

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES  
DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**LUIZ HENRIQUE MACIEL GRIZ**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM MULHERES PORTADORAS DE DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 NA PÓS-MENOPAUSA**

**RECIFE**

**2013**

**LUIZ HENRIQUE MACIEL GRIZ**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM MULHERES PORTADORAS DE DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de doutor em ciências.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Maia Freese de Carvalho

Co-Orientadora: Prof. Dra. Annick Fontbonne

Co-Orientador: Prof. Dr. Francisco Bandeira

**RECIFE**

**2013**

**Catálogo na Fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães**

---

G872d Griz, Luiz Henrique Maciel.

Deficiência de vitamina D em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa/ Luiz Henrique Maciel Griz. – Recife: O autor, 2013.

76 p.: il., tabs.

Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2013.

Orientador: Dr. Eduardo Maia Freese de Carvalho; co-orientadores: Dra. Annick Fontbonne, Dr. Francisco Bandeira.

1. Vitamina D. 2. Diabetes Mellitus. 3. Mulheres. 4. Pós-menopausa. 5. Deficiência de vitamina D. I. Carvalho, Eduardo Maia Freese de. II. Fontbonne, Annick. III. Bandeira, Francisco.

615.37

---

**LUIZ HENRIQUE MACIEL GRIZ**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM MULHERES PORTADORAS DE DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 NA PÓS-MENOPAUSA**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de doutor em ciências.

Aprovado em: 05/04/2013

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Eduardo Maia Freese de Carvalho

Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz

---

Prof. Dr. Wayner Souza

Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Haiana Charifker Schindler

Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz

---

Prof. Dr. Divaldo de Almeida Sampaio

Faculdade de Ciências Médicas / Universidade de Pernambuco – UPE

---

Prof. Dr. Ricardo Lima

Faculdade de Ciências Médicas / Universidade de Pernambuco – UPE

*Aos meus pais, Aluísio e Argentina.*

*À minha amada esposa, Fátima, e aos meus*

## AGRADECIMENTOS

Ao querido amigo, Prof. Dr. Francisco Bandeira, pelo incentivo, ensinamento, companheirismo, estímulo e contribuição valiosa na elaboração deste trabalho.

À doutora Annik Fontbonne, pela importante contribuição ao desenvolvimento deste projeto.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Freese, pela paciência e orientação valiosa neste trabalho.

À prof. Dr.<sup>a</sup> Eduarda Cesse, pelo apoio, estímulo e incentivo.

Aos professores da Pós-Graduação do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, pelo apoio e ensinamentos durante os anos de convívio do doutorado.

Ao meu querido filho Rodrigo, pela ajuda na informática.

Aos meus eternos mestres, Dr. Henrique Cruz, Luis Fernando Maciel e Francisco Trindade, pela influência marcante na minha vida profissional.

Aos nossos pacientes, a quem devemos tanto na profissão que abraçamos.

Aos colegas da Unidade de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Agamenon Magalhães, Gustavo Caldas, Cristina Bandeira, Elba Bandeira, Keila Camargo, Daniela Rego e Cyntia Salgado.

Ao amigo Dr. Alexandre Ventura, por realizar todos os exames de fundo de olho.

A todos os funcionários do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FioCruz, especialmente a Alessandro Araújo e Vângela Costa, pelo apoio e presteza.

A Mégine Cabral, pela ajuda na formatação desta pesquisa.

À minha esposa, Fátima, e meus filhos, Adriana e Rodrigo, pela paciência e inspiração.

## LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

<b>1,25 (OH)2 D</b>	1,25 Dihidroxivitamina D
<b>25-OHD</b>	25 Hidroxivitamina D
<b>CA</b>	Circunferência Abdominal
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>FGF23</b>	Fator de Crescimento dos Fibroblastos
<b>HAM</b>	Hospital Agamenon Magalhães
<b>HbA1C</b>	Hemoglobina Glicada A1C
<b>HDL</b>	Lipoproteina de Alta Densidade
<b>IMC</b>	ndice de Massa Corprea
<b>LDL</b>	Lipoproteina de Baixa Densidade
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease Study
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Program
<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastlica
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>PTH</b>	Paratormônio
<b>TG</b>	Triglicerídeos
<b>UPE</b>	Universidade de Pernambuco
<b>UVB</b>	Radiao Ultra Violeta B
<b>VDR</b>	Vitamin D Receptor

GRIZ, Luiz Henrique Maciel. **Deficiência de vitamina D em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa**. 2013. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2013.

