

RELAÇÃO DA VITAMINA D E RESISTÊNCIA À INSULINA

RELATION OF VITAMIN D AND RESISTANCE TO INSULIN

JOSÉ GUEDES DA **SILVA JÚNIOR**. Doutor em bioquímica e fisiologia pela UFPE. Professor do Centro Universitário Uninassau.

JAIANNE DA SILVA **LINS**. Biomédica pela Faculdade Sete de Setembro.

TALYTA VALÉRIA SIQUEIRA DO **MONTE**. Residente em Traumatologia-Ortopedia pelo Hospital Otávio de Freitas. Enfermeira UPA João Pessoa.

PEDRO JORGE SILVA **MELO**. Biomédico pela Faculdade Sete de Setembro.

WEBER MELO DO **NASCIMENTO**. Doutor em Ciências Biológicas pela UFPE.

MARIA AUXILIADORA MACÊDO **CALLOU**. Mestre em Saúde Pública pela Atenas College. Professora da Faculdade de Juazeiro Do Norte.

Endereço: Rua Guilherme Pinto, 114, Recife-PE. E-mail: juniorguesdes18@hotmail.com

RESUMO

A insulina é o hormônio responsável pela regulação da glicemia sanguínea, encarregada de sinalizar a entrada da glicose na célula. Quando há a deficiência desse hormônio, seja por defeito na sua secreção, quantidade de receptores ou falha pós-estímulo, gera uma hiperglicemia, ocasionando o diabetes mellitus tipo 2. A vitamina D funciona como um hormônio, e está envolvida em diversas funções do corpo humano, dentre elas o metabolismo da glicose e insulina. Para uma melhor compreensão foi realizada uma pesquisa através de um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs, com objetivo de elucidar a relação entre a vitamina D e a resistência à insulina. Devido a presença de receptores de vitamina D em diversos tecidos do corpo, tem sido bastante discutido os efeitos e a relação dessa vitamina em mecanismos que induzem ao DM2. Estudos demonstram que a hipovitaminose D, geralmente, está presente em portadores de diabetes, e que essa deficiência altera mecanismos que predispõe a ação ineficiente da insulina. Em contrapartida, relatam que a suplementação de vitamina D melhora tanto a glicemia em jejum, quanto a sensibilidade à insulina nos tecidos.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência à insulina. Diabetes mellitus tipo 2. Hipovitaminose D. Insulina. Vitamina D. Doenças endocrinometabólicas.

ABSTRACT

Insulin is the hormone responsible for regulating the blood glucose; it is responsible for signaling the entry of glucose into the cell. When there is the deficiency of this hormone, either by defect in its secretion, number of receptors or post-stimulus failure, it generates hyperglycemia, causing diabetes mellitus type 2. Vitamin D functions as a hormone, and is involved in various functions of the human body, among them the metabolism of glucose and insulin. For a better

understanding, a research was carried out through a bibliographic survey in PubMed, SciELO and Lilacs databases, in order to elucidate the relationship between vitamin D and insulin resistance. Due to the presence of vitamin D receptors in various tissues of the body, it has been discussed the effects and the relationship of this vitamin in mechanisms that induce DM2. Studies have shown that hypovitaminosis D is generally present in patients with diabetes, and that this deficiency alters mechanisms that predispose to inefficient insulin action. In contrast, they report that vitamin D supplementation improves both fasting plasma glucose and tissue insulin sensitivity.

KEYWORDS: Insulin resistance. Diabetes Mellitus type 2. Hypovitaminosis D. Insulin. Vitamin D. Endocrine metabolic diseases.

INTRODUÇÃO

A vitamina D é importante para uma boa saúde, em geral, e também manter a saúde dos ossos. Essa vitamina não está relacionada somente à manutenção do tecido ósseo, mas também expressa ter importância em doenças crônicas, como por exemplo, o diabetes mellitus tipo 2.

Quando o corpo não produz essa vitamina suficientemente, e culmina em danos à saúde, é considerada uma deficiência. Essa hipovitaminose D tem uma prevalência ampla e crescente em todo o mundo, entretanto a escassez de estudos dificulta a compreensão a respeito da relação dessa deficiência com algumas afecções. Com isso o presente trabalho discute e abrange o conhecimento quanto a algumas ações extra ósseas da vitamina D, especialmente seus possíveis efeitos na resistência à insulina, principal fator ao diabetes mellitus tipo 2.

Este trabalho tem como objetivo, através de uma revisão de literatura, ampliar o conhecimento sobre as ações não clássicas da vitamina D, discutindo a associação entre a deficiência da vitamina D com o processo fisiopatológico do diabetes mellitus tipo 2, com relevância na resistência à insulina.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa pode ser classificada como revisão de literatura. Para o desenvolvimento desta obra foi realizada uma busca do conhecimento científico disponível, na leitura científica, de artigos publicados entre 2001 e 2016, nas bases de dados Medline (Medical Literature Analyses and Retrieval System Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Foram revisados 50 artigos científicos para elaboração deste estudo. Foram adotados, para consulta às bases de dados, os seguintes descritores: resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipovitaminose D, insulina, vitamina D, doenças endócrino-metabólicas, nas línguas portuguesa e inglesa.

RESULTADOS

RESISTÊNCIA À INSULINA

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas essencial na manutenção da homeostase glicêmica e do crescimento e diferenciação celular. Atua aumentando a captação da glicose nos tecidos alvos e reduzindo a produção de glicose hepática (via gliconeogênese e glicogenólise). O entendimento da sua ação é importante devido a prevalência de resistência à insulina, uma disfunção ligada diretamente ao diabetes mellitus tipo 2 e obesidade (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; MARTINS, 2016)

INSULINA

É um hormônio proteico que possui duas cadeias polipeptídicas, A e B, contendo 21 e 30 aminoácidos, respectivamente. Estas cadeias são unidas por pontes dissulfeto. É sintetizado nas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, adquirindo, inicialmente, a forma de pré-pró-insulina (sintetizada nos ribossomos); esta é inativa e também um precursor para a forma madura desse hormônio. A produção da pró-insulina se dá através da clivagem da pré-pró-insulina no retículo endoplasmático. A pró-insulina é constituída pelas cadeias A e B mais o peptídeo C (contendo 31 aminoácidos), e será conduzida ao complexo de Golgi, onde será armazenada nos grânulos de secreção. Mais tarde, ocorrerá proteólise removendo o peptídeo C, transformando-a na insulina madura (contendo 51 aminoácidos) (Figura 1) (HABER et al., 2001; HAMMER; MC. PHEE, 2016; MARTINS, 2016).

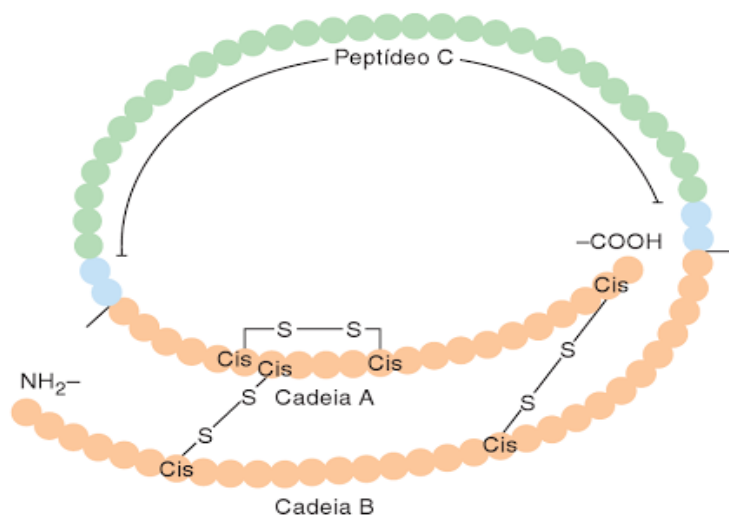


Figura 1- Estrutura e sequência de aminoácidos da pró-insulina humana. A insulina madura pode ser observada somente pela estrutura alaranjada.

