ng/mL	>30
Glicemia de Jejum	Enzimático	mg/dL	65-99
HbA1C	HPLC	%	6,5-7,0%
Cálcio	Colorimétrico	mg/dL	8,5-10,5
Albumina	Colorimétrico	g/dL	3,5-5,5
Fosforo	UV	mg/dL	2,5-5,6
Magnésio	Enzimático	mg/dL	1,9-2,5
Fosfatase Alacalina	Enzimático	U/L	65-300
Paratormônio	Eletroquimioluminescência	pg/mL	15-65
Colesterol Total	Enzimático	mg/dL	<200
HDL colesterol	Colorimétrico	mg/dL	>40
LDL colesterol	Friedewald	mg/dL	<100
Triglicerídeos	Enzimático	mg/dL	<150
Creatinina	Picrato/Cinético	mg/dL	0,6-1,3
Proteína C Reativa	Imunoturbidimetria	mg/dL	<1,0
Microalbuminúria	Turbidimetria/Picrato	mg/g	<30
ALT	Enzimático/UV otimizado	U/L	<41
Ácido Úrico	Enzimático	mg/dL	2,0-6,0

Os níveis de 25-hidroxivitamina D (DiaSorin® LIAISON quimioluminescência) foram estratificados em: deficiência (< 20 ng/mL), insuficiência (20 – 29 ng/mL) e suficiência (\geq 30 ng/mL).

A quimioluminescência foi o método usado para dosagem de 25(OH)D nesse estudo). Os coeficientes de variação intra- e inter-ensaio foram de 13% e 15%, respectivamente.

A quimioluminescência é um método confiável e não subestima os níveis de vitamina D avaliados. Trata-se de um ensaio capaz de detectar tanto a 25(OH)D₂ quanto a

25(OH)D3 (285). Estudos de proficiência e estudos comparativos demonstram boa comparabilidade entre os métodos de radioimunoensaio e quimioluminescência produzidos pela DiaSorin® para a dosagem da 25(OH)D total, fato não observado com a quimioluminescência produzida pela Roche Diagnostics® (110; 286; 287).

V.4.4- COLETA DE URINA

Coletada amostra de urina sob as mesmas condições dos exames séricos, pela manhã para avaliação de microalbuminúria de urina recente (*spot*) com o método de turbimetria (Tabela 1).

V.5- ASPECTOS ÉTICOS

O termo de consentimento informado foi obtido de todos os pacientes e o protocolo do estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos- UFBA (CAAE: 04752312.8.0000.0049. Parecer número: 104.763).

V.6- ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis contínuas foram descritas através de média e desvio padrão ou mediana e distância interquartílica de acordo com o formato da distribuição de frequências. As variáveis categóricas foram descritas através da frequência simples e relativa.

Após realizar a regressão logística univariada, utilizamos as variáveis com $p < 0,100$ e as variáveis que, por estudos prévios, poderiam se associar à hipovitaminose D no modelo de regressão logística multivariada para reconhecer os preditores independentes de hipovitaminose D.

Para a correlação de 25(OH)D e variáveis quantitativas, usamos a técnica de correlação linear de Pearson ou correlação de Spearman de acordo com o formato da distribuição de frequências. Para identificar variáveis independentes associadas aos níveis de 25(OH)D, realizamos análise de regressão linear múltipla com o método *backward*.

Um valor de $p < 0,05$ foi utilizado para avaliar significância estatística e teste de hipóteses.

Todas as análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico IBM SPSS Statistics 20.0 para *Windows*.

VI- RESULTADOS

Foram entrevistados 119 pacientes com DM2 e 108 coletaram exames laboratoriais. A média de idade de $58,69 \pm 10,43$ anos. A maior parte da amostra foi composta por mulheres (70,6%) e não brancos (89,9%), procedentes de Salvador-Bahia. O tempo médio de diagnóstico de DM2 foi de $14,58 \pm 8,27$ anos, preponderando pacientes com tempo maior ou igual a cinco anos de diagnóstico (89,8%) (Tabela 1).

A maioria dos pacientes apresentava IMC de sobrepeso ou de algum grau de obesidade (74,8%), a média de IMC foi de $27,8 \pm 4,6$ Kg/m² (Tabela 1).

As principais comorbidades associadas ao DM2 foram hipertensão arterial sistêmica (77,3%) e dislipidemia (76,5%). Outras comorbidades como história de infarto agudo do miocárdio (5,0%), acidente vascular encefálico (4,2%) ou *angina pectoris* (3,4%) foram menos comuns (Tabela 1).

A maior parte dos pacientes estudados usava insulina (72,3%), com dose média de $0,52 \pm 0,28$ UI/Kg peso. Apenas dois tipos de insulinas foram utilizados: insulina NPH para dose basal e insulina regular para *bolus*. As doses médias de insulina empregadas foram: NPH $29,45 \pm 14,20$ UI (8,0-84,0) e insulina regular $13,74 \pm 7,37$ UI (4,0-36,0). A metformina foi o antidiabético oral (ADO) mais utilizado (76,5%). As combinações mais comuns foram metformina + insulina e metformina + sulfonilureia (Tabela 2).

Com relação ao tratamento das comorbidades, 64,7% usavam estatinas e 80,7% usavam anti-hipertensivos (Tabela 2).

Tabela 1. Perfil demográfico e clínico de 119 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

Variáveis	n/N	%
Idade (anos)		
≤ 45	13/119	10,9
46 - 57	47/119	39,5
58 - 73	49/119	41,2
≥ 74	10/119	8,4
Sexo		
Feminino	84/119	70,6
Masculino	35/119	29,4
Raça		
Branca	12/119	10,1
Não branca	107/119	89,9
Origem		
Salvador (capital)	106/119	89,1
Outras cidades baianas	13/119	10,9
Duração da DM2 (anos)		
≤ 4	12/118	10,2
5 - 13	47/118	39,8
14 - 26	50/118	42,4
≥ 27	9/118	7,6
IMC		
Baixo	2/118	1,7
Normal	26/118	23,5
Sobrepeso	51/118	42,9
Obesidade classe 1	27/118	22,7
Obesidade classe 2	9/118	7,6
Obesidade classe 3	1/118	0,8
Comorbidades		
Hipertensão arterial sistêmica	92/119	77,3
Dislipidemia	91/119	76,5

Tabela 2. Dados descritivos de tratamento de 119 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

Variáveis	n/N	%
Uso de Insulina ‡	86/119	72,3
NPH	85/119	71,4
Regular	46/119	38,7
Uso de Antidiabético Oral (ADO) ‡		
Metformina	91/119	76,5
Sulfoniureia	28/119	23,5
Inibidor da Alfa-Glicosidase	05/119	4,2
Uso de hipoglicemiantes combinados		
Insulina e ADO	61/119	51,3
Insulina e metformina	60/119	50,4
Insulina e sulfonilureia	5/119	4,2
Metformina e sulfonilureia	25/119	21,0
Uso de Hipolipemiantes		
Estatinas	77/119	64,7
Fibratos	5/119	4,2
Combinação de Hipolipemiantes	1/119	0,8
Uso de Anti-Hipertensivos	96/119	80,7
Quantidade de Anti-Hipertensivos		
Nenhum	23/119	19,3
Um Agente	39/119	32,8
Dois Agentes	31/119	26,1
Três ou Mais Agentes	26/119	21,8

‡ A soma das frequências pode ultrapassar o número de participantes devido ao uso combinado de drogas da mesma classe.

A média de glicemia da amostra foi de $176,74 \pm 72,01$ mg/dL, com média de HbA1C de $9,16 \pm 2,15$ %. Nível de HbA1C acima do considerado ideal para controle glicêmico ($> 7,0\%$) foi observado em 70,6% dos pacientes (Tabela 3).

Os exames referentes ao metabolismo mineral (cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, PTH) estavam dentro da faixa normal na grande maioria dos pacientes (Tabela 3).

Aproximadamente 1/3 da amostra apresentava níveis de colesterol total (32,4%) e LDL-c (30,8%) acima do ideal, enquanto a hipertrigliceridemia esteve presente em cerca de 1/5 (23,4%) dos pacientes (Tabela 3).

A PCR ultrasensível apresentou média de 5,23 mg/dL e mediana de 1,90 mg/dL (0,8 – 4,0), ambas acima da faixa considerada normal para o método laboratorial. Níveis de PCR acima de 1,00 mg/dL foram verificados na maioria da amostra (68,2%). Albuminúria esteve presente em 20,2% da amostra avaliada, com mediana de 12,10 mg/g (4,8 – 23,3) (Tabela 3).

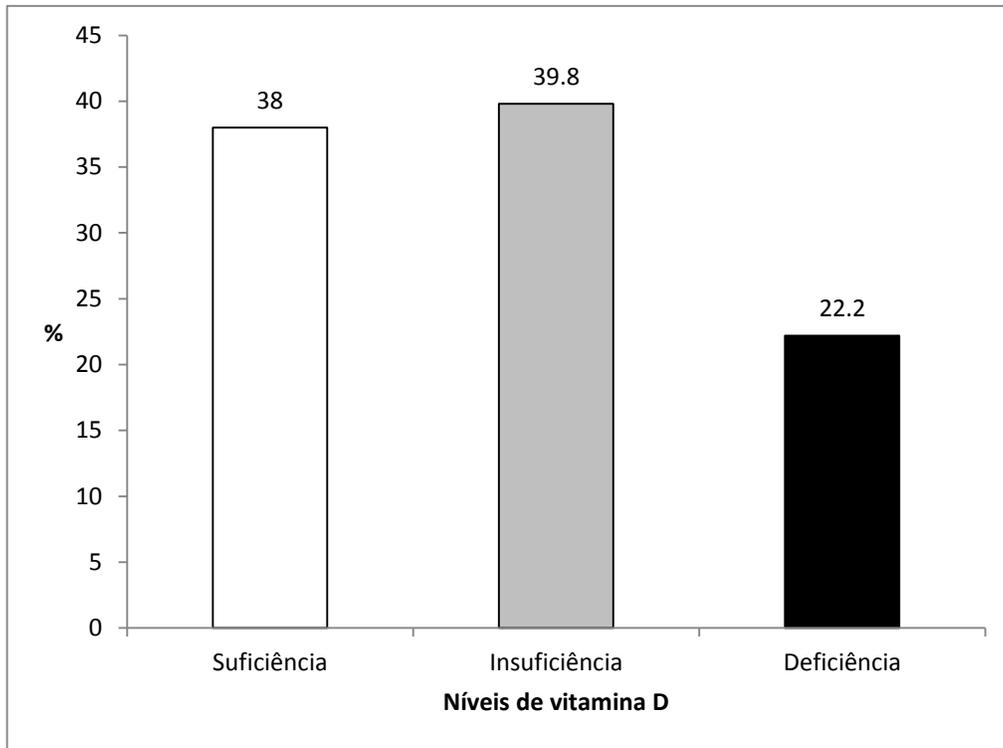
Na amostra 15,4% dos pacientes possuíam *clearance* de creatinina calculado pela fórmula de Cockcroft Gault abaixo de 60 mL/min (Tabela 3).

Tabela 3. Descrição dos exames bioquímicos de 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

Variáveis	Média ± DP
Glicemia de Jejum, mg/dL	176,74 ± 72,01
Hemoglobina Glicada, %	9,16 ± 2,15
Cálcio, mg/dL	9,91 ± 0,76
Paratormônio, pg/mL	37,77 ± 14,95
Fosfatase Alcalina, U/L	191,01 ± 72,46
Alanina Aminotransferase, U/L	26,47 ± 17,09
Colesterol Total, mg/dL	183,33 ± 41,32
HDL colesterol, mg/dL	49,18 ± 13,18
LDL colesterol, mg/dL	108,68 ± 34,16
Triglicerídeos, mg/dL	127,86 ± 76,21
PCR ultrasensível, mg/dL	5,23 ± 14,67
Ácido Úrico, mg/dL	4,35 ± 1,32
Albuminúria, mg/g	40,48 ± 88,0
Creatinina, mg/dL	0,81 ± 0,19
<i>Clearance</i> de Creatinina, mL/min	95,63 ± 34,95

A média de 25(OH)D foi 28,10 ± 9,26 ng/mL, sendo 39,8% dos indivíduos com níveis insuficientes e 22,2% apresentavam níveis compatíveis com deficiência de 25(OH)D. A prevalência geral de hipovitaminose D (insuficiência + deficiência) foi de 62% (Figura 1).

Figura 1. Níveis de vitamina D de 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.



Nas tabelas 4 e 5 mostramos o resultado da avaliação do teste qui-quadrado para as variáveis clínicas e a presença de hipovitaminose D com os respectivos valores de *p* encontrados. Na tabela 4, observa-se a prevalência das variáveis na presença e ausência de hipovitaminose D, considerando as alterações com relação aos valores de hipovitaminose (sem hipovitaminose n=41/ com hipovitaminose n=67).

A Figura 2 trata da prevalência de hipovitaminose D observada nos subgrupos em que foram encontradas significâncias estatísticas após a análise pelo teste qui-quadrado, considerando as alterações com relação à população total avaliada (n=108).