## RESUMO

A descoberta de receptores para a forma ativa da vitamina D em células sem efeito direto no metabolismo ósseo e do cálcio tem ampliado o conceito do papel fisiológico desta molécula. O objetivo deste estudo foi determinar a associação entre a deficiência de vitamina D e o controle clínico e metabólico do diabetes mellitus e suas complicações crônicas. Foram estudadas 284 mulheres na pós-menopausa portadoras de diabetes mellitus tipo 2, atendidas no ambulatório da clínica endocrinológica do Hospital Agamenon Magalhães, Recife, Pernambuco, serviço de referência para diabéticos do Sistema Único de Saúde (SUS). Concentrações séricas da 25-OHD foram medidas e as pacientes foram agrupadas de acordo com os níveis séricos de 25 OHD  $< 20$  ng/ml e  $\geq 20$  ng/ml. A partir daí, foi feita a associação com as diversas variáveis do estudo. Foi considerado como deficiência de vitamina D, níveis séricos de 25 OHD abaixo de 20 ng/ml. A média da concentração sérica de 25-OHD foi de  $25,60 \pm 8,51$  e a percentagem de pacientes com níveis de 25 OHD abaixo 20 ng/ml foi de 24,6%. Com exceção dos níveis séricos de triglicérides, não foi encontrada associação entre as concentrações de 25-OHD e o controle clínico e metabólico do diabetes mellitus. A média de 25-OHD foi significativamente menor nos sujeitos com retinopatia ( $23,29 \pm 8,0$ ) que naqueles sem retinopatia ( $26,66 \pm 5,1$ ), ( $p=0,002$ ). Num modelo de regressão ajustado, níveis séricos baixos de 25-OHD ( $< 20$  ng/ml) e fototipo de pele pigmentada, foi associado independentemente com a retinopatia. Não foi encontrada associação entre as concentrações de 25-OHD e doença arterial coronariana, amputação, acidente vascular cerebral, nefropatia e neuropatia. Em mulheres portadoras de diabetes tipo 2 na pós-menopausa, verificamos que a deficiência de vitamina D não se associou com o controle clínico e metabólico do diabetes mellitus, com exceção dos níveis de triglicérides. Entretanto, verificamos uma associação entre a deficiência de vitamina D, bem como o fototipo de pele pigmentada e a retinopatia diabética.

**Palavras –chave:** Vitamina D. Diabetes mellitus. Mulheres. Pós-menopausa. Deficiência de vitamina D.



GRIZ, Luiz Henrique Maciel. **Vitamin D deficiency in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus**. 2013. Thesis (Doctorate in Public Health) - Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2013.

### ABSTRACT

The discovery of receptors for the active form of vitamin D in cells with no direct action on bone metabolism or calcium has broadened the concept of the physiological role of this molecule. The goal of this study was to determine the association between vitamin D deficiency and the clinical and metabolic control and the chronic complications of diabetes mellitus. Were studied 284 postmenopausal women with type 2 diabetes, seen at the endocrinology outpatient clinic of Agamenon Magalhães Hospital, Recife, Pernambuco, a public reference hospital for diabetics of the Brazilian Unified Health System (SUS). Serum concentrations of 25 OHD were measured and the patients were grouped according to levels of 25 OHD  $< 20$  ng/ml and  $\geq 20$  ng/ml, on the basis of which an association was made between the different study variables. Vitamin D deficiency was defined as a 25-OHD below 20 ng/ml. Mean serum 25-OHD concentration in type 2 diabetes patients was  $25.60 \pm 8.5$  and the percentage of patients with serum levels of vitamin D below 20 ng/ml was 24.6%. Apart from the triglycerides, vitamin D deficiency did not alter the clinical and metabolic control of the diabetes. Mean serum 25-OHD levels were significantly lower in the subjects with retinopathy ( $23.29 \pm 8.0$ ) than in those without ( $26.66 \pm 5.1$ ), ( $p=0.002$ ). In the fully adjusted regression model, low level 25-OHD, and pigmented skin phototype were independently associated with diabetic retinopathy. We did not find any association between 25-OHD serum concentration and coronary heart disease, amputation, stroke, nephropathy or neuropathy. In postmenopausal women with diabetes mellitus type 2, we found that except from triglycerides, vitamin D deficiency did not associate with the clinical and metabolic control of the diabetes. However, We did find an association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy, and also between a pigmented skin phototype and diabetic retinopathy.