Fonte: HAMMER; MCPHEE, 2016.

A insulina responde a vários tipos de estímulos, sejam eles para estimular ou inibir sua secreção. Aminoácidos, corpos cetônicos, ácidos graxos e glicose estimulam a liberação de insulina, enquanto o jejum, exercícios físicos, pancreatitina, etc. diminuem ou inibem. O sistema nervoso também estimula a

secreção através de receptores colinérgicos, mas uma estimulação adrenérgica inibe a mesma (MARTINS, 2016; BERNE; LEVY, 2004).

O principal estímulo da secreção de insulina é a glicose, ou seja, a alta concentração de açúcar no sangue. Os transportadores de glicose (GLUT-1, -2 e/ou -3) facilitam a entrada da mesma nas células β . Após entrar na célula, a glicose será fosforilada à glicose-6-fosfato (G-6-P) pela enzima glicocquinase, que é uma enzima de baixa densidade. Esta que também funciona como sensor de glicose da célula β , devido ao seu papel fundamental na determinação da velocidade da glicólise. Como consequência da glicólise há o aumento de ATP, que desencadeia o fechamento dos canais de K^+ , resultando na despolarização da membrana celular abrindo os canais de cálcio, permitindo o influxo de cálcio para a célula β , suscitando na exocitose da insulina pelos grânulos (Figura 2) (BERNE; LEVY, 2004; HABER et al., 2001; HAMMER; MCPHEE, 2016).

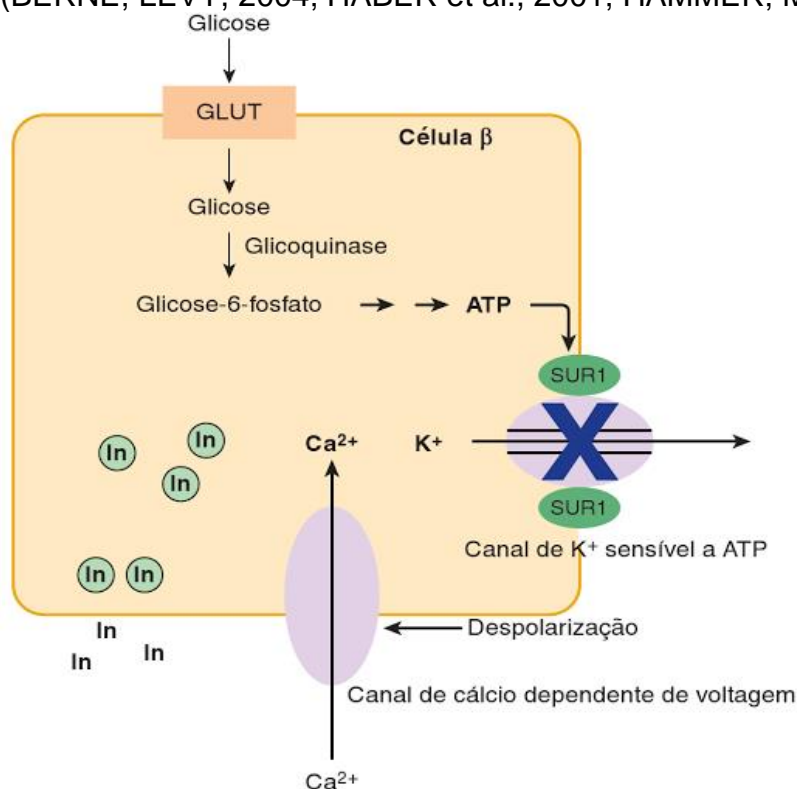


Figura 2- Captação da glicose na célula β como principal estímulo à liberação de insulina.

Fonte: HAMMER; MCPHEE, 2016.

MECANISMO DE AÇÃO DA INSULINA

A insulina inicia sua ação através da sua ligação com o receptor de membrana, com o qual tem alta afinidade e especificidade. Este receptor é formado por uma proteína heterotetramérica, constituído por duas subunidades α e duas subunidades β (Figura 3). A subunidade α tem a extensão extracelular e possui o sítio de ligação da insulina; também possui efeito alostérico, na qual inibe a atividade tirosina quinase da porção β . A subunidade β que está localizada no meio intracelular tem atividade quinase e é responsável pela sinalização (BUDACH et al., 2006; FUNG, 2016).

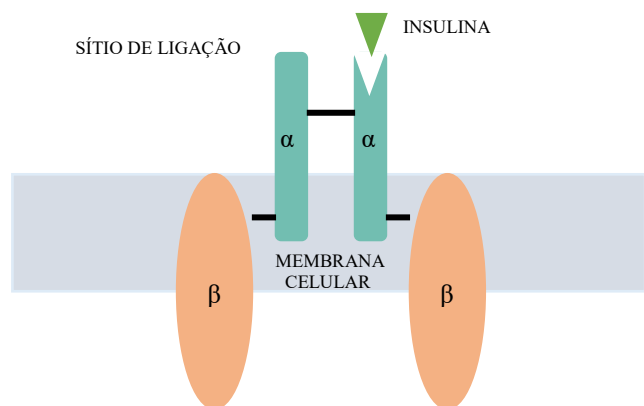


Figura 3- Ilustração do receptor de insulina.

Fonte: MARTINS, 2016.

Uma vez ocorrida a ligação da insulina à subunidade α , esta faz com que a atividade quinase da subunidade β seja ativada, gerando mudanças conformacionais e autofosforilação, promovendo reações que modificam o metabolismo da célula-alvo. De acordo com o tipo de célula varia o número de receptores, e também o nível de resposta (BUDACH et al., 2006; CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

A ativação do receptor de insulina fosforila vários substratos em resíduos de tirosina, em razão da doação de fosfatos do ATP. Os substratos são: IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, Shc, Gab-1, p60dok, Cbl, JAK2 e APS. A cascata de sinalização iniciada a partir da fosforilação desses substratos leva a várias reações na célula, regulando os efeitos metabólicos e de crescimento da insulina (Figura 4) (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; MARTINS, 2016).

Os IRS-1/2/3/4 pertencem a família dos substratos do receptor de insulina. As proteínas IRS-1/2 são essenciais para iniciar a cascata de sinalização intracelular, pois a fosforilação dos mesmos proporciona a interação com várias proteínas adaptadoras ou enzimáticas, evidenciando o efeito pleiotrópico da insulina. A IRS-1 é responsável por ativar a via do fosfatidilinositol 3-quinase (PI-3 quinase), através da ligação no domínio SH2. Essa via é importante para o regular o processo mitótico, a diferenciação celular e o transporte da glicose induzida pela insulina (HABER et al., 2001; MARTINS, 2016).

Há outra via importante envolvida no transporte de glicose dependente de insulina, é a via CAP/Cbl. Na qual demonstrou que o proto-oncogene Cbl está associado com a proteína adaptadora CAP, em tecidos sensíveis à insulina. Nesta via ocorre a fosforilação do proto-oncogene Cbl, que logo após forma o complexo CAP/Cbl, que se desloca à membrana da célula e interage com as proteínas CrkII e C3G, que também formam um complexo. Por conseguinte, ativa a proteína TC10 que, em paralelo com a ativação da via PI-3 quinase, emite um segundo sinal para que o GLUT-4 seja transladado (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; MARTINS, 2016).