Tabela 4. Dados antropométricos e clínicos em 108 pacientes com DM2 estratificados pela presença de hipovitaminose D atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

Variável	Total (n=108)	Hipovitaminose D		p
		Não (n=41)	Sim (n=67)	
Geral	108	41 (100%)	67 (100%)	
Sexo Feminino	78	23 (56,1%)	55 (82,2%)	0,01
Cor da pele não branca	97	39 (95,1%)	58 (86,6%)	0,15
Origem				
Salvador (capital)	95	34 (83,0%)	61 (91,0%)	0,21
Duração DM2 (anos) †				
> 14	46	16 (39,0%)	30 (44,8%)	0,51
IMC †				
Obesidade	35	8 (19,5%)	27 (40,1%)	0,02
Comorbidades				
Hipertensão arterial sistêmica	82	30 (73,2%)	52 (77,6%)	0,60
Dislipidemia	83	23 (56,1%)	60 (89,5%)	0,00
História de infarto do miocárdio	5	1 (0,2%)	4 (6,0%)	0,65
História de angina	3	0 (0,0%)	3 (4,5%)	0,29
História de acidente vascular cerebral	4	1 (0,2%)	3 (4,5%)	1,00
Uso de Estatina	69	20 (80,5%)	49 (73,1%)	0,01
Uso de Fibrato	4	1 (2,4%)	3 (4,5%)	1,00
Uso de insulina ‡				
NPH	77	29 (70,7%)	48 (71,6%)	0,92
Regular	42	18 (43,9%)	24 (35,8%)	0,40
Uso de insulina	78	30 (73,2%)	48 (71,6%)	0,86
Uso de antidiabéticos orais (ADO) ‡				
Sulfonilureia	26	10 (24,4%)	16 (23,9%)	0,95
Metformina	84	34 (82,9%)	50 (74,6%)	0,31
Inibidor da Alfa-Glicosidase	5	1 (2,4%)	4 (6,0%)	0,40
Uso de drogas combinadas				
Insulina e ADO	57	24 (58,5%)	33 (49,2%)	0,35
Insulina e sulfonilureia	5	2 (4,9%)	3 (4,5%)	1,00
Insulina e metformina	56	24 (58,5%)	32 (47,8%)	0,28
Metformina e sulfonilureia	23	9 (21,9%)	14 (20,9%)	0,90
Uso de Anti-Hipertensivo	86	33 (80,5%)	53 (79,1%)	0,86

† Idade, duração da DM2 e IMC necessitaram ser aglutinados para avaliação do qui-quadrado ou teste exato de Fisher por mais de 20% das células apresentarem frequência esperada menor do que cinco. A mediana das idades foi de 57 anos e foi o ponto de corte utilizado para realizar avaliação estatística. Para duração de DM2 a mediana foi de 13,5 anos e utilizamos o ponto de corte de 14 anos para análise estatística. Para o IMC usamos a delimitação em obesos e não obesos.

‡ A soma das frequências pode ultrapassar o número de participantes devido ao uso combinado de drogas da mesma classe.

Figura 2. Prevalência de hipovitaminose D encontrada nos 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013 e estratificada em subgrupos com significância estatística pelo teste qui-quadrado.

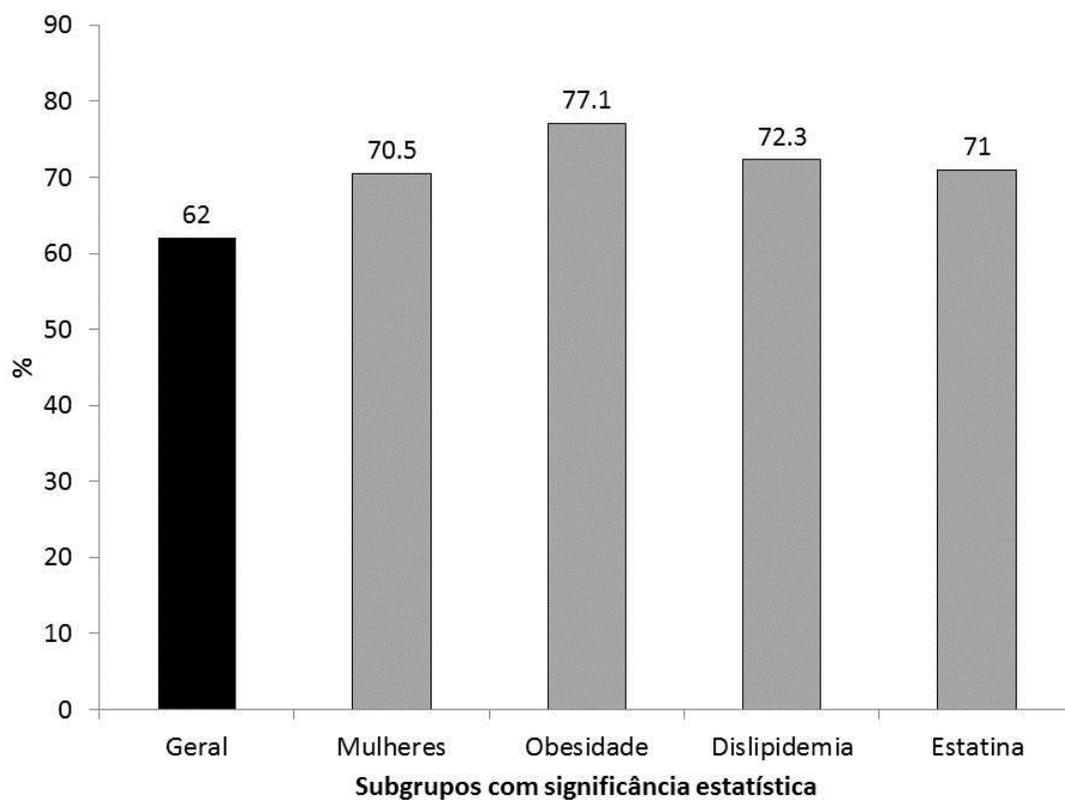


Tabela 5. Descrição das variáveis contínuas estratificadas pela presença de hipovitaminose D em 108 portadores de DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

Variável	Total	Hipovitaminose D		p
		Não	Sim	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Idade, anos	58,69 ± 10,43	58,24 ± 9,99	59,19 ± 10,33	0,48
Tempo de DM2, anos	14,58 ± 8,27	15,38 ± 8,30	14,06 ± 8,30	0,59
IMC, Kg/m ²	27,86 ± 4,59	27,17 ± 3,87	28,65 ± 4,99	0,13
PAS, mmHg	130,84 ± 21,69	131,72 ± 22,21	130,00 ± 21,25	0,49
PAD, mmHg	81,60 ± 11,35	80,69 ± 11,00	83,33 ± 11,71	0,94
25(OH)D, ng/mL	28,10 ± 9,26	36,93 ± 5,20	23,83 ± 4,94	0,00
Glicemia de Jejum, mg/dL	176,74 ± 72,01	187,14 ± 74,05	175,31 ± 65,14	0,86
HbA1C, %	9,16 ± 2,15	8,85 ± 2,29	8,87 ± 1,49	0,28
Cálcio, mg/dL	9,91 ± 0,76	9,85 ± 0,81	9,98 ± 0,80	0,65
Paratormônio, pg/mL	37,77 ± 14,95	36,06 ± 9,96	36,23 ± 13,84	0,54
Fosfatase Alcalina, U/L	191,01 ± 72,46	203,76 ± 60,83	185,53 ± 92,20	0,58
Alanina Aminotransferase, U/L	26,47 ± 17,09	28,10 ± 23,31	22,73 ± 10,01	0,59
Colesterol Total, mg/dL	183,33 ± 41,32	167,28 ± 29,51	191,33 ± 38,50	0,00
HDL colesterol, mg/dL	49,18 ± 13,18	50,97 ± 14,99	50,50 ± 13,56	0,88
LDL colesterol, mg/dL	108,68 ± 34,16	95,10 ± 29,00	112,67 ± 32,39	0,01
Triglicerídeos, mg/dL	127,86 ± 76,21	106,3 ± 38,54	140,58 ± 71,04	0,00
PCR ultrasensível, mg/dL	5,23 ± 14,67	3,14 ± 7,00	8,52 ± 23,96	0,22
Ácido Úrico, mg/dL	4,35 ± 1,32	4,27 ± 1,38	4,39 ± 1,54	0,28
Albuminúria, mg/g	40,48 ± 88,0	24,14 ± 57,7	52,29 ± 104,34	0,04
Creatinina, mg/dL	0,81 ± 0,19	0,816 ± 0,20	0,826 ± 0,21	0,68
Clearance de Creatinina, mL/min	95,63 ± 34,95	94,19 ± 27,07	93,00 ± 31,06	0,67

Em seguida, procuramos avaliar os preditores de hipovitaminose D em nossa amostra. Inicialmente, realizamos análises de regressão logística univariada, tendo

hipovitaminose D como variável dependente e as variáveis demográficas e clínicas como preditores. A Tabela 6 mostra as variáveis que se associaram a hipovitaminose D em análise univariada.

Tabela 6. Regressão logística univariada para identificar preditores de hipovitaminose D em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

Variável	β	E.P	<i>p</i>	Exp (β)	I.C.
Sexo feminino	1,28	0,45	0,00	3,59	1,49 – 8,63
Dislipidemia	1,90	0,51	0,00	6,71	2,48 – 18,17
Uso de estatina	1,05	0,42	0,01	2,86	1,26 – 6,47
Obesidade (IMC)	1,05	0,47	0,02	2,86	1,14 – 7,13

As variáveis com significância estatística na regressão univariada e variáveis que, por conhecimento científico prévio, poderiam se associar à hipovitaminose D foram então incluídas em um modelo de regressão logística multivariada. Avaliamos raça, sexo, história de dislipidemia, uso de estatina e obesidade. Os preditores independentes de hipovitaminose D foram: sexo feminino (RC 3,10 $p=0,02$), dislipidemia (RC 6,50 $p=0,00$) e obesidade (RC 2,55 $p=0,07$) (Tabela 7).

Tabela 7. Regressão logística multivariada para identificar preditores independentes de hipovitaminose D em 119 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

Variável	β	E.P	<i>p</i>	Exp (β)	I.C.
Sexo feminino	1,13	0,50	0,02	3,10	1,16 – 8,29
Dislipidemia	1,82	0,54	0,00	6,50	2,24 – 18,86
Obesidade (IMC)	0,94	0,52	0,07	2,55	0,92 – 7,06
Constante	-2,02	0,62	0,00	0,13	

Avaliamos a correlação linear entre os níveis de vitamina D e IMC, relação cintura/quadril, níveis pressóricos, cálcio, fósforo, magnésio, PTH, glicemia de jejum, HbA1C, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicerídeos, microalbuminúria, PCR ultrasensível, ácido úrico e *clearance* de creatinina. Conforme exposto na Tabela 8, as variáveis que obtiveram significância estatística foram: IMC, HbA1C, colesterol total, LDL colesterol, triglicerídeos e microalbuminúria.

Tabela 8. Variáveis que demonstraram correlação linear estatisticamente significativa com 25-hidroxivitamina D em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

	<i>r</i> de Pearson	<i>p</i>
IMC	- 0,20	0,04
HbA1C	- 0,22	0,03
Colesterol total	- 0,39	0,00
LDL colesterol	- 0,32	0,00
Triglicerídeos	- 0,34	0,00
Microalbuminúria	- 0,23	0,02

Gráfico 1. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e índice de massa corpórea em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.

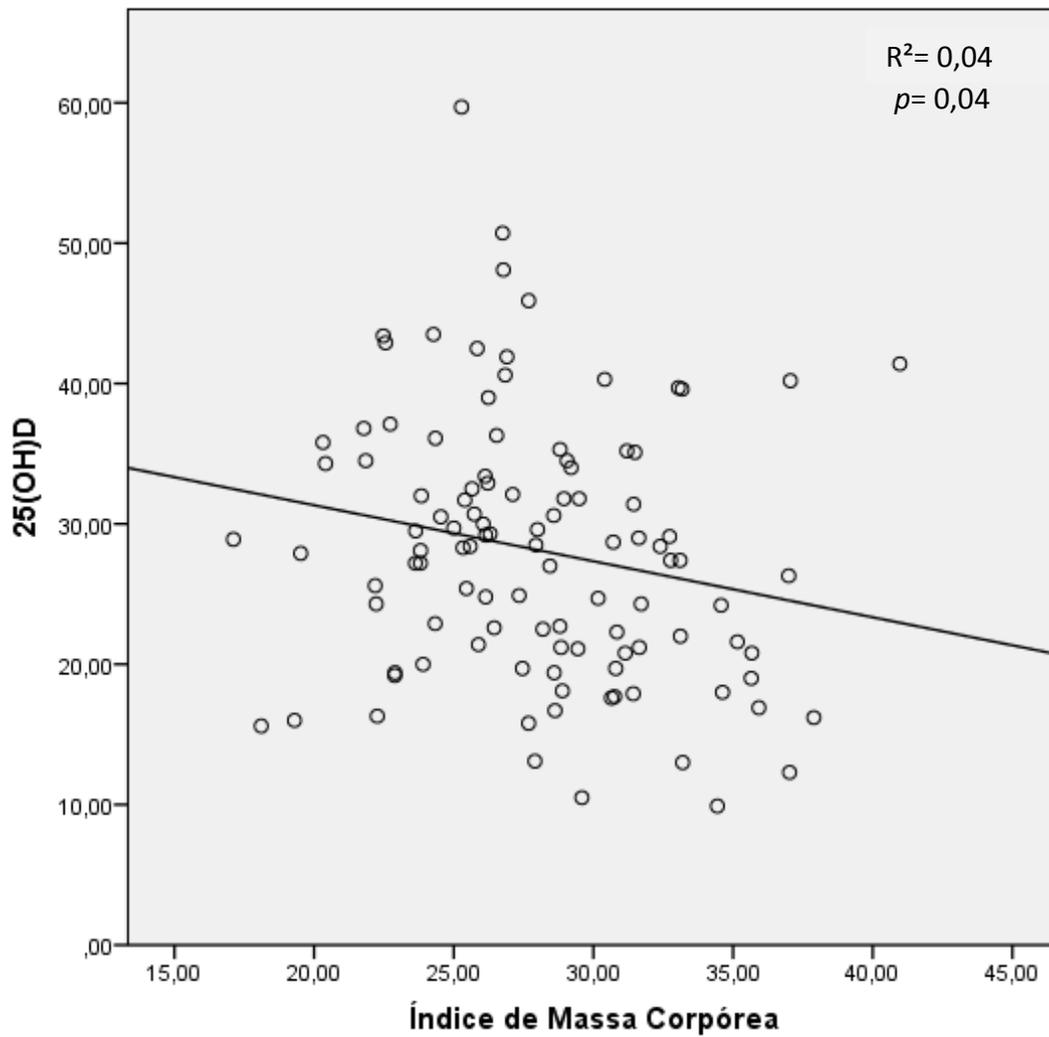


Gráfico 2. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e hemoglobina glicada em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.