**Keywords:** Vitamin D. Diabetes Mellitus. Women. Postmenopause. Vitamin D deficiency.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -Características gerais da amostra do estudo .....	37
<b>Tabela 2</b> - Distribuição da 25-OHD de acordo com diferentes pontos de corte .....	39
<b>Tabela 3</b> - Frequência da deficiência da vitamina D de acordo com: faixa etária, renda mensal e grau de instrução .....	39
<b>Tabela 4</b> - Associação da 25-OHD de acordo com os fototipos de pele e índice solar ...	40
<b>Tabela 5</b> - Associação das variáveis demográficas e clínicas da amostra de diabéticas de acordo com os valores da 25-OHD: < 20 ng/ml e $\geq$ 20 ng/ml .....	41
<b>Tabela 6</b> - Relação dos parâmetros laboratoriais da amostra de diabéticas de acordo com os valores da 25-OHD < 20 ng/ml e $\geq$ 20 ng/ml .....	42
<b>Tabela 7</b> - Média e desvio padrão da 25-OHD de acordo com as complicações micro e macrovasculares do diabetes das pacientes do estudo .....	43
<b>Tabela 8</b> - Frequência das complicações micro e macrovascular do diabetes das pacientes do estudo de acordo com os valores da 25-OHD: < 20 ng/ml e $\geq$ 20 ng/ml ....	44
<b>Tabela 9</b> - Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência da retinopatia diabética .....	45
<b>Tabela 10</b> - Resultados das regressões de Poisson uni e multivariada para a retinopatia diabética .....	46
<b>Tabela 11</b> - Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência de neuropatia diabética .....	47
<b>Tabela 12</b> - Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência de nefropatia diabética .....	49
<b>Tabela 13</b> - Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência de doença coronariana .....	50

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 MARCO TEÓRICO CONCEITUAL</b> .....	14
<b>2.1 Produção e metabolismo da vitamina D</b> .....	14
<b>2.2 Definição e prevalência da deficiência de vitamina D</b> .....	15
<b>2.3 Mecanismo de ação da vitamina D</b> .....	16
<b>2.4 Causas de deficiência de vitamina D</b> .....	17
<b>2.5 Consequências da deficiência de vitamina D</b> .....	18
<b>2.6 Ações não clássicas da vitamina D</b> .....	18
2.6.1 Vitamina D e diabetes mellitus tipo 2 .....	19
2.6.1.1 Vitamina D e células beta .....	19
2.6.1.2 Vitamina D e ação insulínica .....	20
2.6.1.3 Vitamina D e risco de diabetes mellitus tipo 2 .....	20
2.6.2 Vitamina D e síndrome metabólica .....	21
2.6.3 Vitamina D: sistema autoimune e infecção .....	21
2.6.4 Vitamina D e câncer .....	23
2.6.5 Vitamina D e sobrevida geral .....	23
2.6.6 Vitamina D e Doença cardiovascular .....	24
2.6.7 Vitamina D e função cognitiva.....	24
2.6.8 Vitamina D e queda .....	26
<b>3 PERGUNTAS CONDUTORAS E HIPÓTESES</b> .....	27
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	28
<b>4.1 Objetivo geral</b> .....	28
<b>4.2 Objetivos específicos</b> .....	28
<b>5 SUJEITOS E MÉTODOS</b> .....	30
<b>5.1 Tipo de estudo, local e população</b> .....	30
<b>5.2 Cálculo da amostra</b> .....	30
<b>5.3 Critérios de inclusão</b> .....	30
<b>5.4 Critérios de exclusão</b> .....	30
<b>5.5 Procedimentos e técnicas</b> .....	31
<b>5.6 Variáveis</b> .....	32
5.6.1 Vitamina D .....	32
5.6.2 Outras variáveis .....	32