A insulina também estimula a proteína de ativação mitogênica (MAP) quinase, que inicia a via pela fosforilação de IRS e/ou Shc. Em seguida, interage com a proteína Grb2, que associada à SOS troca GDP por GTP da Ras, induzindo a sua ativação. Em razão disso, a cascata MAPK fosforila em serina, levando a proliferação e diferenciação celular. Através da via mTOR, a insulina amplia a síntese e inibe a degradação de proteínas (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

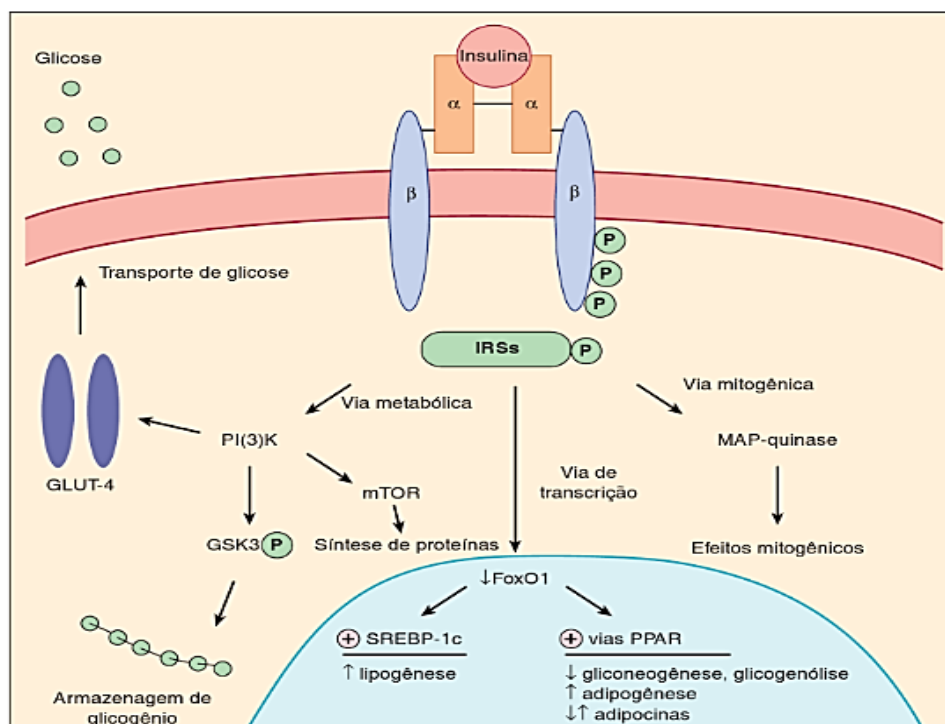


Figura 4- Vias de sinalização ativadas pela insulina, iniciada pela fosforilação do IRS.

Fonte: HAMMER; MCPHEE, 2016.

A principal função da insulina é a hipoglicemiante, ou seja, reduzira concentração de glicose presente no sangue, como por exemplo, após uma refeição. Esta ação acontece com o transporte dessa molécula energética aos tecidos, principalmente musculares, hepático e adiposo. Nestes tecidos, exerce função anabólica quando armazena energia, e catabólica quando impede a liberação da energia armazenada (HAMMER; MCPHEE, 2016).

No fígado, a insulina será armazenada como glicogênio, processo denominado glicogênese (conversão da glicose em glicogênio), entretanto, o fígado tem um estoque limitado. Quando preenchido a glicose que está em excesso é transportada aos adipócitos e transformada em gordura, processo denominado de lipogênese (BUDACH et al., 2006; FUNG, 2016).

O mau funcionamento da insulina leva a danos no organismo, bem como à resistência à insulina, que por sua vez está ligada ao diabetes mellitus tipo 2. Isso pode ser ocasionado, principalmente, devido a alguma disfunção a nível de receptor, seja por alteração no número ou falha na sinalização pós-estímulo (MARTINS, 2016).

FISIOPATOLOGIA DA RESISTÊNCIA PERIFÉRICA À INSULINA

A R.I é um forte agravante ao DM2 em razão da deficiência da insulina que resulta em uma glicemia aumentada. O DM2 é uma doença crônica e um grave problema de saúde mundial, pois sua incidência aumenta gradativamente. Segundo dados da International Diabetes Federation (2017), no mundo há 415 milhões de pessoa com diabetes, e em 2040 haverá 642 milhões acometidas com essa doença. No Brasil são mais de 13 milhões de acometidos, o que representa 6,9% da população. Cerca de 90% desses tem o diabetes tipo 2 (FARIA et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A causa da resistência à insulina ainda não é totalmente definida, no entanto, pesquisas demonstram que pode decorrer da falha nas vias de sinalização que são ativadas pela ligação da insulina com o receptor (GUYTON; HALL, 2006). Outros estudos apontam que a R.I notada no diabetes melittus tipo 2 provém da ação inadequada da insulina no tecido muscular, reduzindo a síntese de glicogênio, ou ainda por quantidade reduzida de receptores nos tecidos musculares, esqueléticos, hepático e adiposo em pessoas obesas (PETERSON; SHULMAN, 2006).

Os substratos do receptor de insulina, IRS-1/2, desempenham uma função importante na sinalização intracelular da insulina. Quando ocorre a fosforilação em tirosina desses substratos, são criados sítios para o reconhecimento de moléculas com domínio SH2 e SH3. Uma dessas moléculas é a fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase). Com a estimulação da insulina, o IRS-1 ativa a enzima PI-3 quinase (que é uma molécula sinalizadora), pois se associa ao domínio SH2 da subunidade regulatória da mesma. Esta molécula acelera a fosforilação do fosfatidilinositol (PI), do fosfatidil-inositol-4-fosfato (PI-4P) e do fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PI-4,5P2), incitando o transporte da glicose. Diante disso, se não houver a expressão do gene IRS-1, a transmissão do sinal fica deficiente (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; HABER et al., 2001).

Por outro lado, pesquisas relatam que a hiperlipidemia está fortemente associada com o desenvolvimento da R.I em seres humanos e animais. Nos músculos cardíacos e esqueléticos essa resistência é ocasionada pelo acúmulo de gordura, que induz o aumento da lipólise e aumento das concentrações de ácidos graxos livres (AGL) no plasma, que inibe o metabolismo da glicose via ciclo ácido graxos/glicose (HABER et al., 2001).

A concentração elevada de AGL provoca beta oxidação com elevada produção de acetil-CoA, resultando na inibição da desidrogenase e oxidação do piruvato. Simultaneamente, a alta concentração de citrato e ATP inibe a fosfofrutoquinase e a glicólise, ocasionando o acúmulo da G-6-P. A hexoquinase é inibida por este acúmulo, reduzindo a captação e fosforilação da glicose (HABER et al., 2001).

Outro fator que pode desencadear a R.I é a fosforilação do IRS-1 em resíduos de serina, na qual desencadeia a não associação desse substrato com a PI-3quinase, impedindo a ativação do mesmo. A cascata da serina/treonina também pode ser ativada pelo excesso de metabólitos intracelulares de ácidos graxos. Esta ação atenua a transmissão do sinal e transporte da glicose. Inclusive, a ação da insulina também é diminuída por proteína-fosfatase de tirosina, que atua como catalisador na desfosforilação do receptor de insulina e seus substratos (MARTINS, 2016).

Vale ressaltar que há outra vertente na relação entre obesidade e R.I: a expressão pelos adipócitos de citocinas pró-inflamatórias, sendo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) o mais propenso a induzir essa resistência. Em animais obesos, assim também como em humanos, essa citocina está aumentada nos adipócitos. Na presença de TNF- α , o receptor de insulina tem sua autofosforilação reduzida, por consequência inibe o IRS-1. Ainda mais, altera a fosforilação de IRS-1 para serina, impedindo a sinalização do receptor (MARTINS, 2016).