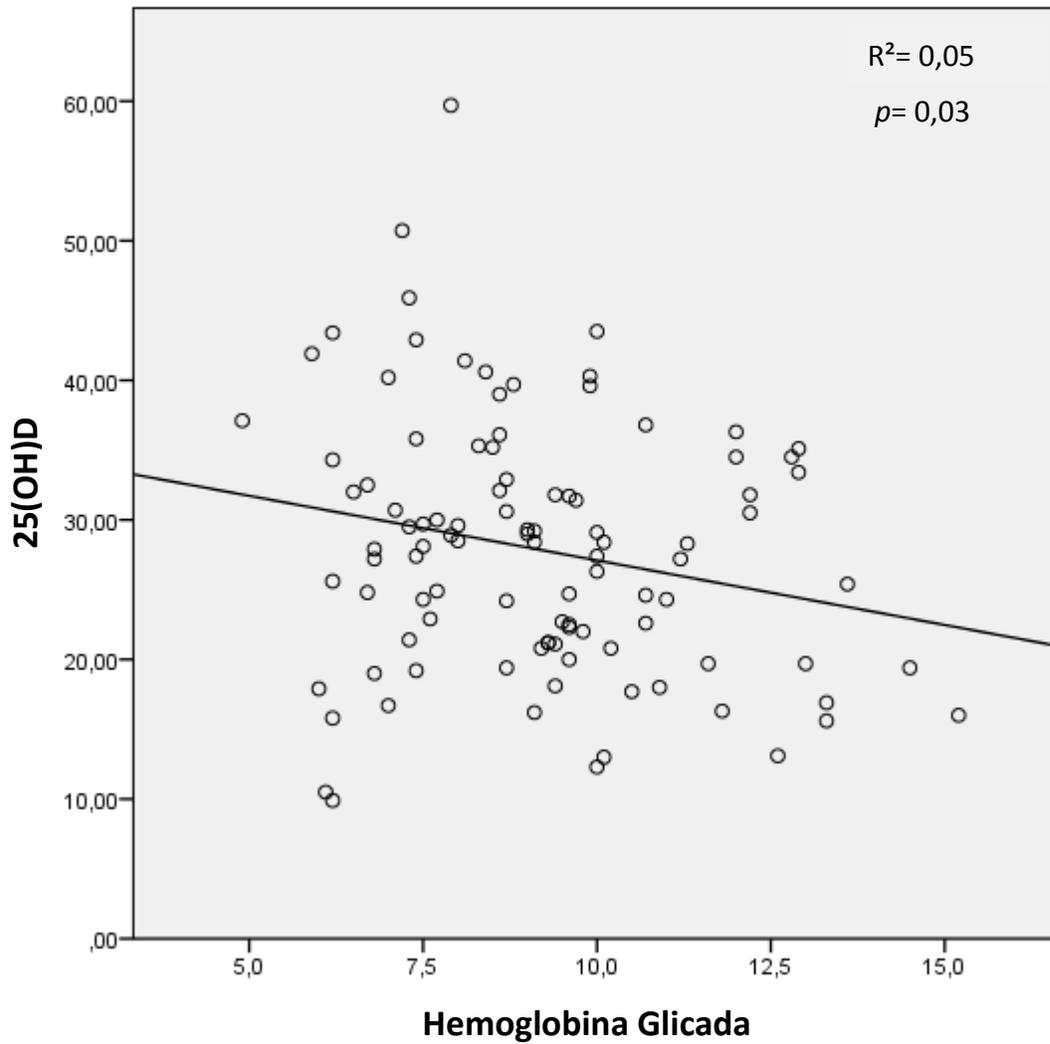


Gráfico 3. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e colesterol total em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.

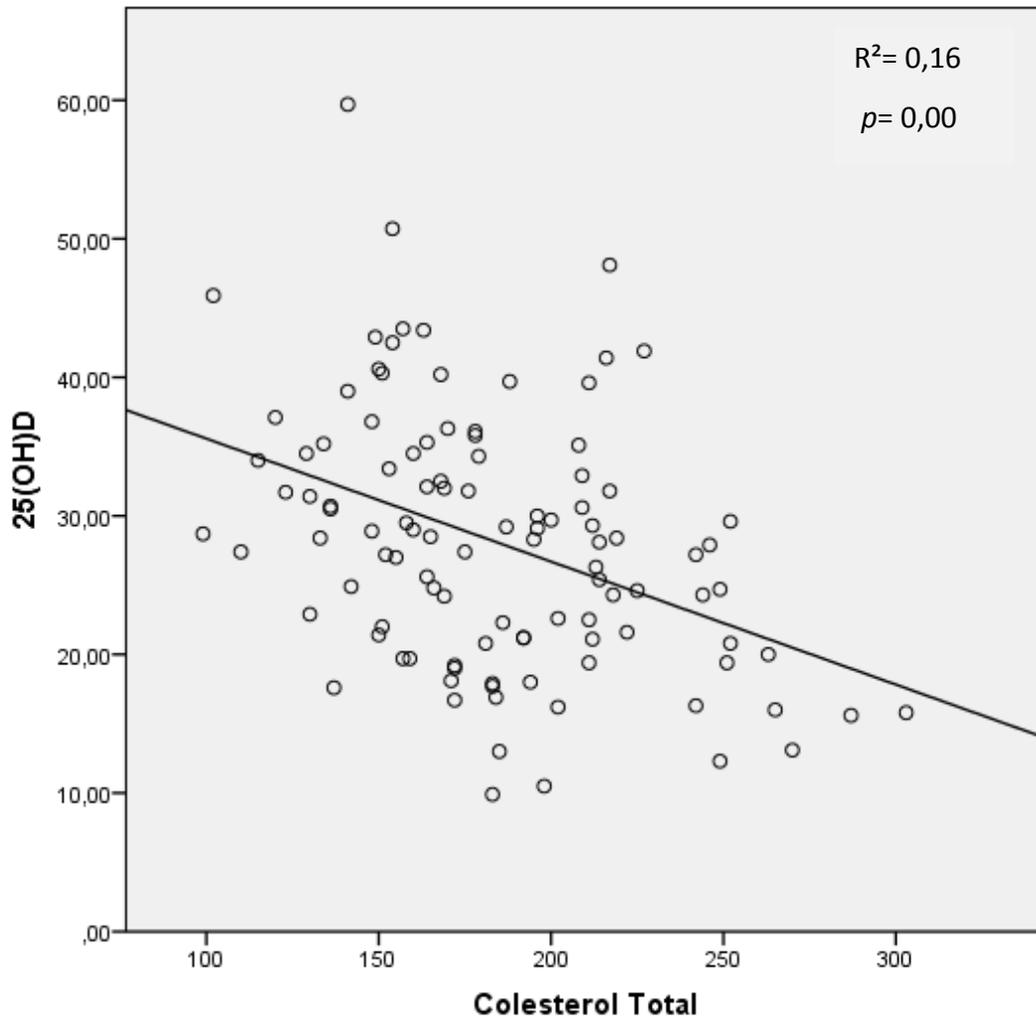


Gráfico 4. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e colesterol LDL em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.

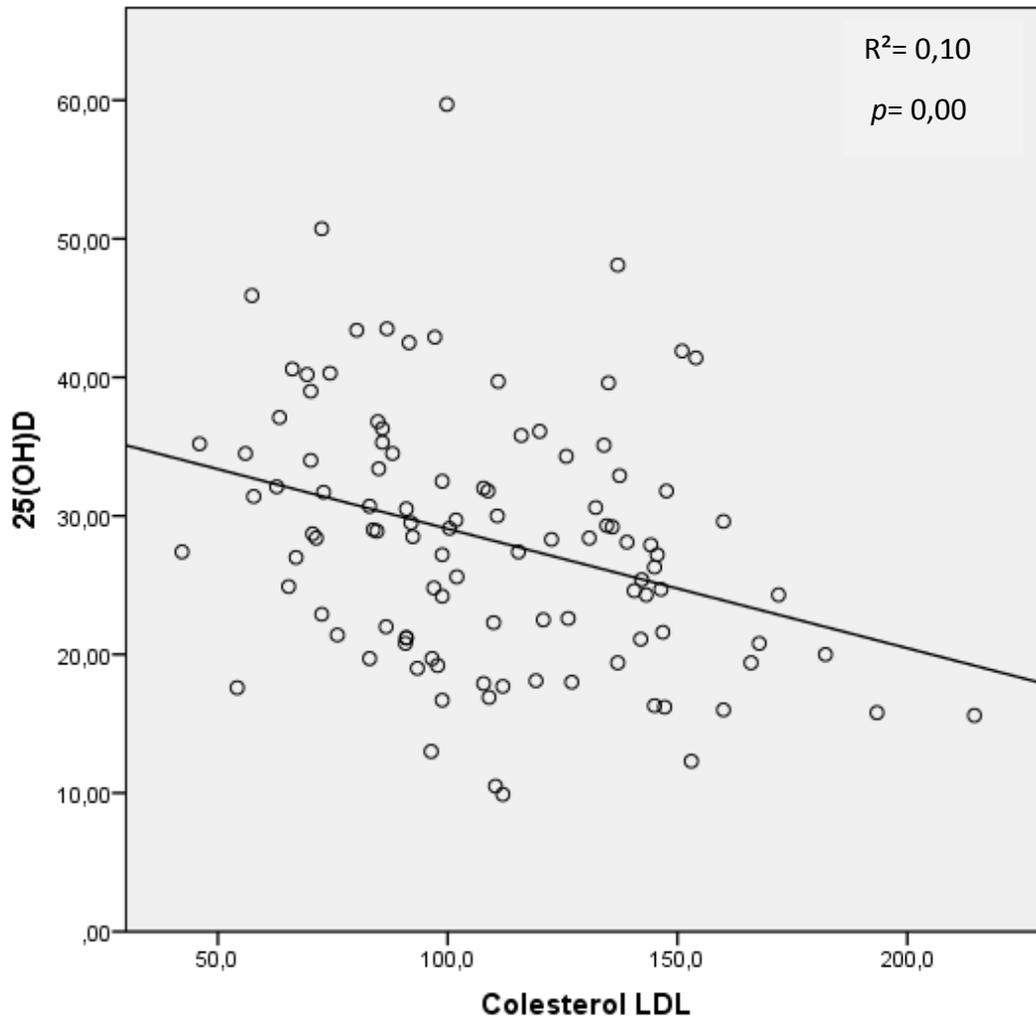


Gráfico 5. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e triglicerídeos em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.