<b>5.7 Análise estatística.....</b>	<b>35</b>
<b>5.8 Comitê de Ética em pesquisa .....</b>	<b>36</b>
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b>6.1 Características gerais da amostra do estudo.....</b>	<b>37</b>
<b>6.2 Distribuição dos níveis séricos da 25-OHD de acordo com os diferentes pontos de corte .....</b>	<b>38</b>
<b>6.3 Frequência de deficiência de vitamina D por faixa etária, renda familiar e grau de instrução .....</b>	<b>39</b>
<b>6.4 Associação entre as concentrações séricas da 25-OHD e o índice solar e os fototipos de pele .....</b>	<b>40</b>
<b>6.5 Características das pacientes do estudo de acordo com as concentrações séricas da 25-OHD.....</b>	<b>40</b>
<b>6.6 Concentrações séricas da 25-OHD e complicações micro e macrovasculares do diabetes mellitus.....</b>	<b>42</b>
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>61</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO.....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO A - HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>76</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D e o diabetes mellitus (DM) são enfermidades comuns em diferentes populações. A hipovitaminose D é altamente prevalente em todas as raças, regiões geográficas, idades e condição socioeconômica. Os níveis baixos de vitamina D contribuem para muitas condições, incluindo osteomalácia<sup>1</sup>, osteoporose<sup>2,3</sup>, queda<sup>4</sup> e fraturas osteoporóticas<sup>5</sup>. Além disso, estudos epidemiológicos têm associado a deficiência de vitamina D com aumento de risco de doenças não esqueléticas, tais como câncer<sup>6</sup>, esclerose múltipla<sup>7</sup>, diabetes mellitus tipo 1<sup>8</sup>, diabetes mellitus tipo 2<sup>9,10</sup>, diabetes mellitus gestacional<sup>11</sup> e doença cardiovascular<sup>12</sup>.

A vitamina D é um hormônio do grupo dos esteroides, tendo como formas principais a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalciferol), cuja função no tecido ósseo é bem estabelecida e estudada. Atua como um importante regulador da homeostasia mineral por meio de sua ação nos rins, nos ossos e nas glândulas paratireoides. É fundamental para a absorção do cálcio e fósforo no intestino e somente 10 a 15% do cálcio da dieta e 60% do fósforo são absorvidos no intestino sem a vitamina D<sup>13</sup>. A hipovitaminose D tem se tornado endêmica, devido à inadequada ingestão oral de vitamina D, combinada com o uso de cremes de proteção solar e o envelhecimento. A descoberta de receptores para a forma ativa da vitamina D (1,25 OH<sub>2</sub>D) em células sem ação direta no metabolismo ósseo e do cálcio, como nas células beta pancreáticas, coração, pele, cérebro e do sistema imunológico, ampliou nossa concepção do papel fisiológico desta molécula<sup>14</sup>. Além disso, algumas dessas células contêm a enzima requerida para sua síntese, independente da ação do PTH, sugerindo, deste modo, ações extraesqueléticas da vitamina D. Assim, além de suas ações tradicionais, relacionadas ao metabolismo do cálcio, a vitamina D está cada vez mais sendo reconhecida por seus efeitos antiproliferativos, pró-diferenciação e imunomodulatórios<sup>15</sup>.

Diferentes formas de diabetes com distinta fisiopatologia existem e com o passar do tempo pode levar a cegueira, amputação de membros inferiores, insuficiência renal, neuropatia e doença cardiovascular (infarto do miocárdio, doença arterial periférica e acidente vascular cerebral). O Número de sujeitos com DM tipo 2 está aumentando, devido ao envelhecimento, crescimento da população, sedentarismo e, principalmente, à obesidade. Embora mudanças no estilo de vida, particularmente a perda de peso e atividade física, retardem a progressão do DM tipo 2, a redução do peso é difícil de alcançar e manter. Portanto, a identificação de fatores de risco mais fáceis de serem controlados, são necessários para prevenção primária do diabetes. Certos fatores nutricionais, tais como vitamina D,

também podem desempenhar um papel; assim, tem sido sugerido que a condição de baixos níveis de vitamina D possa contribuir para o aumento do risco do diabetes.