VITAMINA D

A vitamina D teve sua função plenamente conhecida em paralelo com a descoberta da causa do raquitismo. Ganhou relevância quando foi associada à cura dessa doença. Essencial para o organismo, tem seu metabolismo semelhante ao de um hormônio, sendo adquirido através da ação dos raios ultravioleta B sobre a pele. Tem ação principal no equilíbrio do cálcio e fósforo, mas com novos estudos associando-a a funções não calcêmicas (PETERS; MARTINI, 2014).

HISTÓRIA

Desde o século XV pesquisas envolvendo a associação dessa vitamina com algumas doenças têm sido descritas no meio acadêmico. Em 1645 uma tese foi escrita sobre o raquitismo por Daniel Whistler, pela universidade de Lugdunum Batavorum, a fim de entender por qual mecanismo ocorria esse distúrbio ósseo (PETERS, 2009).

Tendo por base esse óleo, estudos foram desenvolvidos por Elmer V. McCollum e seus colaboradores, em que descobriu-se dois elementos: A e B, denominado, posteriormente, como vitamina A e vitamina D, respectivamente. Logo depois foi descoberta como um composto que não podia ser saponificado, sugerindo que se tratava de uma vitamina com estrutura similar a um colesterol. Ao longo das décadas ficou evidenciado que a vitamina D não tinha apenas o papel no tecido ósseo para tratamento e prevenção do raquitismo, mas como um regulador na homeostase do cálcio (Ca), fosfato (P) e do metabolismo ósseo (PINHEIRO, 2015; QUADROS; OLIVEIRA, 2016).

ESTRUTURA E METABOLISMO

A vitamina D foi reconhecida como um nutriente essencial para o organismo, que conceitualmente é um pré-hormônio, apesar de ser denominada como vitamina. Acreditava-se que só era possível obtê-la a partir da ingestão de alimentos, logo descobriu-se que a principal fonte de vitamina D provia da exposição do tecido cutâneo aos raios ultravioleta, nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros, nos horários entre 10 e 15 horas (PETERS; MARTINI, 2014).

Sua estrutura é composta por 4 anéis (A, B, C e D) o que lhe confere característica de um esteroide, e é classificada como um seco-esteroide, ou seja, no anel B, entre os carbonos 9 e 10, há uma abertura. A princípio a vitamina D pode ser encontrada em duas formas (Figura 5): o ergocalciferol ou vitamina D₂

e colecalciferol ou vitamina D3 (BARRAL; BARROS; ARAUJO, 2007; LIMA et al, 2013).

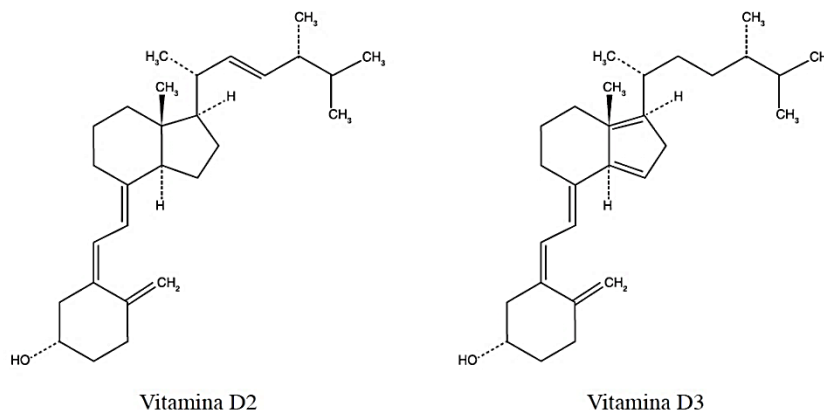


Figura 5- Estrutura química do ergocalciferol (vitamina D2) e do colecalciferol (vitamina D3).

Fonte: PETERS; MARTINI, 2014.

A vitamina D pode ser obtida endogenamente através da pele, por alimentos fonte da mesma ou pela suplementação, sendo através pele a forma de maior origem (HALA, 2007; HOSSEIN; HOLICK, 2013).

A vitamina D2 pode ser adquirida por alimentos de origem vegetal. Ela é produzida a partir da ação dos raios ultravioleta (UV) sobre o ergosterol (esteroide encontrado em plantas e leveduras), em que originará a pró-vitamina D2 que, posteriormente, por conversão térmica, originará o ergocalciferol (vitamina D2). Por outro lado, a vitamina D3 pode ser adquirida por alimentos de origem animal e suplementação. Ela é originada pela ação dos raios ultravioleta-B (UVB) sobre o 7-deidrocolesterol (7-DHC ou pró-vitamina D3) (Figura 6) (BARRAL; BARROS; ARAUJO, 2007; GALVÃO et al., 2013; HALA, 2007; HOSSEIN, HOLICK, 2013; QUADROS; OLIVEIRA, 2016).

O 7-DHC que está presente tanto na derme quanto na epiderme sofre exposição aos raios UVB e, por reação não enzimática, porém fotolítica, é convertido em pré-vitamina D3. Essa molécula sofre uma isomerização térmica e se transforma em vitamina D3. A vitamina D ingerida é associada aos quilomícrons, que liberados no sistema linfático chega à corrente sanguínea (HOSSEIN; HOLICK, 2013; LIMA et al, 2013).

A vitamina D oriunda da pele ou da dieta é inativa, e precisa passar por alterações para se tornar ativa. Com isso, a vitamina D (originada da isomerização da pré-vitamina D3 ou por dieta e suplementação) se liga a proteína ligadora de vitamina D, do inglês, Vitamin D Binding Protein (DBP), específica para a vitamina D e seus metabólitos no soro, e será transportada ao fígado, onde sofrerá a primeira transformação por enzimas do citocromo P450 (CYP450), especificamente a 25-hidroxilase, originando assim a 25-hidroxivitamina D (calcidiol ou [25(OH)D₃]). Essa produção é rápida, não sofrendo muita regulação. Após ser produzida, a 25(OH)D₃ é depositada no tecido adiposo, que é o seu local principal de armazenamento (CORNACINI et al, 2015; GRIZ, 2013; OLIVEIRA et. al., 2016; PINHEIRO, 2015; QUADROS; OLIVEIRA, 2016).

Ao chegar ao rim, a 25(OH)D₃ pode ser transformada tanto na sua forma ativa quanto na inativa pela ação da 1 α -hidroxilase ou 24,25-hidroxilase,

respectivamente. Essa transformação acontecerá nos túbulos contornados proximais, que sob ação da enzima 1 α -hidroxilase (CYP27B1) será convertida em 1,25-dihidroxitamina D [calcitriol ou 1,25(OH) $_2$ D], que é o hormônio propriamente dito, e sua forma ativa; e sob ação da 24,25-hidroxilase, será convertida em 24,25-di-hidroxicolesterol, sua forma inativa. Ao ser produzido, o calcitriol é lançado na corrente sanguínea, onde se ligará a DBP e alcançará os tecidos através do receptor de vitamina D (VDR) (GALVAO et al., 2013; GRIZ, 2013; PETERS; MARTINI, 2014). O paratormônio (PTH) e as concentrações séricas de cálcio e fosfato são responsáveis pela regulação na produção do calcitriol. O PTH é o estimulador primário dessa enzima, e o fator de crescimento fibroblástico circulante 23 (FGF23), sintetizado pelos osteócitos, é o inibidor da mesma. O PTH age diretamente ativando a enzima 1 α -hidroxilase, em consequência a uma queda nos níveis de fosfato sérico, ou indiretamente por um hipocalcemia. Com isso, níveis baixos de cálcio eleva os níveis de 1,25(OH) $_2$ D, o que reduz a atividade da 1 α -hidroxilase. A vitamina D junto ao PTH promove reabsorção de cálcio pelos osteoclastos, aumentando seus níveis séricos (BARRAL; BARROS; ARAUJO, 2007; BOUILLON et. al., 2008; HALA, 2007; LIMA et al, 2013).