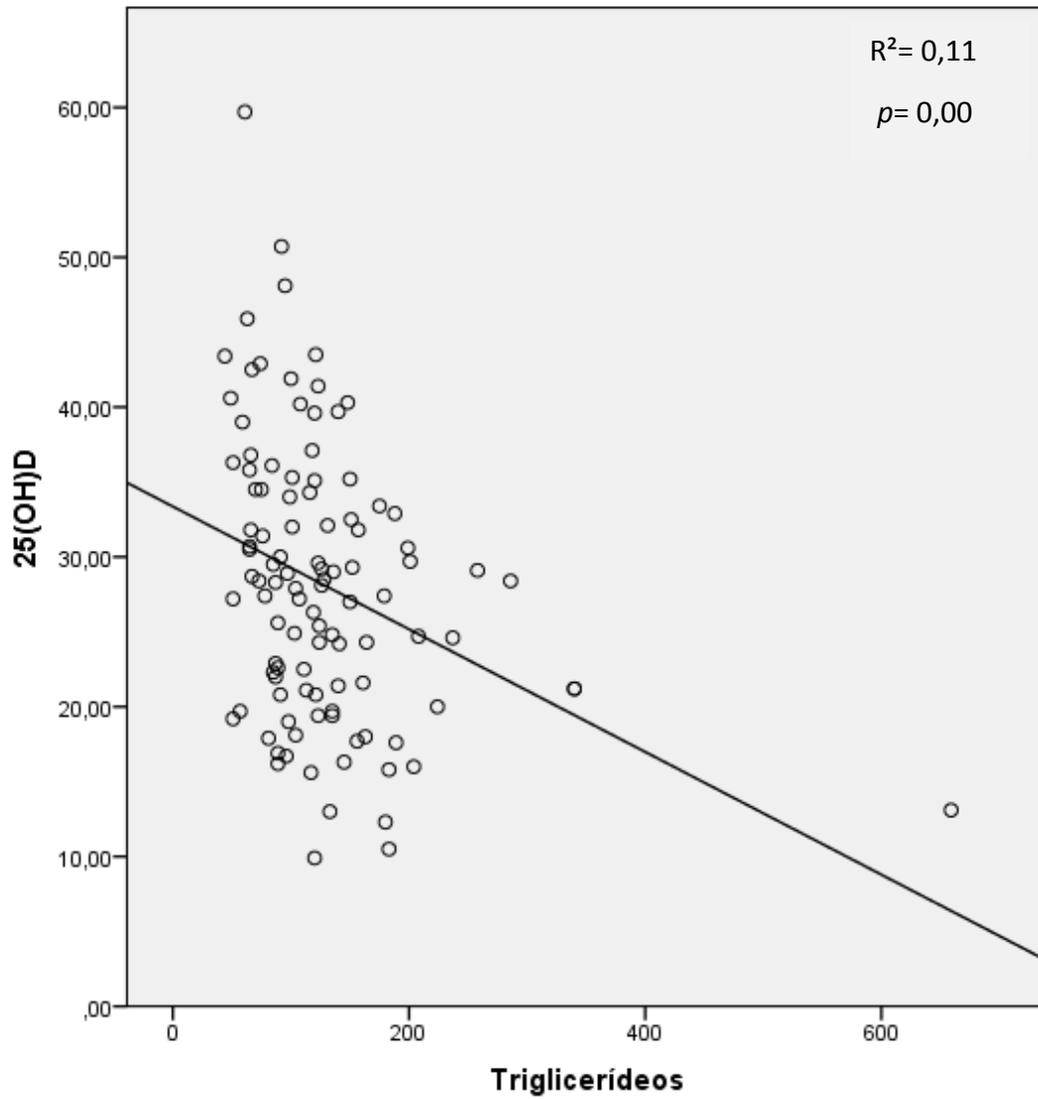
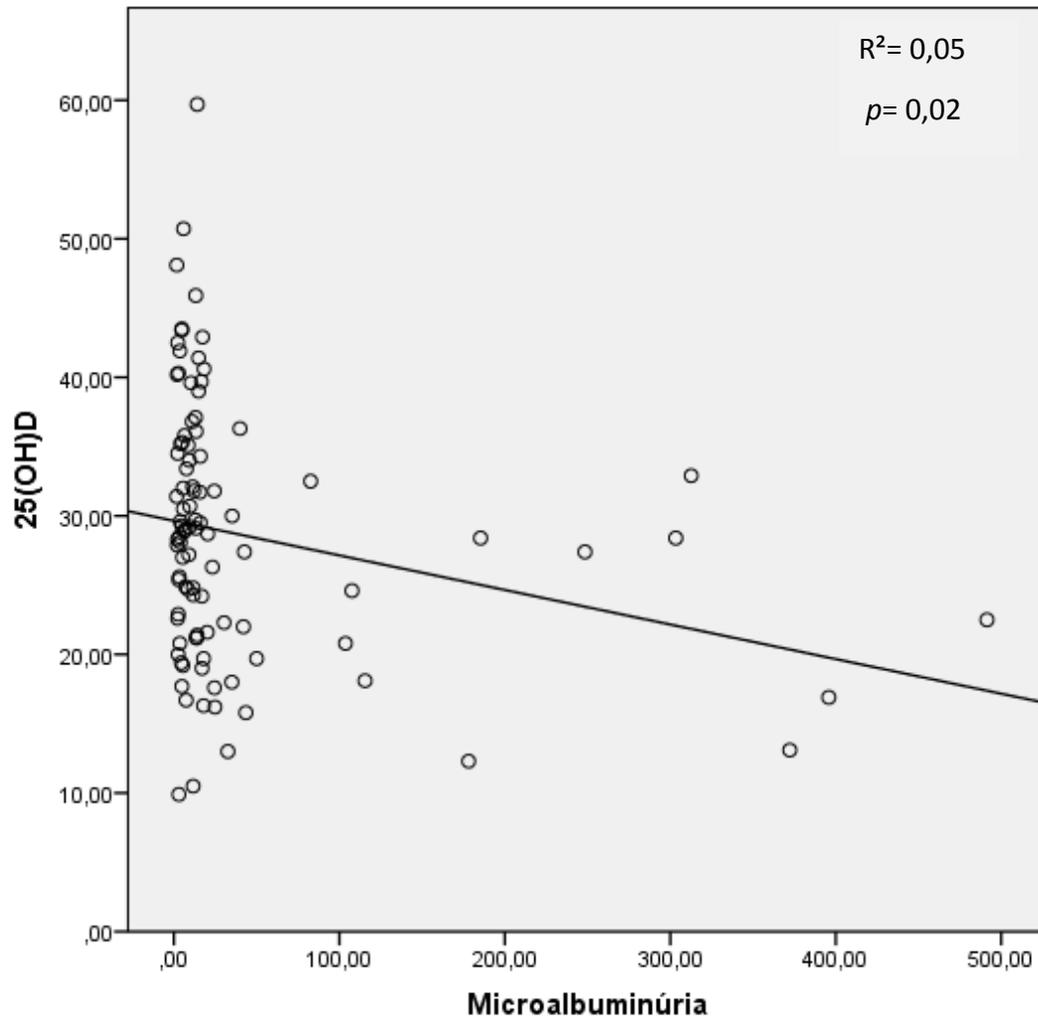


Gráfico 6. Gráfico de correlação linear simples entre 25-hidroxivitamina D e microalbuminúria em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro de 2012 e novembro de 2013.



As variáveis com significância estatística na correlação linear foram colocadas no modelo de regressão linear múltipla. Apenas colesterol total ($\beta = -0,36$ $p = 0,00$) e IMC ($\beta = -0,21$ $p = 0,04$) permaneceram independentemente associados aos níveis de 25(OH)D (Tabela 9).

Tabela 9. Regressão Linear Múltipla tendo como variável dependente os níveis de 25(OH)D e variáveis independentes o controle glicêmico e as variáveis de risco cardiovascular em 108 pacientes com DM2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HUPES entre outubro 2012 e novembro 2013.

Variável	β	p
Colesterol total	-0,36	0,00
IMC	-0,21	0,04

VII- DISCUSSÃO

Esse estudo foi realizado com o objetivo de avaliar prevalência de hipovitaminose D e sua relação com fatores de risco cardiovascular em pacientes portadores de DM2 atendidos ambulatorialmente em um Hospital da Universidade Federal da Bahia, localizado em uma cidade situada na latitude 12°58'S, o que confere incidência anual adequada de raios solares para conversão de vitamina D pela pele.

VII.1- PERFIL POPULACIONAL

Dados do IBGE 2010 mostram apenas 22,19% dos residentes na Bahia identificando-se como da raça branca (36), na região metropolitana de Salvador, apenas 18% da população se autointitula branca (288). No nosso estudo, 89,1% de nossa amostra era proveniente de Salvador e não brancos constituíram 89,9% o que mostra que a população amostrada é representativa da raça do local estudado.

A prevalência de obesidade abdominal medida pela circunferência abdominal foi expressiva. Excesso de peso e obesidade, avaliados tanto pelo IMC como pela circunferência abdominal, estiveram presentes em mais da metade dos participantes. Isso nos mostra o importante vínculo entre excesso de peso e DM2 e segue a tendência mundial segundo alguns estudos epidemiológicos consagrados na literatura (2; 289-293).

Pacientes portadores de DM2 devem ter o alvo pressórico com níveis de pressão arterial (PA) sistólica abaixo de 140 e diastólica abaixo de 80 mmHg e indivíduos com PA acima de 120x80 mmHg devem ser alertados sobre os riscos de hipertensão (294-298). As principais comorbidades associadas ao DM2 na população estudada foram HAS (77,3%) e DLP

(76,5%), compatíveis com dados epidemiológicos que mostram que mais da metade da população de diabéticos possuem tais comorbidades (293; 299). Além de ser uma constatação na população estudada comparada à população mundial, também é um dado de grande relevância considerando que o diabético possui um risco aumentado para DCV e essas comorbidades contribuem bastante para esse risco (300; 301). Dos pacientes avaliados 80,7% faziam uso de anti-hipertensivos apesar de 77,3% identificarem-se como portadores de HAS. Tal fato se deve às recomendações para uso de anti-hipertensivos como nefroprotetores em pacientes portadores de diabetes e níveis elevados de PA ou albuminúria acima de 30 mg/24h (294; 302).

VII.2- TERAPIA HIPOGLICEMIANTE

Conforme indicações, tanto do *American Diabetes Association* (ADA) quanto da *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), a metformina, se não contraindicada e tolerada pelo paciente, é a droga de escolha para início e sequencia, em combinação ou não com outras drogas, no tratamento de DM2 (294; 303). Devido à progressão natural da doença e falência pancreática, a maioria dos pacientes com DM2 irão eventualmente necessitar lançar mão do uso da insulinoterapia isolada ou associada a outros hipoglicemiantes (294). Em nossa amostra, a metformina foi o antidiabético oral (ADO) mais utilizado (76,5%) e as combinações mais comuns como terapia hipoglicemiante foram metformina associada à insulina ou à sulfonilureia.

Como o tempo médio de DM2 foi de $14,58 \pm 8,27$ anos não é de estranhar que 72,3% dos avaliados fizessem uso de insulinoterapia, entretanto é importante mencionar que foi um estudo realizado em hospital escola e pode não refletir a prática de terapia com DM2 no Brasil tampouco na Bahia. O *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostrou que o uso de

insulinoterapia se faz necessário em mais da metade da população com DM2, mas esse percentual se mostra menor na prática clínica diária. Isso espelha uma subutilização da insulina e atraso no uso de uma droga de grande relevância na terapia diabética (304; 305). A dose média de insulinoterapia foi de $0,52 \pm 0,28$ UI/Kg peso; essa dose é a recomendada para portadores de DM2 já que a dose inicial para insulinoterapia é de 0,2 UI/Kg e estabelece-se em 0,4 a 0,5 UI/Kg na maioria dos diabéticos (294; 305). Apenas dois tipos de insulinas foram utilizados: insulina NPH para dose basal e insulina regular para *bolus*. Essas insulinas são fornecidas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS) e provavelmente por esse motivo foram utilizadas nos pacientes avaliados.

A média de glicemia da nossa amostra foi de $176,74 \pm 72,01$ mg/dL com média de HbA1C em $9,16 \pm 2,15$ %. Níveis de HbA1C acima do considerado ideal para controle glicêmico em adultos não gestantes ($\leq 7,0\%$) (294; 306) foi observado em 70,6% dos pacientes. Níveis de HbA1C até 8% são recomendados apenas para pacientes com história de hipoglicemia grave, limitada expectativa de vida, complicações micro ou macrovasculares avançadas e pacientes com dificuldades de automonitorização ou de uso de múltiplas doses de hipoglicemiantes incluindo insulina (294). Os pacientes selecionados para esse estudo não se encontravam no perfil de indivíduos que merecem um controle glicêmico mais condescendente e nossos dados refletem o mau controle glicêmico de pacientes com DM2, mesmo atendidos em um hospital escola de Universidade Federal.

Estudos de seguimento, incluindo um estudo que seguiu pacientes do *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT), o estudo *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), demonstraram permanência dos benefícios microvasculares nos indivíduos com controle glicêmico otimizado mesmo após oito anos de

seguimento (304; 307-311). Os estudos *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) e *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) não sugeriram quaisquer reduções nos desfechos cardiovasculares em pacientes com controle glicêmico intensivo nos participantes com duração média de DM2 entre 8 e 11 anos. Todos esses estudos sugeriram níveis de HbA1C de 7,0% como alvos ideais a serem atingidos a fim de evitar hipoglicemias (311-313).

VII.3- TERAPIA DAS COMORBIDADES ASSOCIADAS

Na nossa amostra, a maioria dos pacientes (64,7%) fazia uso de estatinas. Oito pacientes (6,7%), apesar de identificarem-se como dislipidêmicos, não faziam uso de qualquer hipolipemiante. Conforme as recomendações do ADA, pacientes portadores de DM2 devem lançar mão do uso de estatinas se portadores de DCV ou mais de 40 anos de idade com um ou mais fatores de risco para DCV (história familiar, HAS, tabagismo, DLP ou albuminúria) (294). Pacientes com DM2 possuem uma prevalência elevada de anormalidades lipídicas, fato que, por si, contribui para o aumento do seu risco cardiovascular. É importante atentar para dislipidemia em pacientes diabéticos tipo 2 haja visto serem as doenças cardiovasculares a causa primária de morte desses pacientes (294; 314; 315).

Estudos clínicos demonstraram a importância do efeito do uso de terapia farmacológica, sobretudo as estatinas, no desfecho de DCV em DM2 tanto para prevenção secundária como primária (316; 317). Uma metanálise incluindo 18.686 pacientes diabéticos com seguimento médio de 4,3 anos demonstrou uma redução de 9% em todas as causas de

mortalidade e 21% de redução para eventos vasculares maiores (IAM, revascularização miocárdica e AVC) para cada mmol/L de redução no LDL-c (318).

Dos pacientes avaliados, 80,7% faziam uso de anti-hipertensivos apesar de 77,3% identificarem-se como portadores de HAS. Tal fato se deve às recomendações para uso de anti-hipertensivos como nefroprotetores em pacientes portadores de diabetes e níveis elevados de PA ou albuminúria acima de 30 mg/24h (294; 302).

Para indivíduos com DM2 sem DCV diagnosticada, os níveis de LDL-c devem ser abaixo de 100 mg/dL. Para pacientes com histórico de DCV, níveis de LDL-c devem ser abaixo de 70 mg/dL, mesmo que para isso se precise lançar mão de altas doses de estatina (294). De acordo com recomendações do ADA, os níveis de TG devem ser abaixo de 150 mg/dL para os diabéticos tipo 2 (294). Vale ressaltar que, a menos que os pacientes possuam hipertrigliceridemia capaz de os colocar em risco para pancreatite, a maioria dos pacientes diabéticos possuem como prioridade a terapia lipídica focando em níveis de LDL-c abaixo de 100 mg/dL (319; 320). No nosso estudo, aproximadamente 1/3 da amostra apresentava níveis de colesterol total (32,4%) e LDL (30,8%) acima do ideal, enquanto a hipertrigliceridemia esteve presente em cerca de 1/5 (23,4%). Esses dados demonstram fuga dos alvos lipídicos recomendados para pacientes com DM2. Esse fato não é exclusividade do serviço estudado, sendo visto em tantos outros centros pelo mundo (317; 321-323).

Pacientes com DM2 possuem níveis de PCR-ultra frequentemente elevados (324; 325). O uso de estatina é capaz de reduzir a produção hepática de PCR (326). Mesmo considerando o uso de estatina em mais da metade dos amostrados, nesse estudo a média e a mediana de PCR ultrassensível apresentaram-se acima da faixa considerada normal para o método laboratorial em 68,2% dos participantes. O uso de estatina é um dado importante e

possivelmente subestima os níveis já alterados desse marcador inflamatório. Proteína C reativa é considerada um forte preditor independente para DCV e síndrome coronariana aguda e merece especial atenção nos pacientes diabéticos (327; 328).