Na América Latina, não observamos na revisão bibliográfica realizada, a existência de um estudo determinando a associação da deficiência de vitamina D com o controle clínico e metabólico e as complicações crônicas em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.

Este estudo visa aumentar o conhecimento básico sobre a vitamina D, bem como as consequências de seus níveis insuficientes em mulheres na pós-menopausa portadoras de DM tipo 2. Os resultados desta pesquisa podem mostrar uma associação inversa da hipovitaminose D com o controle metabólico e as complicações crônicas do diabetes mellitus tipo 2 e, deste modo, trazer contribuição científica e formular políticas de saúde, permitindo a recomendação de medidas visando à redução da hipovitaminose D e, conseqüentemente, à diminuição de suas complicações, proporcionando um possível impacto em termos de saúde pública.

## 2 MARCO TEÓRICO CONCEITUAL

A vitamina D é na verdade um pró-hormônio em vez de uma vitamina. Exerce uma importante função na regulação da homeostasia mineral por meio de sua ação nos ossos, nas glândulas paratireoides, nos rins e no intestino. Nesses tecidos, sua forma ativa (1,25-OH<sub>2</sub>D) atua ligando-se a um receptor nuclear específico, pertencente à família de receptores dos hormônios esteroides e tiroidianos. Contudo, esse receptor, bem como a enzima que transforma a 25-OHD na forma ativa da vitamina D, foi identificado em outros tecidos. Assim, além de seus efeitos no metabolismo do cálcio, a vitamina D e seus análogos sintéticos exercem ações extraesqueléticas.

### 2.1 Produção e metabolismo da vitamina D

A vitamina D (calciferol) é um termo genérico para um grupo de esteroides lipossolúveis, cujas principais formas são a vitamina D<sub>2</sub> e vitamina D<sub>3</sub>. A vitamina D<sub>2</sub> é formada nas plantas e fungos a partir da irradiação dos raios ultravioletas e também fornecida via suplementos, enquanto a vitamina D<sub>3</sub> é obtida através de uma reação fotolítica na pele, mediada pela ação dos raios ultravioletas que converte o 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D<sub>3</sub><sup>16</sup> e está presente no óleo de alguns peixes, tais como o salmão e mequerel. A pré-vitamina D ainda na epiderme sofre uma isomerização térmica e converte-se em vitamina D<sub>3</sub> a qual passa para a corrente sanguínea e se liga à proteína ligante da vitamina D<sub>3</sub>. A vitamina D<sub>3</sub> de origem cutânea é considerada a forma natural desta vitamina, embora a via oral também possa se constituir uma fonte, representando menos de 20%.

A vitamina D obtida a partir da pele ou dieta é biologicamente inerte e é transportada ao fígado onde é hidroxilada para a principal forma circulante denominada de 25 hidroxicolecalciferol (25-OHD)<sup>17,18</sup>. Este composto, em concentração fisiológica, tem pouca atividade biológica, necessitando de outra etapa metabólica para tornar-se ativo. Esta etapa acontece no rim, onde a 25-OHD sofre uma hidroxilação da posição 1 da molécula, formando a 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25-OH<sub>2</sub>D), reação mediada pela 25 – hidroxivitamina D<sub>3</sub> 1 α hidroxilase. Este processo é regulado pelo paratormônio (PTH) e pelas concentrações sanguíneas de cálcio e fosfato. Em seguida, a 1,25-OH<sub>2</sub>D é liberada na corrente circulatória, ligando-se à proteína ligadora da vitamina D até alcançar seus tecidos-alvo por meio dos receptores da vitamina D.