O calcitriol é biologicamente mais potente que o calcidiol, mas não é a forma mais circulante, sendo 1000 vezes menor a quantidade comparada a 25(OH)D $_3$. Em razão disso, o calcidiol é a forma utilizada para determinar os níveis de vitamina D no organismo, além de ser uma molécula mais estável (LIMA et al, 2013).

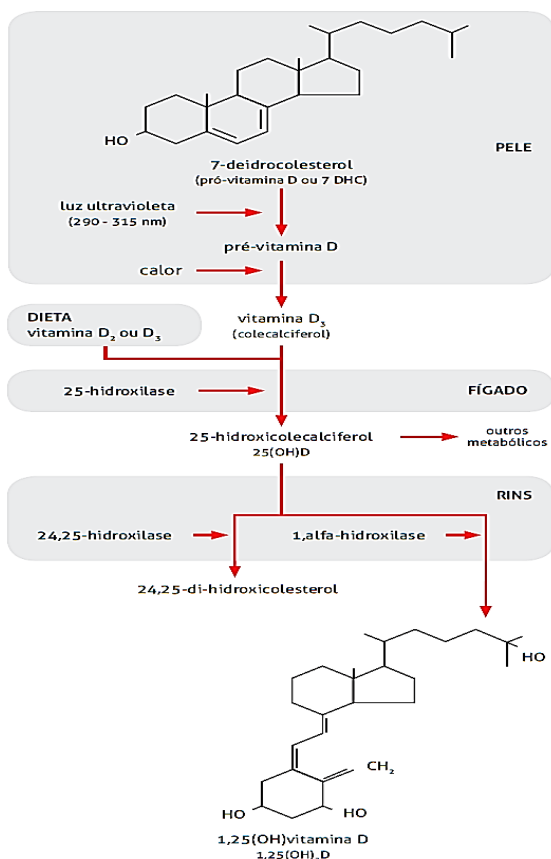


Figura 6- Síntese da 1,25(OH) $_2$ D.

Fonte: GALVAO et. al., 2013.

MECANISMOS DE AÇÃO

A vitamina D desempenha diversas funções biológicas devido à presença do seu receptor nuclear (VDR) em vários tecidos. A interação da 1,25(OH)D₃ com o VDR acontece no núcleo celular. O VDR se liga ao receptor retinoide X (RXR) formando um complexo heterodimérico (VDR-RXR). Este complexo interage com sequências específicas de DNA conhecido como elementos de resposta à vitamina D (VDRE), desencadeando, assim, transcrição de genes específicos resultando em resposta biológica (CANALE, 2014; CASTRO, 2011; HOSSEIN; HOLLICK, 2013).

As suas funções clássicas estão voltadas à homeostase do cálcio e metabolismo ósseo. Órgãos como: intestino, rins e paratireoides, interagem junto a esse esteroide (GALVÃO et al., 2013; HOLICK, 2007). No entanto, a variabilidade de tecidos com a presença do receptor confere a vitamina D uma gama de funções não relacionadas ao metabolismo osteomineral (CASTRO, 2011). Câncer, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares e o diabetes mellitus tipo 2 originado pela resistência insulínica, são umas das doenças associadas a deficiência dessa vitamina (GRIZ, 2013; PINHEIRO, 2015).

A 1,25(OH)₂D é um hormônio que exerce sua função em dois órgãos: intestino e rim. No intestino delgado promove a absorção do cálcio oriundo da dieta e secundariamente do fosfato. Atua em dois locais: na borda em escova (células de origem mesodérmica), na qual ocorre a ação principal de absorção de cálcio a nível de intestino, onde promoverá aumento na produção do transportador deste íon; e nas células intestinais propriamente ditas, onde estimulará a expressão da calbindina, proteína que promove contra um gradiente de concentração o carreamento do cálcio entre as células intestinais e o plasma, acarretando também no transporte, sem consumo de energia, dos íons fosfato. Nos rins, ela atua reabsorvendo o cálcio nos túbulos distais com ação direta nas proteínas transportadoras destes íons. Promove também reabsorção óssea para equilibrar níveis de cálcio que não foram supridos pela dieta. Isso acontece através do estímulo à maturação dos osteoclastos (BOUILLON et al., 2008; CANALE, 2014; CASTRO, 2011).

As ações da vitamina D não se restringem ao metabolismo ósseo, mas evidências mostram que ela desempenha um papel importante em outras funções biológicas. A seguir algumas ações não fosfocálcica:

VITAMINA D E O SISTEMA IMUNE

Quando o organismo entra em contato com um agente infeccioso, macrófagos e monócitos são estimulados através do seu receptor toll-like (TLR-2/1). Quando este sinal acontece há uma indução da expressão do VDR e da 1 α -hidroxilase, sintetizando a 1,25(OH)₂D. Esta forma ativa da vitamina D aumenta o estímulo da catelicidina, que é um peptídeo capaz de destruir o agente infeccioso, através da promoção da imunidade inata. A 1,25(OH)₂D que foi produzida nos macrófagos e monócitos atua também a nível local, nos linfócitos T e B ativados, regulando a expressão de citocinas e imunoglobulinas, respectivamente (ROLIM, 2015).

VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Estudos apontam possível influência da vitamina D no sistema cardiovascular. Em cardiomiócitos, células de musculatura lisa e endotélio foram identificados receptores de vitamina D. A expressão do gene da renina é suprimido, *in vitro*, pela 1,25(OH)₂D, que também regula o crescimento e a multiplicação das células de musculatura lisa e cardiomiócitos. Estudos demonstram que níveis baixos de vitamina D estejam relacionados com calcificação de artérias coronárias e pressão arterial. Pessoas com hipovitaminose D têm 50% de risco de desenvolver infarto do miocárdio (IAM), sendo que pacientes com deficiência de vitamina D e que sofreram um IAM foram mais suscetíveis ao óbito (GRIZ; HOSSEIN; HOLLICK, 2013; OLIVEIRA et al., 2014).

INSUFICIÊNCIA/DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

A insuficiência/deficiência da vitamina D tornou-se um problema de saúde pública mundial, sendo relacionada com o desenvolvimento de diversas doenças. É uma das disfunções nutricionais mais comuns, com cerca de 1 bilhão de pessoas acometidas. Crianças e idosos representavam a classe com maior índice de hipovitaminose D, mas há alta prevalência em todas as faixas etárias. A deficiência dessa vitamina é um problema no Brasil, por mais que grande parte da população habite em regiões, acredita-se, com apropriada exposição solar (MAEDA et al., 2014; SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

O calcidiol (25(OH)D) é a forma de vitamina D utilizada para dosar os níveis no organismo por ser mais estável, abundante e possuir meia vida de 3 semanas. Apesar de os níveis séricos de 25(OH)D para população em geral e em grupos específicos não tenham sido definitivamente definidos, valores foram propostos por diversos especialistas, e através de estudos populacionais realizados para avaliação da saúde óssea. O ponto de corte de 25(OH)D que demonstra melhoria no hiperparatiroidismo secundário, risco em quedas e fraturas e absorção de cálcio é de 30 ng/mL, e através deste valor foi classificado os valores para cada condição (deficiência, insuficiência e suficiência). O consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) considera níveis abaixo de 20 ng/mL (50 Nmol/L) como deficiência, níveis entre 20 e 29 ng/mL (50 a 74 Nmol/L) como insuficiência e níveis acima de 30 e até 100 ng/mL (75 e até 250 Nmol/L) como suficientes, ou seja, para muitos, níveis abaixo de 30 ng/mL (75 Nmol/L) é considerado hipovitaminose D. A diretriz da Endocrine Society reconheceu esses valores, mas estes divergem com o aceito (20 ng/mL) pelo Institute of Medicine (IOM) (LEE et al., 2008; LERSCH et al., 2016; MAEDA et al., 2014; PINHEIRO, 2015; QUADROS; OLIVEIRA, 2016).