A nefropatia diabética ocorre em 20 a 40% dos pacientes com DM e é uma das principais causas de evolução para insuficiência renal crônica (IRC) (302; 329; 330). Albuminúria persistente com níveis entre 30 e 299 mg/24h se mostra como estágio inicial de nefropatia diabética e é um marcador bem estabelecido para DCV (302; 329; 330). Pacientes com albuminúria persistente (30- 299 mg/24h) que progridem para níveis mais elevados de albuminúria (> 300 mg/24h) estão mais propensos a progredir para insuficiência renal (331; 332). Para reduzir o risco, ou desacelerar a progressão da nefropatia, é necessário aperfeiçoar o controle pressórico e glicêmico (294; 297; 310; 333). Pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 60 mL/min merecem atenção especial e devem ser triados para complicações de IRC: serem referenciados para o nefrologista; considerar necessidade de ajuste terapêutico para hipertensão, glicemia e dislipidemia; monitorar taxa de filtração glomerular semestralmente; assegurar níveis suficientes de vitamina D; considerar avaliação de densidade óssea; avaliação nutricional e monitorizar eletrólitos, hemoglobina, bicarbonato, cálcio, fósforo e PTH ao menos anualmente (333). Na nossa amostra, o *clearance* de creatinina calculado pela fórmula de Cockcroft Gault abaixo de 60 mL/min, estágio 3 de IRC (334), foi encontrado em 15,4% e albuminúria esteve presente em 20,2% [mediana de 12,10 mg/g (4,8 – 23,3)]. Tais dados mostram a necessidade de uma preocupação com a função renal e somam o risco cardiovascular desses indivíduos.

VII.4- VITAMINA D

A prevalência de hipovitaminose D no presente estudo foi definida a partir dos pontos de corte adotados pela última diretriz da *Endocrine Society* em 2011, que considera como inadequados níveis de vitamina D $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/mL}$. No entanto, para comparar com a literatura, é necessário mencionar que não existe uma uniformidade dos pontos de corte adotados em diferentes pesquisas (115; 158).

De modo surpreendente, a prevalência de hipovitaminose D foi expressiva e identificada em mais da metade dos indivíduos com DM2 desse estudo. Apesar da média de vitamina D muito próxima dos níveis de suficiência, ela esteve abaixo do considerado como normal pelo *Endocrine Society*. Tal fato foi inesperado, já que a região onde o estudo foi realizado é ensolarada durante todo ano. Outros trabalhos brasileiros com população adulta não diabética (34; 154-156; 335) e trabalhos incluindo na região nordeste (35; 336; 337) já relataram importante prevalência de hipovitaminose D. Considerando que a nossa média de $25(\text{OH})\text{D}$ foi muito próxima de 30 ng/mL em uma população predominantemente não branca, mais estudos se fazem necessários para verificar a plausibilidade de um novo ponto de corte para vitamina D nos brasileiros não brancos.

Os resultados encontrados indicam que a hipovitaminose D é altamente prevalente em pacientes soteropolitanos com DM2. Esse dado é comparável aos de populações diabéticas de outros continentes (16; 161; 163; 338-341). Nos estudos de outros países, mesmo ao adotar um ponto de corte mais baixo do que o da *Endocrine Society*, a prevalência da hipovitaminose em pacientes com DM2 é maior do que a que encontramos. Dentre importantes trabalhos mundiais com diabéticos tipo 2, cabe citar o estudo de Tahrani *et al* que, mesmo

adotando o ponto de corte para 25(OH)D de 20 ng/mL, encontrou maior prevalência de hipovitaminose nos portadores de DM2 quando comparados a não diabéticos de origem asiática e residentes na Inglaterra (83% vs 70%, $p= 0,07$) (16). Targher *et al* realizaram um estudo caso-controle com 390 participantes no grupo controle e no grupo DM2 para avaliar a relação do espessamento da íntima média da carótida com os níveis de vitamina D e fatores de risco cardiovascular no inverno da Itália. Eles encontraram médias de vitamina D mais baixas em DM2 do que em não diabéticos (19,28 ng/mL vs 25,08 ng/mL) e deficiência de vitamina D [25(OH)D < 15 ng/mL] mais prevalente nos DM2 (34,0% vs 16,4%, $p < 0,001$). Esse estudo não fez menção aos pacientes com insuficiência da vitamina D (338). Yu *et al* avaliaram 276 coreanos com DM2 e observaram uma prevalência de hipovitaminose D de 98%, além de média de 25(OH)D bastante baixa ($15,4 \pm 0,5$ ng/mL) (339).

Loomis verificou que pessoas negras produzem menos vitamina D do que brancos após exposição solar (342). Concordando com seus dados, Matsuoka *et al* também demonstraram essa interferência racial na produção de vitamina D (343). Com dados brasileiros, Correia *et al* expõe a dificuldade dos não brancos em produzir na pele vitamina D, pois a melanina é uma barreira natural para a penetração da irradiação UV na pele (344). No entanto, não encontramos associação entre raça e hipovitaminose D nas nossas análises.

Forrest e Stuhldreher demonstraram uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em Americanos, sobretudo nos negros e obesos (142). Em estudos prévios com pacientes não diabéticos, níveis baixos de 25(OH)D estiveram notadamente presentes em pacientes obesos quando comparados a não obesos (345; 346) inclusive em negros (142). Obesidade também foi considerada como correlacionada negativamente e preditora independente para hipovitaminose D em diferentes outros estudos e populações (147; 180; 347-349). Uma das

explicações para esse dado é que a vitamina D é sequestrada pelo tecido adiposo e sua biodisponibilidade torna-se reduzida na obesidade (255). No presente estudo, a prevalência de sobrepeso e obesidade foi de 74,8%, o que poderia explicar porque a hipovitaminose D foi tão comum. Diferentes estudos em paciente diabéticos também relacionaram obesidade com hipovitaminose D encontrando resultados similares aos nossos (340; 341; 349). Baixos níveis de vitamina D foram encontrados como fator independente para o desenvolvimento de DM2, no entanto Husemoen *et al* encontraram apenas essa associação em pacientes com excesso de peso, sugerindo que a obesidade seria capaz de modificar o efeito dos níveis de 25(OH)D e o risco de DM2 (350).

Nas análises estratificadas, encontramos hipovitaminose D significativamente maior entre as mulheres. Esse dado corrobora com os de outros estudos envolvendo DM2 (340; 341; 351; 352). Nos estudos de Hoteit *et al* e van der Meer *et al*, o sexo feminino também foi identificado como preditor independente para hipovitaminose D (106; 353). De modo divergente, uma metanálise realizada com 394 estudos realizados em adultos saudáveis não encontrou qualquer relação entre sexo feminino e hipovitaminose D (110).

Pacientes dislipidêmicos e em uso de estatina estiveram associados com maior prevalência de hipovitaminose D. Além disso, dislipidemia foi um importante preditor independente para essa deficiência vitamínica. Na correlação simples, os lípides também possuíram relação inversa com os níveis de 25(OH)D, fato que permaneceu na análise multivariada. Em um importante estudo realizado com mais de 34 mil indivíduos em Israel, foi verificado que pacientes com hipovitaminose D possuíam aumento dos fatores de risco cardiovascular (DM2, obesidade e dislipidemia) (354). Esses dados são concordantes com outros

estudos na literatura tanto em pacientes não diabéticos residentes em região ensolarada (180) como em pacientes com DM2 (339; 341). Chiu *et al*, em um estudo realizado na Califórnia com indivíduos não diabéticos, encontraram correlação negativa entre 25(OH)D, colesterol total e LDL-c observada na análise univariada e confirmada pela multivariada, sem, no entanto, encontrar correlação entre vitamina D e TG ou HDL-c. O mesmo estudo, demonstrou haver uma correlação positiva da 25(OH)D com a sensibilidade à insulina e um efeito negativo sobre a função da célula β , sugerindo a hipovitaminose D como fator de risco para o desenvolvimento de DM2 e síndrome metabólica (180). Yu *et al* ao avaliarem a relação entre vitamina D e parâmetros metabólicos em pacientes DM2, encontraram correlação com significância estatística entre 25(OH)D, LDL-c e TG. No seu estudo, o LDL-c e TG estiveram independentemente associados à hipovitaminose D nos paciente com DM2 (339).

No nosso estudo, a fraca correlação encontrada entre níveis de 25(OH)D e lípidos séricos pode ter sido afetado pelo uso de medicação hipolipemiante. Chan *et al* avaliaram a influência do uso de estatina nos níveis de vitamina D em 443 pacientes com alto risco cardiovascular. Eles encontraram aumento dos níveis de 25(OH)D nos pacientes em uso de estatinas, além de uma associação independente entre 25(OH)D e melhora do controle glicêmico (355). Targher *et al* sugerem a hipovitaminose D como um novo fator de risco para DCV em pacientes DM2 ao observarem um aumento da íntima média dos vasos em diabéticos tipo 2 com baixos níveis de 25(OH)D (338). Um estudo clínico realizado po Alkharfy *et al*, publicado em 2013, repondo vitamina D por um ano em 499 sauditas portadores de DM2 notou, no final de suas avaliações, que o grupo que fazia uso apenas de metformina como terapia glicêmica teve maiores elevações nos níveis de 25(OH)D, porém sem outros efeitos adicionais. No entanto, verificou uma significativa melhora nos parâmetros lipídicos, sugerindo um efeito benéfico

cardioprotetor da reposição de vitamina D, nos pacientes que faziam uso de insulina associado a outros hipoglicemiantes orais (356).

Dados na literatura não são homogêneos sobre associação entre HbA1C e 25(OH)D. Nossas análises encontraram correlação negativa fraca, porém significativa, entre HbA1C e a 25(OH)D, similar a outras avaliações já publicadas previamente (162; 338; 339; 349; 357). Nossos achados são consistentes com relatos prévios do NHANES III que mostrou uma correlação inversa entre HbA1C e 25(OH)D (358). Nossos dados também conversam com estudos em populações da Inglaterra (119; 359), Escandinávia (360; 361) e árabes residentes nos EUA (362). Apesar da correlação negativa entre controle glicêmico e 25(OH)D, não está claro se há causalidade inter-relacionada ou se constituem duas características independentes do DM2.

O estudo caso-controle com 55 pacientes DM2 e reposição de vitamina D por 6 meses observou resposta positiva nos níveis de HbA1C e sensibilidade à insulina, avaliada pelo HOMA-IR, mostrando um provável benefício no uso dessa vitamina para esse perfil de paciente (218). Resultados similares tiveram Green *et al* ao realizarem a reposição de vitamina D por 3 anos em pacientes DM2 afro americanos (363). Já o trabalho de Kampmann *et al*, contrariando esses dados, não verificou melhora nos marcadores de controle glicêmico ou risco cardiovascular após realizar estudo caso-controle com seguimento de 1 ano em adultos DM2 para reposição de vitamina D. Porém, foi um estudo pequeno com apenas 16 pacientes (364). Para esclarecer melhor esse fato, alguns estudos já estão sendo desenhados (365). Ao realizarmos a regressão múltipla, o controle glicêmico não permaneceu associado à vitamina D, fato também verificado por Luo *et al* e Al-Shoumer *et al* nos seus estudos (366; 367). Vale ressaltar que nossas avaliações podem ter sido afetadas pelo uso de medicações hipoglicemiantes; estudos em

pacientes com DM2 virgens de tratamento poderiam ajudar a esclarecer a relação entre níveis glicêmicos e vitamina D.

Dentro dos fatores de risco cardiovascular estudados, não encontramos relação digna de nota entre vitamina D e níveis pressóricos, PCR ultrasensível e microalbuminúria que estivessem presentes na correlação simples ou permanecessem na regressão linear múltipla.

A prevalência de DM2 continua a aumentar em todo mundo em associação com o aumento da obesidade. Embora este último seja claramente um fator predominante na patogênese da DM2, outros fatores modificáveis, como estilo de vida, prática de exercício, consumo de álcool, tabagismo e certos fatores nutricionais, como a deficiência de vitamina D, talvez possuam um papel importante no adoecer (159). Uma das limitações na investigação sobre vitamina D capaz de confundir a interpretação em estudos observacionais é que um maior nível de vitamina D pode refletir um estilo de vida mais saudável em geral e associado a melhores resultados de saúde. Em contraste com os achados de estudos observacionais, as informações reunidas a partir de estudos de intervenção de vitamina D não revelaram provas conclusivas para apoiar a suplementação de vitamina D e alterações no risco de diabetes ou medidas de intolerância à glicose, embora um efeito sobre a resistência à insulina possa existir. Ensaio bem elaborados que incidem sobre biomarcadores intermediários de risco de diabetes em resposta ao aumento da vitamina D para saber os efeitos desse hormônio sobre a patogenia e fisiopatologia do DM2 ainda se fazem necessários.

As similaridades e diferenças entre nossos resultados e o de outros estudos podem ser decorrentes de uma provável interação bidirecional, ou mesmo multidirecional, entre a 25(OH)D e o metabolismo da glicose. A obesidade varia entre os sexos e entre as diferentes

raças e é um fator de risco reconhecido para a hipovitaminose D e DM2 (56; 358; 368-371), além de poder contribuir para os baixos níveis séricos de vitamina D (372). Essa vitamina é avidamente armazenada na gordura corporal, mas se mantém fisiologicamente disponível o que dificulta avaliar se o nível sérico de 25(OH)D de fato reflete os níveis nos diversos tecidos (167). Por outro lado, a própria hipovitaminose D contribui para a hiperglicemia e a obesidade por afetar a força muscular e a prática de atividade física (373). De modo similar, a hipovitaminose D pode vir a ser um importante contribuinte para a resistência à insulina atuando como mecanismo patogênico para o DM2 (374).