A doença renal crônica parece ser um fator de risco para a deficiência de vitamina D, e aproximadamente 70 a 80% dos pacientes com doença renal crônica têm níveis séricos baixos de vitamina D<sup>19</sup>. Com a diminuição da taxa de filtração glomerular e da massa renal, existe uma diminuição da liberação do substrato para a 1 alfa hidroxilase renal, a qual limita a capacidade do rim afetado em produzir a forma ativa de vitamina D. Além disso, à medida que a doença renal progride, ocorre uma retenção do fosfato, levando à diminuição da atividade da 1 alfa hidroxilase<sup>20</sup> e aumento dos níveis do fator de crescimento dos fibroblastos (FGF-23), que, por sua vez, também reduz a atividade da 1 alfa hidroxilase<sup>21</sup>. O FGF23 é um hormônio fosfatúrico e é regulado pelo nível de fosfato sérico e da 1,25-OH<sub>2</sub>D. Níveis elevados do FGF 23 aumentam no estágio cedo da doença renal crônica, provavelmente em resposta à retenção de fosfato, em uma tentativa para aumentar a excreção do fosfato em conjunção com o aumento do PTH. Embora o PTH estimule a atividade da 1 alfa hidroxilase, o efeito supressivo do FGF23 sobre a 1 alfa hidroxilase parece predominar nesta situação clínica. Por isso, devido a essas anormalidades, não é surpresa que os níveis da 1,25-OH<sub>2</sub>D estejam diminuídos. Adicionalmente à diminuição da produção da forma ativa da vitamina D, existe evidência de que ocorre uma resistência à ação da vitamina D, decorrente de uma redução da concentração do receptor da vitamina D, levando a uma diminuindo da ligação da 1,25-OH<sub>2</sub>D com seu receptor<sup>22</sup>. Estas alterações na fisiologia da vitamina D em pacientes com doença renal crônica contribuem para o desenvolvimento da hipocalcemia, levando um aumento dos níveis de PTH, o qual mobiliza o cálcio do esqueleto pela estimulação da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Este processo acarreta numa perda do osso lamelar e substituição por um osso estruturalmente mais fraco com diminuição da qualidade óssea e propensão a fraturas.

## **2.2 Definição e prevalência da deficiência de vitamina D**

A 25OHD é a principal forma circulante da vitamina D, tendo meia vida circulante de 2 a 3 semanas, e representa o melhor indicador da deficiência, insuficiência e toxicidade<sup>23</sup> da vitamina D, enquanto a 1,25-OH<sub>2</sub>D tem uma meia vida circulante aproximadamente de 4 horas e circula em concentrações 1000 vezes menor que a 25-OHD. Os níveis séricos normais de vitamina D (25-OHD) variam de 10 a 55ng/ml, porém esses valores não refletem a deficiência real de vitamina D, isto é, o valor mínimo a partir do qual o paratormônio (PTH) começa a se elevar e produzir uma maior remodelação óssea e perda de massa óssea, sem necessariamente haver sinais ou sintomas de osteomalácia. Não há consenso em relação aos



níveis séricos ideais da 25-OHD. Existe evidência que os níveis de PTH aumentam quando os níveis séricos da 25-OHD são menores que 30 ng/ml<sup>24</sup>. No entanto, recentemente isso tem sido questionado. Existe uma variação substancial dos níveis PTH quando os níveis séricos da 25-OHD estão entre 20 e 30 ng/ml. Na verdade, não existe um limiar absoluto dos níveis séricos da 25-OHD em que os níveis de PTH se elevam.

Existem também poucos estudos para estabelecer um limiar absoluto para os níveis da 25-OHD acima do qual a absorção do cálcio não esteja aumentada. Em geral, o pico de absorção do cálcio ocorre com níveis da 25-OHD entre 20 e 30 ng/ml. A maioria dos especialistas define a deficiência de vitamina D como nível da 25-OHD abaixo de 20 ng/ml<sup>25</sup>, nível entre 21 e 29 ng/ml de insuficiência de vitamina D e nível igual ou maior que 30 ng/ml indicativo de nível ideal de vitamina D<sup>26</sup>. Em contraste, o Instituto de Medicina Americano, baseado em estudos observacionais e recentes estudos randomizados, sugere níveis séricos 25-OHD ideais a partir de 20 ng/ml, uma vez que 97,5 % da população estaria protegida contra queda e fraturas<sup>27</sup>. A Intoxicação por vitamina D é observada quando seus níveis são maiores que 150 ng/ml. A partir destas definições, estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo tenham deficiência ou insuficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D é extremamente prevalente através de todas as idades, raças, regiões geográficas e camada socioeconômica.