A dosagem sérica de 25(OH)D ainda não é recomendada na população em geral, devido ao alto custo. Com isso a avaliação de seus níveis é realizada apenas em indivíduos que apresentam riscos à hipovitaminose D. Fazem parte do grupo de risco: idosos, negros, gestantes, obesos, indivíduos com pesquisa de osteoporose ou osteomalácia, entre outros (GALVAO et al., 2013; QUADROS; OLIVEIRA, 2016).

A maior produção de vitamina D é pela síntese cutânea, logo, qualquer alteração pode dificultar a transmissão ou penetração dos raios UVB. A limitada

exposição solar caracterizada pela concentração de melanina na pele, o uso de roupas fechadas, uso de protetor solar e poluição atmosférica, é a causa primária de deficiência de vitamina D, mas outros fatores também estão relacionados com essa hipovitaminose (GALVAO et al., 2013; HOSSEIN; HOLLICK, 2013; OLIVEIRA et al., 2014).

A fonte principal de obtenção da vitamina D é pela exposição solar, mas é importante a ingestão de alimentos fonte da mesma. Alimentos como o salmão, atum, óleo de fígado de bacalhau são opções a serem consumidas.

A suplementação de vitamina D é indicada para pacientes com deficiência. Os pacientes insuficientes só podem ser tratados se participarem de grupos de risco, entretanto, sabe-se que por mais que haja esses grupos, a hipovitaminose D está presente em todas as faixas etárias. Vale ressaltar que não é recomendada a utilização de doses generalizadas para a população em geral (MAEDA et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

O tratamento, geralmente, é realizado com a utilização de colecalciferol, porém o calcitriol é utilizado em situações de hipoparatiroidismo, insuficiência renal e crônica, síndromes de má absorção intestinal e raquitismo. A dose recomendada varia de acordo com a sociedade médica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

O Institute of Medicine aumentou a dose recomendada para a população em geral para 600 UI/dia em pessoas entre 1 e 70 anos e 800 UI/dia para os com mais de 70 anos. O que difere da tabela nutricional brasileira, que recomenda 200 UI, mesmo com estudos revelando que os hábitos alimentares do brasileiro não é rica em vitamina D. Para adultos é recomendado doses entre 400 e 2.000 UI, dependendo de fatores como pigmentação da pele e exposição solar. Para idosos recomenda entre 1.000 e 2.000 UI por dia ou 7.000 a 14.000 UI por semana. Para indivíduos obesos a dose utilizada pode triplicar.

VITAMINA D E A RESISTÊNCIA À INSULINA

A deficiência de vitamina D tem se tornado um fator importante ao desenvolvimento da resistência à insulina, pois estudos demonstram que essa hipovitaminose altera a secreção e ação periférica da insulina e a tolerância à glicose. Em razão disso, pesquisas revelam que níveis elevados de vitamina D melhoram esses mecanismos citados acima, e também reduz os riscos de desenvolver o diabetes mellitus tipo 2 (MACHADO; JUNIOR; MARINHEIRO, 2014).

AÇÃO DA VITAMINA D NAS CÉLULAS β E NA RESPOSTA PERIFÉRICA À INSULINA

A relação entre o mecanismo de ação da vitamina D e a resistência à insulina têm sido alvo de muitos estudos, recentemente. O DM2 é uma doença caracterizada por defeitos na secreção da insulina ou pela ação ineficaz da mesma nos tecidos, tendo como seu fator predisponente a R.I. Concentrações inadequadas de vitamina D parecem alterar esses mecanismos (RAFAELLI et al., 2015; ROLIM, 2015).

As células β do pâncreas, responsáveis pela síntese e secreção da insulina, expressam o VDR e a enzima 1- α hidroxilase, que tem como função a ligação e ativação da vitamina D, respectivamente. Estudos demonstram que

1,25(OH)₂D se liga ao seu receptor VDR nas células β, facilitando a secreção da insulina; opcionalmente, pode haver também a ativação da vitamina D (25(OH)D em 1,25(OH)₂D dentro da célula pela CYP27B1. A vitamina D ainda pode exercer ação sobre a síntese e secreção da insulina através da presença do VDRE nos genes promotores de insulina, e também pela ativação da transcrição do gene de insulina causada pela 1,25(OH)₂D (OLIVEIRA et al., 2014; RAFAELLI et al., 2015; VEIGA, 2016).

A vitamina D também pode atuar de forma indireta, através da modulação do influxo de cálcio intracelular e de suas reservas no citosol, em que concentrações aumentadas de 1,25(OH)₂D e PTH induzem o influxo de cálcio à célula, facilitando a clivagem da pró-insulina em insulina, que é um processo cálcio-dependente. Por fim haverá a exocitose dos grânulos de insulina (PETERS; MARTINI, 2014; SHOUMER; ESSA, 2015).

Outra forma de ação se dá pela regulação da calbindina pela vitamina D. A calbindina é uma proteína ligadora de cálcio, e um importante regulador da produção de insulina, que também está presente nas células β. Assim, a deficiência de 25(OH)D prejudica todos esses processos citados, contribuindo para o desenvolvimento do DM2 (LIMA et al., 2013; ROLIM, 2015).

A influência da vitamina D na ação periférica da insulina pode ocorrer pelo estímulo direto à expressão do receptor de insulina (aumentando a resposta deste hormônio ao estímulo da glicose), ou, ainda, pela regulação do cálcio intracelular em tecidos musculares e adiposos, que contendo baixas quantidades deste íon induz à redução da transdução do sinal e da atividade do GLUT-4. Essa alteração no GLUT-4 pode contribuir para o aumento da resistência à insulina (LUCAS, 2011; PETERS; MARTINI, 2014; ROLIM, 2015; VEIGA, 2016).

A vitamina D também participa do mecanismo de inflamação presente no DM2. Ela regula o receptor ativado proliferador de peroxissoma (PPAR), que possui um papel na sensibilidade à insulina. Também reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na R.I., como por exemplo: as interleucinas IL-1 e IL-6, fator de necrose tumoral α (TNF-α), e ainda regula o IκB-α, que é um inibidor do fator nuclear kappa B (NF-κB). O NF-κB é um fator de transcrição que regula genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias (LEE et al., 2008; LIMA et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2016; PARK; KIM; KANG, 2015; SHOUMER; ESSA, 2015).

Alguns estudos sugerem uma associação entre baixos níveis de vitamina D e DM2, e também uma relação com a resistência à insulina.

Num estudo caso-controle prospectivo realizado em um hospital terciário no norte da Índia, 72 pacientes (idade menor que 25 anos) com diabetes e 41 pacientes saudáveis (grupo controle) foram estudados. A finalidade do estudo foi avaliar o status de vitamina D em pacientes recém-diabéticos. Resultou em: 94,4% das pessoas com diabetes tinham uma deficiência de vitamina D, sendo 60% delas uma deficiência grave. Também foi encontrada deficiência em 58,5% dos pacientes saudáveis (grupo controle), e 39% deles tinha 25(OH)D entre 5-10 ng/mL, denominado como deficiência moderada. Esse percentual elevado da deficiência de vitamina D foi explicado pela diminuição da exposição solar (OLIVEIRA et al., 2016).

Foi realizado um estudo prospectivo de uma corte inglesa, com 10 anos de seguimento. Após esse período, observou-se uma associação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e da glicemia e insulina. Corroborando com esse estudo, outro realizado na Finlândia demonstrou uma associação inversa entre

níveis séricos basais de 25(OH)D e aumento do risco de DM2. Outra análise constatou 33% menor risco de desenvolver DM2 em mulheres com ingestão média de vitamina D maior que 800UI/dia comparados as que fizeram ingestão menor que 200 UI/dia (GRIZ, 2013). Um outro estudo semelhante a este relatou que doses de vitamina D de 800 UI por dia, comparado com doses de 400 UI por dia, diminuiu o risco de progressão de DM2 em um terço (LEE et al., 2008).