O polimorfismo do gene da proteína carreadora de vitamina D parece ser capaz de explicar as diferentes prevalências de hipovitaminose D nas diferentes raças (375; 376). Os efeitos bidirecionais, causa/consequência, na conexão da vitamina D e DM2 podem auxiliar a explicar a complexidade existente em justificar os divergentes resultados observados quanto à relação vitamina D e DM2 entre os sexos e raças. Sérgio Danilo Junho Pena sugere que a raça deveria ser um conceito banido da medicina brasileira. Ele conclui suas avaliações genéticas dizendo “nossos estudos demonstram claramente que, no Brasil, a cor, avaliada fenotipicamente, tem uma correlação muito fraca com o grau de ancestralidade africana. No nível individual qualquer tentativa de previsão torna-se impossível, ou seja, pela inspeção da aparência física de um brasileiro não podemos chegar a nenhuma conclusão confiável sobre seu grau de ancestralidade africana” (377). Entretanto, vale lembrar que o Brasil é um país miscigenado e geneticamente poderia ser considerado como peculiar. Dificilmente um indivíduo de origem brasileira será geneticamente comparado ao de outros países europeus ou da América do Norte, locais onde foram realizados a maioria dos estudos que fazem referência à vitamina D. Esse fato

chama atenção para a necessidade de reavaliarmos os níveis considerados normais para vitamina D na população brasileira.

Evidências sugerem que, para a vitamina D, níveis de 25(OH)D acima de 20 ng/mL podem ser conseguidos pela maioria da população mundial mesmo com níveis mínimos de exposição solar. No entanto, níveis acima desses não vêm mostrando aumento dos benefícios, modificando o conceito de “*more is better*”. O IOM sugere que a prevalência de hipovitaminose D na população da América do Norte tem sido superestimada por alguns grupos de pesquisadores devido ao uso inapropriado de um elevado ponto de corte para considerar adequados os níveis de 25(OH)D. Concentrações acima de 30 ng/mL não se mostraram consistentes com aumento de benefícios clínicos. O IOM sugeriu a necessidade de um consenso em saúde pública a fim de determinar os níveis adequados de 25(OH)D e evitar dois problemas: subtratamento e excesso de tratamento (97).

A comunidade científica aguarda mais evidências, tanto para prevenção e tratamento da DM2 pela vitamina D, quanto para a capacidade de resposta tecidual e limiares de normalidade nos níveis de vitamina D. Os estudos de intervenção, particularmente os ensaios randomizados, são limitados, no entanto, mesmo considerando que os resultados foram contraditórios nos diferentes estudos, nenhum deles demonstrou piora na patologia de base após o uso da vitamina D em DM2 (182).

Na nossa amostra, sexo feminino, dislipidemia e obesidade foram preditores de hipovitaminose D. Também foi verificado que baixos níveis de 25(OH)D se correlacionaram com níveis elevados de IMC e de CT. Futuros estudos são necessários para avaliar se, na população portadora de DM2 do nordeste brasileiro, as mulheres, os dislipidêmicos e os obesos

merecem maior vigilância para hipovitaminose D e se a reposição de vitamina D contribuiria positivamente sobre o peso e os níveis de colesterol nesses pacientes.

A limitação do nosso estudo é ser um estudo de corte transversal o que o torna incapaz de determinar se os baixos níveis de vitamina D precedem ou sucedem as alterações verificadas. Entretanto, nosso estudo possui importantes implicações clínicas, por lançar luz sobre a alta prevalência de hipovitaminose D observada em diabéticos tipo 2 brasileiros, em uma população predominantemente não branca, apesar da incidência de raios UVB que é ofertada naturalmente durante todo o ano. Nossos dados sugerem que a incidência solar por si só não é fator preponderante na prevenção da hipovitaminose D e levanta a importância para atentar para os níveis de vitamina D na população diabética independente da localização geográfica.

VIII- CONCLUSÕES

- A prevalência de hipovitaminose D nos pacientes com DM2 soteropolitanos foi de 62%;
- Considerando o controle glicêmico, houve correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e HbA1C, porém essa relação não permaneceu após realização da regressão linear múltipla;
- Quanto aos fatores de risco cardiovascular, houve correlação negativa entre 25(OH)D e IMC, colesterol total, LDL-c, triglicerídeos e microalbuminúria. Entretanto, após realizarmos a regressão linear múltipla, apenas IMC e colesterol total permaneceram associados de modo independente à 25(OH)D;
- Não encontramos relação entre 25(OH)D e glicemia de jejum, PTH, cálcio, fósforo, magnésio, ácido úrico, PCR-ultra, pressão arterial, circunferência abdominal ou relação cintura/quadril;
- Sexo feminino, dislipidemia e obesidade foram identificados como preditores independentes de hipovitaminose D.

IX-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mitri J, Pittas AG: Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205-232
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-149
3. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C: Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010;78:140-145
4. Holick MF: High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings* 2006;81
5. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
6. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA: Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-632
7. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV: Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust* 2001;174:150-151
8. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, Tannous R: Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107:E53
9. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, Saluja B, Ganie MA, Singh S: Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;82:477-482
10. Sedrani SH: Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984;28:181-185
11. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G: Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:550-561
12. Di Cesar DJ, Ploutz-Snyder R, Weinstock RS, Moses AM: Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:174
13. Koshiyama H, Ikeda H, Honjo S, Nakamura Y, Tanaka K, Tsugawa N, Okano T: Hypovitaminosis D is frequent in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:470-471
14. Diaz VA, Mainous AG, Carek PJ, Wessell AM, Everett CJ: The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. *J Am Board Fam Med* 2009;22:521-527

15. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E: Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:181-188
16. Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones AF, Bates A: The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Int J Clin Pract* 2010;64:351-355
17. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C: 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305
18. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009;32:1278-1283
19. Scragg R, Sowers M, Bell C, Survey TNHaNE: Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-2818
20. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB: Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-656
21. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240
22. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J, Collaboration ERF: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222
23. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R: Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005;94:483-492
24. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-2029
25. Li YC: Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88:327-331
26. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL: Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-1760
27. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1989;13:954-959
28. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA: Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:521-524
29. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB: Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension* 1999;34:897-901

30. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R: Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:754-759
31. Lee JI, Oh SJ, Ha WC, Kwon HS, Sohn TS, Son HS, Cha BY: Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:42-47
32. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G: Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:722-724
33. Yilmaz H, Kaya M, Sahin M, Delibasi T: Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr* 2012;6:28-31
34. da Rocha AK, Bós AJ, Carnenaz G, Machado DC: Bone mineral density, metabolic syndrome, and vitamin D in indigenous from south of Brazil. *Arch Osteoporos* 2013;8:134
35. Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, Brenol JC, Russo LA, Borba VC, Chiang AY, Bilezikian JP, Lazaretti-Castro M: Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int* 2013;24:2707-2712
36. Brasileiro CD: População residente, por cor ou raça, segundo o sexo e os grupos de idade - Bahia - 2010. Rio de Janeiro, IBGE, 2013
37. Mietkiewski E: Jędrzej Sniadecki, 1768-1838. *Acta Physiol Pol* 1987;38:52-65
38. Holick M: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:1678S-1688S
39. Mozolowski W: [Vincent Arnold, biochemist and physician 1864-1942]. *Postepy Biochem* 1966;12:587-596
40. Chesney RW: Theobald palm and his remarkable observation: how the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrients* 2012;4:42-51
41. Mellanby E: A British Medical Association Lecture On Deficiency Diseases, With Special Reference To Rickets. *Br Med J* 1924;1:895-900
42. Hess AF: The Prevention and Cure of Rickets by Sunlight. *Am J Public Health (N Y)* 1922;12:104-107
43. Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer AM: Experimental Rickets In Rats : VII. The Prevention Of Rickets By Sunlight, By The Rays Of The Mercury Vapor Lamp, And By The Carbon Arc Lamp. *J Exp Med* 1922;36:427-446

44. Steenbock H: The Induction Of Growth Promoting And Calcifying Properties In A Ration By Exposure To Light. *Science* 1924;60:224-225
45. Hess AF: On The Induction Of Antirachitic Properties In Rations By Exposure To Light. *Science* 1924;60:269
46. McCollum EV, Pitz W, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG, Bunting RW: The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition.* 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *J Biol Chem* 2002;277:E8
47. Windaus A, Schenck F, von Werder F: On the antirachitic active irradiation product from 7-dehydrocholesterol. *Physiol Chem* 1936;241:100-103
48. Mohr SB: A brief history of vitamin d and cancer prevention. *Ann Epidemiol* 2009;19:79-83
49. Bauer JM, Freyberg RH: Vitamin D intoxication with metastatic calcification. *J Am Med Assoc* 1946;130:1208-1215
50. Wacker M, Holick MF: Vitamin D - effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-148
51. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF: Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331-347
52. Lips P: Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8
53. Carlberg C: The physiology of vitamin D—far more than calcium and bone. *Front Physiol* 2014;5:335
54. Castro LC: [The vitamin D endocrine system]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:566-575
55. Holick MF: Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis* 2005;18
56. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Society E: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930
57. Lecture HMMA: vitamin D—new horizons for the 21st century. .
58. Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80
59. Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF: Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1645-1649

60. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, Lips P: Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998;13:1238-1242
61. Reid IR, Gallagher DJ, Bosworth J: Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing* 1986;15:35-40
62. Chuck A, Todd J, Diffey B: Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:168-171
63. Holick M: MCcollum Award Lecture, 1994 - Vitamin-D - New Horizons For The 21st-Century. *American Journal of Clinical Nutrition* 1994;60:619-630
64. Maclaughlin J, Anderson R, Holick M: Spectral Character Of Sunlight Modulates Photosynthesis Of Previtamin-D3 And Its Photoisomers In Human-Skin. *Science* 1982;216:1001-1003
65. Holick MF, Tian XQ, Allen M: Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3124-3126
66. Holick MF: Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2002;9:87-98
67. Holick MF: Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307
68. Webb AR, Decosta BR, Holick MF: Sunlight Regulates The Cutaneous Production Of Vitamin-D3 By Causing Its Photodegradation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1989;68
69. Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;240:889-895
70. Zittermann A: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition* 2003;89:552-572
71. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF: Target-Cells For 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 In Intestinal-Tract, Stomach, Kidney, Skin, Pituitary, And Parathyroid. *Science* 1979;206
72. DeLuca HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S-1696S
73. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-1231
74. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R: Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:662-687
75. Holick M: Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;79:362-371

76. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511
77. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T: A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86
78. Webb AR, Kline L, Holick MF: Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-378
79. Tavera-Mendoza LE, White JH: Cell defenses and the sunshine vitamin. *Sci Am* 2007;297:62-65, 68-70, 72
80. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyeel JM: The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child* 2002;87:111-113
81. Matsuoka L, Ide L, Wortsman J, Maclaughlin J, Holick M: Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin-D₃ Synthesis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1987;64:1165-1168
82. Lips P: Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-625
83. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF: Increased Skin Pigment Reduces The Capacity Of Skin To Synthesize Vitamin-D₃. *Lancet* 1982;1
84. Matsuoka LY, Wortsman J, Chen TC, Holick MF: Compensation For The Interracial Variance In The Cutaneous Synthesis Of Vitamin-D. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1995;126
85. Matsuoka L, Wortsman J, Haddad J, Kolm P, Hollis B: Racial Pigmentation And The Cutaneous Synthesis Of Vitamin-D. *Archives of Dermatology* 1991;127:536-538
86. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA: Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187-192
87. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J: Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985;76:470-473
88. Mishal AA: Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporosis International* 2001;12

89. Maclaughlin J, Holick M: Aging Decreases The Capacity Of Human-Skin To Produce Vitamin-D3. *Journal of Clinical Investigation* 1985;76:1536-1538
90. Holick M, Matsuoka L, Wortsman J: Age, Vitamin-D, And Solar Ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-1105
91. Wortsman J, Matsuoka L, Chen T, Lu Z, Holick M: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72:690-693
92. Koutkia P, Lu Z, Chen T, Holick M: Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology* 2001;121:1485-1488
93. Pascussi J, Robert A, Nguyen M, Wairant-Debray O, Garabedian M, Martin P, Pineau T, Saric J, Navarro F, Maurel P, Vilarem M: Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *Journal of Clinical Investigation* 2005;115:177-186
94. Di Munno O, Mazzantini M, Delle Sedie A, Mosca M, Bombardieri S: Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:724-730
95. Walker-Bone K, Wood A, Hull R, Ledingham J, McCrae F, Shaban R, Thomas A, Mackay K: The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Clinical Medicine* 2004;4:431-436
96. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P: Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4119-4123
97. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA: The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58
98. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR: Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2122-2126
99. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Lazaretti-Castro M: Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord* 2013;13:14
100. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Quirino Araujo LM, Vieira JGH, Maeda SS, Borba VZC, Kunii I, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M: Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia* 2007;51

101. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-443
102. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A: Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-146
103. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28
104. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF: Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-806
105. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R: Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716
106. Hoteit M, Al-Shaar L, Yazbeck C, Bou Sleiman M, Ghalayini T, Fuleihan GI-H: Hypovitaminosis D in a sunny country: time trends, predictors, and implications for practice guidelines. *Metabolism* 2014;63:968-978
107. van Schoor NM, Lips P: Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:671-680
108. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P: Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009;24:693-701
109. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J: The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-254
110. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, Vestergaard P: Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009;20:133-140
111. Bruyère O, Slomian J, Beaudart C, Buckinx F, Cavalier E, Gillain S, Petermans J, Reginster JY: Prevalence of vitamin D inadequacy in European women aged over 80 years. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:78-82
112. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G: Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr* 2014;40:54
113. Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, Re MC, Maggiolo F, De Luca A, Cassola G, Vullo V, Carosi G, Antinori A, Tozzi V, Monforte AD, Group IFS: Prevalence of hypovitaminosis D and factors

associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:163-172

114. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F: [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. *Endocrinol Nutr* 2009;56:164-169

115. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Agakov F, Tenesa A, Walker M, Knox S, Wallace AM, Cetnarskyj R, McNeill G, Kyle J, Porteous ME, Dunlop MG, Campbell H: Diet, environmental factors, and lifestyle underlie the high prevalence of vitamin D deficiency in healthy adults in Scotland, and supplementation reduces the proportion that are severely deficient. *J Nutr* 2011;141:1535-1542