A prevalência de deficiência de vitamina D tem sido relatada com grande frequência, mesmo em regiões ensolaradas. Estudos de prevalência de hipovitaminose D na Arábia Saudita, Austrália, Turquia, Emirados Árabes e Índia mostraram que 30 a 50% de crianças e adultos tinham níveis da 25-OHD abaixo de 20 ng/ml<sup>28,29</sup>.

Em Recife, um estudo avaliando 627 mulheres na pós-menopausa de demanda espontânea, do Centro de Osteoporose de PE, mostrou uma prevalência de deficiência de vitamina D de 8% para valor de vitamina D (25-OHD) abaixo de 15 ng/ml e de 43% considerando valor abaixo de 25 ng/ml<sup>30</sup>.

### **2.3 Mecanismo de ação da vitamina D**

Acredita-se que a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D atue nas células-alvo de uma maneira similar aos hormônios esteroides e é mediado através de sua ligação com o receptor nuclear específico de vitamina D (VDR). O VDR é um membro da superfamília dos receptores hormonais nucleares incluindo os receptores para os hormônios esteroides, tireoidianos e ácido retinoico. O VDR funciona como um heterodímero geralmente com o receptor do ácido retinoico para a

regulação dos genes-alvo da vitamina D. Direta ou indiretamente, a 1,25 (OH<sub>2</sub>D) controla mais de 200 genes, incluindo genes responsáveis pela regulação celular, proliferação, diferenciação e apoptose.

A 1,25 (OH<sub>2</sub>D) estimula a absorção do cálcio e fósforo, mobilizando-os para estimular a reabsorção óssea<sup>31</sup>. Sem vitamina D, somente 10 a 15 % do cálcio da dieta e em torno de 60% do fósforo são absorvidos. Níveis suficientes de vitamina D aumentam a absorção do cálcio e fósforo em 30-40% e 80%, respectivamente. Quando os níveis de cálcio ionizado no plasma declinam, o PTH é secretado pelas paratireoides e estimulam a produção de 1,25 (OH<sub>2</sub>D) a nível renal. A deficiência de vitamina D resultará em inadequada síntese de 25 (OHD) e 1,25 (OH<sub>2</sub>D), inadequada homeostasia do cálcio e uma constante elevação dos níveis de PTH, levando a um quadro de hiperparatiroidismo secundário, com aumento da remodelação óssea e perda da massa óssea.

A 1,25 (OH<sub>2</sub>D) interage com seus receptores nos osteoblastos para estimular a expressão do ligante do fator ativador do receptor nuclear kB (RANK ligand). E este, por sua vez, interage com seu receptor na superfície dos osteoclastos (RANK) para induzir os mastócitos imaturos em osteoclastos maduros, os quais dissolvem a matriz e mobilizam o cálcio e outros minerais a partir do esqueleto. No rim, a 1,25 (OH<sub>2</sub>D), estimula a reabsorção do cálcio proveniente do filtrado glomerular<sup>20,25</sup>.

#### **2.4 Causas de deficiência de vitamina D**

Deficiência de vitamina D pode ocorrer quando a ingestão de vitamina D é inadequada ou quando existe baixa exposição solar. Outras causas podem levar à deficiência de vitamina D, incluindo doença renal crônica, pele escura, idade avançada, síndrome de má-absorção, drogas (fenobarbital, glicocorticoide, medicações para o tratamento de AIDS/HIV), doença hepática, obesidade, cirurgia bariátrica. Tem sido estimado que 90% ou mais dos requerimentos da vitamina D origina-se a partir da exposição solar. Qualquer situação que interfira na penetração dos raios ultravioletas na epiderme, tais como pigmentação da melanina aumentada e uso de cremes de proteção solar, diminuirá a produção cutânea de vitamina D<sub>3</sub>. Crianças e adultos com pele escura têm maior risco de hipovitaminose D e requerem 10-15 vezes maior exposição solar para produzir a mesma quantidade que uma pessoa de pele clara<sup>32</sup>; aplicação de creme de proteção solar fator 30 reduz a capacidade de produzir vitamina D em até 95%. Pessoas com tonsus de pele escura têm proteção solar natural

e requerem pelo menos 3 a 5 vezes maior tempo de exposição solar para produzir a mesma quantidade de vitamina D que naqueles com tonsus de pele clara<sup>33</sup>.