Dois outros estudos tiveram o objetivo de avaliar a relação entre concentrações de 25(OH)D e a presença de vitamina e cálcio com a chance de desenvolver DM2. Em relação às concentrações elevadas de 25(OH)D, obteve-se um menor risco de evolução ao DM2. No que se refere a presença de vitamina D e cálcio, estes também demonstraram benefício tanto na ingestão da vitamina quanto do cálcio, em relação ao desenvolvimento do diabetes (PINHEIRO, 2015).

As evidências propõem que a suplementação da vitamina D implica na melhoria da R.I. Pham et al. (2015) realizaram uma pesquisa no seguimento de 1 ano com 5730 participantes saudáveis, na intenção de examinar se melhorias no estado temporal da vitamina D (25(OH)D) reduziriam a resistência insulínica. Analisou medidas repetidas de 25(OH)D sérico. Utilizou também HOMA-IR e a regressão logística aplicada para uma avaliação independente do soro de linha de base vitamina D e aumentos temporais de vitamina D em HOMA-IR. A concentração sérica dessa substância aumentou de 89 nmol/L para 122 nmol/L, e os resultados revelaram que a melhoria no estado da vitamina D reduziu o risco de R.I e, por consequência, pode colaborar para prevenção primária de DM2.

Uma pesquisa realizada em ratos constatou que a secreção de insulina pelo pâncreas foi inibida pela deficiência de vitamina D, e que ratos que receberam glicose e arginina revelaram diminuição da secreção da insulina comparado a ratos que receberam vitamina D (GUO et al., 2013).

Um estudo realizado no Irã teve como objetivo avaliar a consequência da suplementação de vitamina D sobre a resistência à insulina em pacientes com DM2. Um total de 100 pessoas com DM2 foi recrutado, sendo 70% mulheres e 30% homens, entre 30 e 70 de idade. Foi realizada avaliação clínica e bioquímica, e calculados a insulina sérica, os níveis de 25(OH)D e HOMA-IR (Homeostasis Modelo f Assessment – Insulin Resistance), tanto no início quanto no fim do estudo. Foram administrados 50.000 UI/por semana de vitamina D3 oral, durante oito semanas, para cada paciente. Após o estudo foi relatado uma melhoria significativa nos valores de glicose plasmática em jejum, insulina sérica e HOMA-IR, com a suplementação de vitamina D. Além disso, demonstrou que os pacientes que já tinham níveis mais elevados de vitamina D foram melhor beneficiados com a ingestão de vitamina D para diminuir a glicose em jejum. E que a melhoria da R.I se deu em concentrações de 40-60 ng/mL (100-150 nmol/L) de vitamina D (TALAEI; MOHAMADI; ADGI, 2013).

Relatou-se em um estudo realizado com 5677 pessoas intolerantes à glicose, em que foram suplementados com vitamina D, aumento na sensibilidade à insulina em 54% (HOLICK, 2007; TALAEI; MOHAMADI; ADGI, 2013).

Outro estudo caso-controle, duplo cego, randomizado, foi realizado com mulheres resistentes à insulina não portadoras de diabetes, durante 6 meses, com a utilização de doses diárias de 4000 UI de vitamina D. Mostrou-se uma melhoria significativa na resistência e sensibilidade à insulina, porém sem efeitos na secreção de insulina (ROLIM, 2015).

Em contraste, outro estudo randomizado demonstrou que a suplementação de vitamina D melhorou a secreção da insulina estimulada pela glicose, mas não teve efeitos sobre a resistência à insulina em pacientes com diabetes tipo 2 (PARK; KIM; KANG, 2015).

42 mulheres sul-asiáticas (entre 23 e 67 anos de idade) resistentes à insulina e com valor inferior a 20ng/mL de vitamina D participaram de um estudo, em que fizeram tratamento com 4000 UI diárias de vitamina D3, sendo que 39 foram administradas com placebo. Ao fim de seis meses a vitamina D aumentou de 8,4 para 32 ng/mL, resultando na diminuição da resistência insulínica (LICHTENSTEIN et al., 2013; RAFAELLI et al., 2015).

No entanto, um estudo prospectivo placebo-controlado realizado com 33.951 mulheres, durante sete anos, utilizando 400 UI de vitamina D não mostrou efeito positivo na prevenção de DM2 no Women's Health Initiative (SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

Um estudo coorte realizado com indivíduos saudáveis mostrou que os indivíduos com hipovitaminose D apresentaram 1,91 e 2,06 vezes mais chances de avançar para quadros de R.I e DM2, respectivamente (RECH, 2014).

A utilização por 1 mês de suplementação de vitamina D se revelou efetiva ao reduzir em 21,4% a R.I em portadores de DM2. Além disso, a utilização de vitamina D3 em 8 semanas com doses semanais de 50.000 UI por portadores de DM2 reduziu os valores de glicose e insulina em jejum, e também a R.I (RECH, 2014).

O National Health and Nutrition Survey (NHANES) dos EUA, realizou um estudo com 9773 indivíduos, e verificou uma relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D, a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 e resistência à insulina, sendo continuada mesmo com o controle de outras variáveis (PINHEIRO, 2015).

Parker et al., (2010) realizaram uma revisão sistemática/metanálise com indivíduos de meia idade e população idosa, e revelou que o nível aumentado de vitamina D entre eles estava associado com uma menor ocorrência de DM2, quando comparado com indivíduos com níveis reduzidos dessa vitamina. Entretanto, esses resultados só eram significativos com amostra de dados relativos a indivíduos negros.

Calle, Maestro e Garcia-Arencibia (2008) desenvolveram um estudo com animais, com a finalidade de avaliar os efeitos do tratamento com 1,25(OH)2D, em doses de 150 UI/Kg ou 3,75 UI/Kg uma vez ao dia, durante quinze dias. Utilizou ratos saudáveis e ratos com diabetes induzida. Os ratos com diabetes não obtiveram correção na alta taxa de glicose, na hipoinsulinemia e glicosúria, entretanto desmonstrou uma melhoria na superexpressão do gene receptor de insulina no tecido adiposo e hepático. Também manifestou uma regularização no número de receptores, sem alterar afinidade do mesmo, mas sim uma melhor resposta da insulina.

Um estudo transversal publicado em 2014 foi realizado com idosos, a fim de entender a relação entre os níveis de vitamina D e diabetes mellitus. O estudo reuniu 1511 homens com idade maior que 70 anos. Após diagnóstico médico, os indivíduos foram considerados portadores de diabetes. Os níveis séricos de 52,9 Nmól/L ($\approx 20,83$ ng/ml) foram altamente associados ao diabetes. Os homens que apresentavam níveis dois quartís mais baixos ($<96,9$ Nmól/L $\approx 36,92$ ng/mL) eram mais propícios ao diabetes mellitus, quando comparados ao que apresentavam quartil mais alto (>146 Nmól/L $\approx 56,15$ ng/L). Com isso, evidenciou uma

associação entre níveis séricos de vitamina D e diabetes mellitus (HIRANI et al., 2014).

Em suma, os resultados obtidos nesses estudos demonstram haver relação entre a vitamina D e a resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2. No geral, revelam que a deficiência 25(OH)D prejudica o metabolismo da glicose e da insulina, contribuindo para o desenvolvimento da R.I e conseqüentemente o DM2. Além do mais, que a suplementação e ingestão adequada de vitamina D melhorariam essas disfunções. Contudo, não citam valores da concentração ideal de vitamina D para a manutenção dessas alterações metabólicas.