116. Napiórkowska L, Budlewski T, Jakubas-Kwiatkowska W, Hamzy V, Gozdowski D, Franek E: Prevalence of low serum vitamin D concentration in an urban population of elderly women in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:699-703

117. O'Sullivan M, Nic Suibhne T, Cox G, Healy M, O'Morain C: High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy Irish adults. *Ir J Med Sci* 2008;177:131-134

118. Ryan P, Dixon T: Prevalence of vitamin D inadequacy in patients attending a metabolic bone clinic in Medway. *Curr Med Res Opin* 2006;22:211-216

119. Hyppönen E, Power C: Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006;29:2244-2246

120. Robinson PJ, Bell RJ, Lanzafame A, Kirby C, Weekes A, Piterman L, Davis SR: The prevalence of vitamin D deficiency and relationship with fracture risk in older women presenting in Australian general practice. *Australas J Ageing* 2013;32:177-183

121. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, Zimmet PZ, Ebeling PR, Shaw JE: Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:26-35

122. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ: Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int* 2006;17:1382-1389

123. Baroncelli GI, Bereket A, El Kholy M, Audì L, Cesur Y, Ozkan B, Rashad M, Fernández-Cancio M, Weisman Y, Saggese G, Hochberg Z: Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1743-1750

124. Pettifor JM: Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1725S-1729S

125. Harinarayan CV, Ramalakshmi T, Venkataprasad U: High prevalence of low dietary calcium and low vitamin D status in healthy south Indians. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004;13:359-364

126. Zargar AH, Ahmad S, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI, Laway BA, Shah ZA: Vitamin D status in apparently healthy adults in Kashmir Valley of Indian subcontinent. *Postgrad Med J* 2007;83:713-716
127. Beloyartseva M, Mithal A, Kaur P, Kalra S, Baruah MP, Mukhopadhyay S, Bantwal G, Bandgar TR: Widespread vitamin D deficiency among Indian health care professionals. *Arch Osteoporos* 2012;7:187-192
128. Alsuwadia AO, Farag YM, Al Sayyari AA, Mousa DH, Alhejaili FF, Al-Harbi AS, Housawi AA, Mittal BV, Singh AK: Prevalence of vitamin D deficiency in Saudi adults. *Saudi Med J* 2013;34:814-818
129. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B: Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *J Health Popul Nutr* 2011;29:149-155
130. Sayed-Hassan R, Abazid N, Alourfi Z: Relationship between 25-hydroxyvitamin D concentrations, serum calcium, and parathyroid hormone in apparently healthy Syrian people. *Arch Osteoporos* 2014;9:176
131. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, Soltani A, Shafaei AR, Hamidi Z, Fard AR, Hossein-Nezhad A, Booya F: Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC Public Health* 2004;4:38
132. Kim EC, Han K, Jee D: Inverse relationship between high blood 25-hydroxyvitamin D and late stage of age-related macular degeneration in a representative Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4823-4831
133. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: the ROAD study. *Osteoporos Int* 2013;24:2775-2787
134. Dorjgochoo T, Ou Shu X, Xiang YB, Yang G, Cai Q, Li H, Ji BT, Cai H, Gao YT, Zheng W: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. *Br J Nutr* 2012;108:449-458
135. Aly WW, Hussein MA, Moahamed Ebeid S, Mortagy AK: Prevalence of vitamin D insufficiency among community dwelling elderly in Dakahlia as a representative of rural areas in Egypt. *Aging Clin Exp Res* 2014;26:47-51
136. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, Benyahia B, Saoud B, El Kabbaj S, Bahiri R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N: High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:444-451

137. El Maghraoui A, Ouzzif Z, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, Tellal S, Dehhaoui M, Ghozlani I: Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Womens Health* 2012;12:11
138. Glew RH, Crossey MJ, Polanams J, Okolie HI, VanderJagt DJ: Vitamin D status of seminomadic Fulani men and women. *J Natl Med Assoc* 2010;102:485-490
139. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, Frini S, Kaabachi N, Belkahia C, Mbazaa R, Zouari B, Sellami S: Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int* 2005;16:180-183
140. Haarburger D, Hoffman M, Erasmus RT, Pillay TS: Relationship between vitamin D, calcium and parathyroid hormone in Cape Town. *J Clin Pathol* 2009;62:567-569
141. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Group ICoSACNW: Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-1820
142. Forrest KY, Stuhldreher WL: Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48-54
143. Langlois K, Greene-Finestone L, Little J, Hidiroglou N, Whiting S: Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep* 2010;21:47-55
144. Genuis SJ, Schwalfenberg GK, Hiltz MN, Vaselenak SA: Vitamin D status of clinical practice populations at higher latitudes: analysis and applications. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:151-173
145. Kuriacose R, Olive KE: Vitamin D insufficiency/deficiency management. *South Med J* 2014;107:66-70
146. Gepner AD, Colangelo LA, Blondon M, Korcarz CE, de Boer IH, Kestenbaum B, Siscovick DS, Kaufman JD, Liu K, Stein JH: 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels do not predict changes in carotid arterial stiffness: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1102-1109
147. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE: Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-3224
148. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, López Giovanelli J, Ponce G, Nieva A, Chaperón A, Ladizesky M, Somoza J, Casco C, Zeni S, Parisi MS, Mautalen CA: High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:337-342
149. Fradinger EE, Zanchetta JR: [Vitamin D status in women living in Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)* 1999;59:449-452

150. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E: High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007;14:455-461
151. Sud SR, Montenegro-Bethancourt G, Bermúdez OI, Heaney RP, Armas L, Solomons NW: Older Mayan residents of the western highlands of Guatemala lack sufficient levels of vitamin D. *Nutr Res* 2010;30:739-746
152. Oliveira RM, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido AP, Leite IC: Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr* 2014;17:787-794
153. Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM: [Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:482-488
154. Garcia VC, Schuch NJ, Catania AS, Gouvea Ferreira SR, Martini LA: Parathyroid hormone has an important role in blood pressure regulation in vitamin D-insufficient individuals. *Nutrition* 2013;29:1147-1151
155. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sasaki AL, dos Reis LM, Jorgetti V, Moysés RM: Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr* 2010;29:784-788
156. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, Furlanetto TW: Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. *J Endocrinol Invest* 2008;31:991-995
157. Scalco R, Premaor MO, Fröhlich PE, Furlanetto TW: High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine* 2008;33:95-100
158. Neves JP, Silva AS, Morais LC, Diniz AaS, Costa MJ, Ascitti LS, Gonçalves MaC: [25-hydroxyvitamin D concentrations and blood pressure levels in hypertensive elderly patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56:415-422
159. Maxwell CS, Wood RJ: Update on vitamin D and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011;69:291-295
160. van Dam RM: The epidemiology of lifestyle and risk for type 2 diabetes. *Eur J Epidemiol* 2003;18:1115-1125
161. Bellastella G, Maiorino MI, Olita L, Capuano A, Rafaniello C, Giugliano D, Esposito K: Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism. *J Sex Med* 2014;11:536-542
162. Al-Timimi DJ, Ali AF: Serum 25(OH) D in Diabetes Mellitus Type 2: Relation to Glycaemic Control. *J Clin Diagn Res* 2013;7:2686-2688

163. Isaia G, Giorgino R, Adami S: High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001;24:1496
164. Hidayat R, Setiati S, Soewondo P: The association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Acta Med Indones* 2010;42:123-129
165. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan PR, Rosen CJ, Ware JH, Knowler WC, Staten MA, Group DdR: Rationale and design of the vitamin d and type 2 diabetes (d2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care* 2014;37:3227-3234
166. Rafraf M, Hasanabad SK, Jafarabadi MA: Vitamin D status and its relationship with metabolic syndrome risk factors among adolescent girls in Boukan, Iran. *Public Health Nutr* 2014;17:803-809
167. Osei K: 25-OH vitamin D: is it the universal panacea for metabolic syndrome and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4220-4222
168. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R: The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:258-261
169. Taylor AV, Wise PH: Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998;74:365-366
170. Schwalfenberg G: Vitamin D and diabetes: improvement of glycemic control with vitamin D3 repletion. *Can Fam Physician* 2008;54:864-866
171. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D: Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-197
172. Alvarez JA, Ashraf A: Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010;2010:351385
173. Saintonge S, Bang H, Gerber LM: Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123:797-803
174. Liang WW: Seasonal changes in preprandial glucose, A1C, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2501-2502
175. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T: Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1503
176. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS: The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33:456-492
177. Boucher BJ: Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr* 1998;79:315-327

178. 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;38:1239-1245
179. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S: Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28:1228-1230
180. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF: Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-825
181. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R: Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990;19:559-563
182. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, Radermecker RP: Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand? *Diabetes Metab* 2011;37:265-272
183. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S: Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370-373
184. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ: Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1379-1381
185. Gedik O, Akalin S: Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986;29:142-145
186. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N: Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:78-84
187. Nyomba BL, Bouillon R, Bidingija M, Kandjingu K, De Moor P: Vitamin D metabolites and their binding protein in adult diabetic patients. *Diabetes* 1986;35:911-915
188. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R: Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994;267:E356-360
189. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M: Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:121-125
190. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C: Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:223-230
191. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ: Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882-8891

192. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C: Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20:227-232
193. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C: The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol* 2005;349:248-260
194. Maestro B, Campi3n J, Dávila N, Calle C: Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47:383-391
195. Taylor WH, Khaleeli AA: Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:175-180
196. Bikle DD: Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocr Rev* 1992;13:765-784
197. McCarty MF: Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response -- a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses* 2005;64:1022-1026
198. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG: Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;94:486-494
199. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T: Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986;1:187-192
200. Cade C, Norman AW: Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology* 1986;119:84-90
201. Barcel3 A, Esquinas C, Pi3rola J, De la Pe3a M, S3nchez-de-la-Torre M, Montserrat JM, Mar3n JM, Duran J, Arqu3 M, Bau3a JM, Barb3 F: Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2013;86:295-301
202. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J: Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549-555
203. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC, group Rt: Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing* 2009;38:606-609

204. Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, Billings LK, Meigs JB: Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr* 2013;97:524-530
205. Schöttker B, Herder C, Rothenbacher D, Perna L, Müller H, Brenner H: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:267-275
206. Veronese N, Sergi G, De Rui M, Bolzetta F, Toffanello ED, Zambon S, Corti MC, Sartori L, Musacchio E, Baggio G, Crepaldi G, Perissinotto E, Manzano E: Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of diabetes in elderly people: the PRO.V.A. study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2351-2358
207. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, Salomone E, Pontecorvi A, Giaccari A: Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab* 2012;61:337-348
208. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P: Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013;4:122-128
209. Sabherwal S, Bravis V, Devendra D: Effect of oral vitamin D and calcium replacement on glycaemic control in South Asian patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010;64:1084-1089
210. Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Klahold E, Klepzig C, Wehrle J, Kahles H, Badenhoop K: Effect of a randomised controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2014;46:54-58
211. Breslavsky A, Frand J, Matas Z, Boaz M, Barnea Z, Shargorodsky M: Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr* 2013;32:970-975
212. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hasanzadeh J: Impact of treatment with oral calcitriol on glucose indices in type 2 diabetes mellitus patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20:521-526
213. Soric MM, Renner ET, Smith SR: Effect of daily vitamin D supplementation on HbA1c in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *J Diabetes* 2012;4:104-105
214. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, Gharavi A, Heravifard S, Tayebinejad N, Salekzamani S, Zahedirad M: Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:764-771
215. Patel P, Poretsky L, Liao E: Lack of effect of subtherapeutic vitamin D treatment on glycemic and lipid parameters in Type 2 diabetes: A pilot prospective randomized trial. *J Diabetes* 2010;2:36-40

216. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS: Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010;16:600-608
217. Orwoll E, Riddle M, Prince M: Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1083-1087
218. Jehle S, Lardi A, Felix B, Hulter HN, Stettler C, Krapf R: Effect of large doses of parenteral vitamin D on glycaemic control and calcium/phosphate metabolism in patients with stable type 2 diabetes mellitus: a randomised, placebo-controlled, prospective pilot study. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13942
219. Ryu OH, Lee S, Yu J, Choi MG, Yoo HJ, Mantero F: A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on long-term glycemic control in type 2 diabetes mellitus of Korea. *Endocr J* 2014;61:167-176
220. Harris SS, Pittas AG, Palermo NJ: A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:789-794
221. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P: Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-2243
222. Yiu YF, Yiu KH, Siu CW, Chan YH, Li SW, Wong LY, Lee SW, Tam S, Wong EW, Lau CP, Cheung BM, Tse HF: Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013;227:140-146
223. Hosseinpanah F, Yarjanli M, Sheikholeslami F, Heibatollahi M, Eskandary PS, Azizi F: Associations between vitamin D and cardiovascular outcomes; Tehran Lipid and Glucose Study. *Atherosclerosis* 2011;218:238-242
224. Prentice AM: The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol* 2006;35:93-99
225. Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S: INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:711-721
226. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, Investigators IS: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTER-HEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952
227. Keenan RT, Pillinger MH: Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease--an important "muddle". *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67:285-290
228. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W: Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-

- dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-1349
229. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB: 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-1180
230. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM: Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:575-584
231. Peiris AN, Youssef D, Grant WB: Secondary hyperparathyroidism: benign bystander or culpable contributor to adverse health outcomes? *South Med J* 2012;105:36-42
232. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ: Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:77-83
233. Judd SE, Tangpricha V: Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2009;338:40-44
234. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG: 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1996;97:1577-1588
235. Grimes DS, Hindle E, Dyer T: Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996;89:579-589
236. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J: Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-392
237. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM: Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314
238. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappé DL, Muhlestein JB, Group IHCIS: Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106:963-968
239. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ: Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009;124:e371-379
240. Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller H, Holleccek B, Brenner H: Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013;97:782-793
241. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, März W: Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008;39:2611-2613

242. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1179-1185
243. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H: Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-3935
244. Carlson N, Mah R, Aburto M, Peters MJ, Dupper MV, Chen LH: Hypovitaminosis D correction and high-sensitivity C-reactive protein levels in hypertensive adults. *Perm J* 2013;17:19-21
245. Mellenthin L, Wallaschofski H, Grotevendt A, Völzke H, Nauck M, Hannemann A: Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism* 2014;63:1056-1062
246. Murr C, Pilz S, Grammer TB, Kleber ME, Meinitzer A, Boehm BO, Marz W, Fuchs D: Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2205-2212
247. Amer M, Qayyum R: Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol* 2012;109:226-230
248. Strasak A, Ruttmann E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concini H, Diem G, Pfeiffer K, Ulmer H, Group VaPS: Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem* 2008;54:273-284
249. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspa M, Gerard S, Chonchol M, Johnson RJ, Jalal D: Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metabolism* 2014;63:150-160
250. Peng H, Li H, Li C, Chao X, Zhang Q, Zhang Y: Association between vitamin D insufficiency and elevated serum uric acid among middle-aged and elderly Chinese Han women. *PLoS One* 2013;8:e61159
251. Brazier M, Grados F, Kamel S, Mathieu M, Morel A, Maamer M, Sebert JL, Fardellone P: Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2005;27:1885-1893
252. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA: The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1196-1199
253. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB: 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001;15:2751-2753

254. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K: Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-1165
255. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu ZR, Holick MF: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72
256. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R: Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur J Endocrinol* 2004;151:167-172
257. McCarty MF, Thomas CA: PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003;61:535-542
258. Tepper S, Shahar DR, Geva D, Ish-Shalom S: Predictors of serum 25(OH)D increase following bimonthly supplementation with 100,000IU vitamin D in healthy, men aged 25-65 years. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A:163-166
259. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Ebeling PR, Daly RM: 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 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1953-1961
260. Motiwala SR, Wang TJ: Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:345-353
261. Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, Mezza T, Pilz S, Prioletta A, Scragg R, Volpe SL, Witham MD, Giaccari A: Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:81-87
262. Carbone LD, Rosenberg EW, Tolley EA, Holick MF, Hughes TA, Watsky MA, Barrow KD, Chen TC, Wilkin NK, Bhattacharya SK, Dowdy JC, Sayre RM, Weber KT: 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metabolism* 2008;57:741-748
263. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, Proctor BM, Petty M, Chen Z, Schechtman KB, Bernal-Mizrachi L, Bernal-Mizrachi C: 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;120:687-698
264. Chon SJ, Yun BH, Jung YS, Cho SH, Choi YS, Kim SY, Lee BS, Seo SK: Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS One* 2014;9:e89721

265. Karhapää P, Pihlajamäki J, Pörsti I, Kastarinen M, Mustonen J, Niemelä O, Kuusisto J: Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010;268:604-610
266. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G: Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009;160:965-971
267. Schnatz PF, Nudy M, O'Sullivan DM, Ethun K, Appt SE, Clarkson TB: Identification of a mechanism for increased cardiovascular risk among individuals with low vitamin D concentrations. *Menopause* 2011;18:994-1000
268. Witham MD, Ireland S, Houston JG, Gandy SJ, Waugh S, Macdonald TM, Mackenzie IS, Struthers AD: Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. *Hypertension* 2014;63:706-712
269. Gannagé-Yared MH, Azoury M, Mansour I, Baddoura R, Halaby G, Naaman R: Effects of a short-term calcium and vitamin D treatment on serum cytokines, bone markers, insulin and lipid concentrations in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2003;26:748-753
270. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Van Horn L, Robinson JG, Liu S, Allison M, Martin LW, Ho GY, Rohan TE: Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2010;91:894-899
271. Major GC, Alarie F, Doré J, Phouttama S, Tremblay A: Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007;85:54-59
272. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, Stehle P, Koertke H, Koerfer R: Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1321-1327
273. Rostand SG: Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-156
274. Klag MJ, Whelton PK, Coresh J, Grim CE, Kuller LH: The association of skin color with blood pressure in US blacks with low socioeconomic status. *JAMA* 1991;265:599-602
275. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM: Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-710
276. Scragg R, Sowers M, Bell C: Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007;20:713-719

277. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC: Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-1069
278. Forman JP, Williams JS, Fisher ND: Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010;55:1283-1288
279. Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC: Analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:59-66
280. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M: Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776
281. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Niederle B: Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:106-112
282. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB: Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012;25:1215-1222
283. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD: The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010;53:2112-2119
284. Toxqui L, Blanco-Rojo R, Wright I, Pérez-Granados AM, Vaquero MP: Changes in blood pressure and lipid levels in young women consuming a vitamin D-fortified skimmed milk: a randomised controlled trial. *Nutrients* 2013;5:4966-4977
285. Hollis BW: Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:489-494
286. Wagner D, Hanwell HE, Vieth R: An evaluation of automated methods for measurement of serum 25-hydroxyvitamin D. *Clin Biochem* 2009;42:1549-1556
287. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M: Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010;75:477-488
288. 2010 CD: População residente, por cor ou raça, segundo as Regiões Metropolitanas, as Regiões Integradas de Desenvolvimento - RIDEs e os municípios - 2010. <http://censo2010.ibge.gov.br/>, Rio de Janeiro: IGBE, 2013, 2013

289. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML, Association AD: Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S61-78
290. Fonseca VA, Kirkman MS, Darsow T, Ratner RE: The American Diabetes Association diabetes research perspective. *Diabetes Care* 2012;35:1380-1387
291. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH: The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777-822
292. Winer N, Sowers JR: Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol* 2004;44:397-405
293. Colosia AD, Palencia R, Khan S: Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:327-338
294. Association AD: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80
295. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, National Heart L, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Committee NHBPEPC: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572
296. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419
297. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F, Group AS: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585
298. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ: Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-68
299. Karim MN, Ahmed KR, Bukht MS, Akter J, Chowdhury HA, Hossain S, Anwar N, Selim S, Chowdhury SH, Hossain F, Ali L: Pattern and predictors of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2013;7:95-100

300. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444
301. Dunn FL: Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:41-51
302. Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43
303. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR, (ADA) ADA, (EASD) EAftSoD: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379
304. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853
305. Leahy JL: Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:119-144
306. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
307. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381-389
308. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL, Group DER: Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-344
309. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865
310. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I, group At: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-430

311. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, Investigators V: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139
312. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F, Group AC: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
313. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, Goff DC, Malozowski S, Margolis KL, Probstfield JL, Schnall A, Seaquist ER, Investigators AtCCRID: Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983-990
314. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, (ESC) ESoC, (EAS) EAS: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46
315. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A: Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-1124
316. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R, Collaborators CTTC: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
317. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C, Collaborators CTTC: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590
318. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C, Collaborators CTTC: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125
319. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Watson K, Wilson PW, Guidelines ACoCAHATFoP: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to

reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-2934

320. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ, Program CCoTnCE: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-732

321. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D: Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226

322. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157

323. Chang YH, Hsieh MC, Wang CY, Lin KC, Lee YJ: Reassessing the benefits of statins in the prevention of cardiovascular disease in diabetic patients--a systematic review and meta-analysis. *Rev Diabet Stud* 2013;10:157-170

324. Ford ES: Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-1977

325. Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM, Hoogeveen RC, Kriska AM, Schwenke DC, Tracy RP, Pi-Sunyer FX, Ballantyne CM, Group LAR: A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change: from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care* 2010;33:2297-2303

326. Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, Mach F: Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1231-1236

327. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565

328. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Björkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engström G, Folsom

AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jørgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J, Collaboration ERF: C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-1320

329. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, Doria A, Warram JH: Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care* 2014;37:226-234

330. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-35

331. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314:783-788

332. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P: Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S90-97

333. Foundation NK: KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-886

334. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G, Foundation NK: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147

335. Martini LA, Verly E, Marchioni DM, Fisberg RM: Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-São Paulo. *Nutrition* 2013;29:845-850

336. Cabral MA, Borges CN, Maia JM, Aires CA, Bandeira F: Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clin Interv Aging* 2013;8:1347-1351

337. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, Marques TF, Lucena CS: Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:227-232
338. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, Arcaro G: Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:593-597
339. Yu JR, Lee SA, Lee JG, Seong GM, Ko SJ, Koh G, Kong MH, Park KY, Kim BJ, Lim DM, Lee DH: Serum vitamin d status and its relationship to metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chonnam Med J* 2012;48:108-115
340. Jee D, Han K, Kim EC: Inverse Association between High Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Diabetic Retinopathy in a Representative Korean Population. *PLoS One* 2014;9:e115199
341. Vélayoudom-Céphise FL, Larifla L, Donnet JP, Maimaitiming S, Deloumeaux J, Blanchet A, Massart C, Munoz-Bellili N, Merle S, Chout R, Bonnet F, Foucan L: Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2011;37:540-545
342. Loomis WF: Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science* 1967;157:501-506
343. Matsuoka L, Wortsman J, Haddad J, Kolm P, Hollis B: Racial Pigmentation And The Cutaneous Synthesis Of Vitamin-D. *Journal of Investigative Dermatology* 1991;96
344. Correia A, Azevedo MoS, Gondim F, Bandeira F: Ethnic aspects of vitamin D deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:540-544
345. Winters SJ, Chennubhatla R, Wang C, Miller JJ: Influence of obesity on vitamin D-binding protein and 25-hydroxy vitamin D levels in African American and white women. *Metabolism* 2009;58:438-442
346. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH: Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988;43:199-201
347. Larose TL, Chen Y, Camargo CA, Langhammer A, Romundstad P, Mai XM: Factors associated with vitamin D deficiency in a Norwegian population: the HUNT Study. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:165-170
348. George JA, Norris SA, van Deventer HE, Pettifor JM, Crowther NJ: Effect of adiposity, season, diet and calcium or vitamin D supplementation on the vitamin D status of healthy urban African and Asian-Indian adults. *Br J Nutr* 2014;112:590-599
349. Bellan M, Guzzaloni G, Rinaldi M, Merlotti E, Ferrari C, Tagliaferri A, Pirisi M, Aimaretti G, Scacchi M, Marzullo P: Altered glucose metabolism rather than naive type 2 diabetes mellitus (T2DM) is related to vitamin D status in severe obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:57

350. Husemoen LL, Skaaby T, Thuesen BH, Jørgensen T, Fenger RV, Linneberg A: Serum 25(OH)D and incident type 2 diabetes: a cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2012;
351. Kim YJ, Park SO, Kim TH, Lee JH, Kim SH: The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013;60:179-184
352. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C: Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:419-446, table of contents
353. van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P: Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int* 2011;22:1009-1021
354. Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Berliner S, Justo D, Finn T, Ish-shalom M, Birati EY, Shalev V, Sheinberg B, Rogowski O: Vitamin D deficiency prevalence and cardiovascular risk in Israel. *Eur J Clin Invest* 2011;41:263-268
355. Chan YH, Lau KK, Yiu KH, Li SW, Tam S, Lam TH, Lau CP, Siu CW, Cheung BM, Tse HF: Vascular protective effects of statin-related increase in serum 25-hydroxyvitamin D among high-risk cardiac patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:51-58
356. Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Sabico SB, Al-Othman A, Moharram O, Alokail MS, Al-Saleh Y, Kumar S, Chrousos GP: Vitamin D supplementation in patients with diabetes mellitus type 2 on different therapeutic regimens: a one-year prospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:113
357. Manickam B, Neagu V, Kukreja SC, Barengolts E: Relationship between glycosylated hemoglobin and circulating 25-hydroxyvitamin D concentration in African American and Caucasian American men. *Endocr Pract* 2013;19:73-80
358. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S: Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2010;33:1236-1238
359. Hirani V: Relationship between vitamin D and hyperglycemia in older people from a nationally representative population survey. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1786-1792
360. Hutchinson MS, Figenschau Y, Njølstad I, Schirmer H, Jorde R: Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with glycosylated haemoglobin (HbA1c). The Tromsø Study. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:399-406
361. Hutchinson MS, Figenschau Y, Almås B, Njølstad I, Jorde R: Serum 25-hydroxyvitamin D levels in subjects with reduced glucose tolerance and type 2 diabetes - the Tromsø OGTT-study. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81:317-327

362. Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH: Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care* 2010;33:1373-1375
363. Green RT, Gambhir KK, Nunlee-Bland G, Odonkor WA, Ganta VA: Maintenance of long-term adequate levels of vitamin d lowers HbA1c in African American patients with type 2 diabetes. *Ethn Dis* 2014;24:335-341
364. Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, Moller N, Christensen B, Rejnmark L, Wamberg L, Orskov L: Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency - a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2014;63:1115-1124
365. Krul-Poel YH, van Wijland H, Stam F, ten Boekel E, Lips P, Simsek S: Study protocol: a randomised placebo-controlled clinical trial to study the effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 Diabetes Mellitus SUNNY trial. *BMC Endocr Disord* 2014;14:59
366. Luo C, Wong J, Brown M, Hooper M, Molyneaux L, Yue DK: Hypovitaminosis D in Chinese type 2 diabetes: lack of impact on clinical metabolic status and biomarkers of cellular inflammation. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:194-199
367. Al-Shoumer KA, Al-Asoosi AA, Ali AH, Nair VS: Does insulin resistance in type 2 diabetes alter vitamin D status? *Prim Care Diabetes* 2013;7:283-287
368. Zhao G, Ford ES, Li C: Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care* 2010;33:344-347
369. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, Khaw KT, Luben R, Langenberg C, Wareham NJ: Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2012;55:2173-2182
370. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD: Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4
371. Benjamin A, Moriakova A, Akhter N, Rao D, Xie H, Kukreja S, Barendolts E: Determinants of 25-hydroxyvitamin D levels in African-American and Caucasian male veterans. *Osteoporos Int* 2009;20:1795-1803
372. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA: Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 2009;28:252-256

373. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL: Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:859-871
374. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG: Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1005-1015
375. Holick MF: Bioavailability of vitamin D and its metabolites in black and white adults. *N Engl J Med* 2013;369:2047-2048
376. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R: Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med* 2013;369:1991-2000
377. Pena SD: [Reasons for banishing the concept of race from Brazilian medicine]. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 2005;12:321-346