CONCLUSÃO

Ao longo do trabalho, a função da vitamina D no corpo humano foi estudada. Entendeu-se que não se trata de uma vitamina em si, mas, inicialmente, de um pré-hormônio. A sua ação não está limitada à homeostase do cálcio para a manutenção do tecido ósseo, mas revelou-se que diversas funções do organismo necessitam da mesma para um melhor desempenho, assim como a ação da insulina. O papel da vitamina D nas células- β ativa e estimula vias que induzem a secreção da insulina de forma direta (via vitamina D-VDR) e indireta (via influxo de cálcio).

Além do mais, a vitamina D também se revelou importante para ação periférica à insulina, pois exerce sua ação a nível de expressão do receptor, ou ainda regula mecanismos que geram resistência à insulina. Essa resistência pode ser mediada por diversos fatores, inclusive a deficiência de vitamina D. Estudos revelaram relação entre hipovitaminose D e a sensibilidade à insulina, e que níveis diminuídos dessa vitamina colabora para o aumento dessa resistência, e para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, diversas pesquisas evidenciaram que a melhoria dos níveis de vitamina D reduziram a resistência periférica à insulina e a glicose em jejum, aumentando a tolerância à glicose.

Estes achados que confirmam a participação da vitamina D na secreção e ação da insulina, bem como no equilíbrio glicêmico, amplia o conhecimento a respeito de sua ação e a torna uma condição a ser considerada na prevenção e tratamento do diabetes mellitus tipo 2. No entanto, são necessários mais estudos a fim de estabelecer valores exatos para utilização da vitamina D pela população.

REFERÊNCIAS

BARRAL, D.; BARROS, A. C.; ARAUJO, R. P. C. Vitamina D: Uma abordagem molecular. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**. v. 7, n. 3, p. 309-315, 2007.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

BUDACH, N. et al. **Mecanismo de ação da insulina e sua importância nas reações metabólicas do organismo**. Paraná, 2006.

CALLE, C.; MAESTRO, B.; GARCIA-ARENCEBIA, M. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin- induced diabetic rats. **BMC Molecular Biology**, London, v. 9, n.

65, 2008.

CANALE, D. **Mecanismo de lesão renal em ratos com deficiência de vitamina D submetidos ao tratamento com Tenofovir**. 104 p. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Nefrologia, São Paulo, 2014.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 46, n. 4, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000400013&lng=pt&tlng=pt Acesso em: 20 de abril 2016.

CORNACINI, M. C. et. al. Níveis séricos de vitamina D em mulheres com diabetes mellitus tipo 2. **Journal of the Health Sciences Institute**. [São Paulo] vol. 33, n.1, p.69-72, 2015.

FUNG, J. **The Obesity Code: Unlocking the Secrets of Weight Loss**. United States, 2016.

GALVÃO, L. O. et al. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Brasília Med**. v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.

GRIZ, L.H.M. **Deficiência de vitamina d em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa**. 76 p. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2013.

GUO, J. et al. 25-Hydroxyvitamin D is closely related with the function of the pancreatic islet β cells. **Pak J Med Sci**. [Karachi] v. 29, n. 3, p. 809-813, 2013.

HABER, et al. Secreção da Insulina: Efeito Autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 45, n. 3, 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000300003 Acesso em: 10 de mar. 2016

HALA, L. T. **O papel da vitamina d na homeostase glicêmica e comorbidades associadas**. 18 p. Monografia (Título de Profissional Nutricionista) - Universidade São Francisco, Campus Bragança Paulista, Bragança Paulista, 2007.

HAMMER, S.; MCPHEE, S. J. **Fisiopatologia da Doença**. 7ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

HIRANI, V. et al Low levels of 25-hydroxyvitamin D and active 1,25-dihydroxyvitamin D independently associated with type 2 Diabetes Mellitus in older australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. **J Am Geriatr Soc**. v. 62, p. 1741– 1747, 2014.

HOSSEIN, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. **Mayo Clin Proc**. v.88, n. 7, p. 720-755, 2013. Disponível em:

[http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(13\)00404-7/fulltext](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00404-7/fulltext)
Acesso em: 20 abr. 2016.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. About diabetes. Disponível em: <https://www.idf.org/2017>.

LEE, J. H. et. al. Vitamin D Deficiency: An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? **J Am Coll Cardiol.**[Washington] v. 52, n. 24, 2008.

LERSCH, M. et al. **Prevalência de hipovitaminose d no sul do Brasil.** II Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Promoção da Saúde da Unisc.2., 2016 Santa Cruz do Sul. Anais on-line, Santa Cruz do Sul: UNISC, 2016. Disponível em: http://www.unisc.br/site/seminario_ppgps/anais/3506mod.pdf
Acesso em: 20 de abril 2016.

LICHTENSTEIN, A. et. al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Ver Assoc Med Bras**, [S.L]. v. 59, n. 5, p. 495–506, 2013.

LIMA, E. V. et. al. Influência da hipovitaminose D no diabetes mellitus tipo 2. **RBM Revista Brasileira de Medicina.** [PIAUI] v. 70, n. 6, p. 217-221, 2013. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5405&fase=imprime
Acesso em: 10 de mar 2016.

LUCAS, A.C.G. **Importância da Vitamina D no Estado de Saúde das Populações.** 48 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Área científica de Medicina Interna, Portugal, 2011.

MARTINS, F.S.M. **Mecanismos de ação da insulina.** Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, 13 p., 2016.

OLIVEIRA, F. P. A. et al. Vitamina D associada à resistência insulínica. **HU Revista** [Juiz de Fora] v. 42, n. 2, p. 105-109, 2016. Disponível em: <https://hurevista.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article/viewFile/2470/868>
Acesso em: 17 de abril 2017.

PARK, S.; KIM, S.; KANG, S. Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR- γ expression in nonobese Type 2 diabetic rats. **Journal of Nutritional Biochemistry.** [Philadelphia] v. 27, p. 257–265, 2015.

PARKER, J. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. **J Maturitas.** [Athens] v. 65, n. 3, p. 225-36, 2010. Disponível em: [http://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(09\)00468-X/fulltext](http://www.maturitas.org/article/S0378-5122(09)00468-X/fulltext)
Acesso em: 17 de abril 2017.

PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. **Am J Med.** v. 119, n. 5, p. 10-16, 2006.

PINHEIRO, T.M.M. **A Importância Clínica da Vitamina D.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

PHAM, T. M. et al. The Relationship of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Insulin Resistance among Nondiabetic Canadians: A Longitudinal Analysis of Participants of a Preventive Health Program. **J Plos One.** v. 10, n. 10, 2015. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0141081> Acesso em: 08 maio 2017.

QUADRO, K. R. S.; OLIVEIRA, R. B. Reposição de vitamina D nativa: indicação à luz das evidências científicas atuais. **Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.** v.18, n. 2, p. 79-86, 2016. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br//index.php/RFCMS/article/view/26833> Acesso em: 20 fev. 2017.

ROLIM, M.C.A. **Prevalência de hipovitaminose D em portadores de diabetes mellitus tipo 2 e sua relação com controle glicêmico e fatores de risco cardiovascular.** 139 p. Dissertação (doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia. Salvador, 2015.

SHOUMER, K. A.; ESSA, T. M. Isthere a relationshipbetweenvitamin D withinsulin resistanceand diabetes mellitus? **World J Diabetes.** v. 6, n. 8, p. 1057-1064, 2015. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i8/1057> Acesso em: 20 fev. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Hipovitaminose D em pediatria:** recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf> 2017.

TALAEI, A.; MOHAMADI, M.; ADGI, Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. **Diabetology & Metabolic Syndrome.** v.5, n. 8, 2013. Disponível em: <http://www.dmsjournal.com/content/5/1/8> Acesso em: 20 fev. 2017.

VEIGA, J.M.A. **Vitamina D e doença cardiovascular.** 70 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Área científica de Nutrição Clínica, Portugal, 2016.