## **2.5 Consequências da deficiência de vitamina D**

A deficiência de vitamina D resulta em anormalidades no metabolismo do cálcio, fósforo e ósseo. Especificamente, a deficiência de vitamina D causa diminuição da eficiência da absorção do cálcio e fósforo no intestino, resultando no aumento dos níveis de PTH. O hiperparatiroidismo mantém os níveis de cálcio sérico normal à custa da mobilização do cálcio do esqueleto e aumenta a perda de fósforo pelo rim. O aumento da atividade osteoclástica mediada pelo aumento dos níveis séricos do PTH causa diminuição da densidade mineral óssea, resultando em osteopenia, osteoporose e aumento do risco de fraturas. A fosfatúria causada pelo hiperparatiroidismo secundário resulta em níveis baixos de fósforo. Isto resulta em um inadequado produto cálcio-fósforo, causando defeito na mineralização do esqueleto. Crianças com pouca mineralização óssea em seu esqueleto são acometidas de deformidades esqueléticas classicamente conhecidas como raquitismo. Nos adultos, as placas epifisárias são fechadas, e existe suficiente mineral no esqueleto para prevenir deformidades esqueléticas. Por outro lado, a osteomalácia causa diminuição da densidade mineral óssea e está associada a dor óssea e muscular<sup>34,35</sup>, fraqueza muscular e propensão a queda e aumento do risco de fraturas.

## **2.6 Ações não clássicas da vitamina D**

Células do Cérebro, próstata, mama, pâncreas, entre outras, bem como células do sistema imune têm o receptor da vitamina D e respondem à forma ativa dessa vitamina<sup>36,37</sup>. Além disso, essas células expressam a enzima 1 alfa hidroxilase, que converte a 25-OHD na 1,25 (OH<sub>2</sub>D), independente da ação do PTH. Direta ou indiretamente, a 1,25 (OH<sub>2</sub>D) controla mais de 200 genes, incluindo genes responsáveis pela regulação da proliferação celular, diferenciação celular, apoptose e angiogênese<sup>13,36,38</sup>. As ações não clássicas da vitamina D podem ser categorizadas em três efeitos gerais: regulação da secreção hormonal, regulação da função imune e regulação da diferenciação e proliferação celular. A deficiência de vitamina D está associada a diversas condições não esqueléticas, tais como diabetes mellitus, doença cardiovascular, diminuição da função cognitiva, câncer, doenças autoimunes e infecção.

### 2.6.1 Vitamina D e diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 é caracterizado por um aumento da resistência à insulina e uma alteração na secreção de insulina pelas células beta, embora sua exata etiopatogenia ainda seja desconhecida. Vários relatos têm atribuído um papel da vitamina D na regulação funcional do pâncreas endócrino, particularmente nas células beta.

A identificação de receptores da 1,25 OH<sub>2</sub>D e da expressão da 1  $\alpha$  hidroxilase nas células beta pancreáticas<sup>39</sup> suportam o papel da vitamina D na patogênese do diabetes tipo 2. Em animais, tem se demonstrado que a secreção de insulina pancreática é inibida pela deficiência de vitamina D<sup>40</sup>, e em seres humanos<sup>41,42</sup> a deficiência de vitamina D foi relacionada com intolerância a glicose e diabetes mellitus tipo 2. A hipovitaminose D leva a uma deficiência na secreção de insulina e induz à intolerância a glicose<sup>43,44</sup>, enquanto que a reposição com vitamina D restabelece essas anormalidades<sup>45-47</sup>. Existe relato de que a reposição das reservas de vitamina D em pacientes com deficiência dessa vitamina melhora a intolerância à glicose<sup>48</sup>.

#### 2.6.1.1 Vitamina D e células beta

A vitamina D interfere na função das células beta de diversas maneiras. A forma ativa da vitamina D (1,25OH<sub>2</sub>D) entra na célula beta pancreática e interage com o complexo receptor da vitamina D – receptor do ácido retinoico (VDR-RXR) –, o qual se liga aos elementos responsivos da vitamina D (VDRE), encontrado nos genes promotores da insulina humana, com a finalidade aumentar a ativação da transcrição do gene da insulina e aumentar a síntese insulínica. Alternativamente, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro da célula beta através da 1  $\alpha$  hidroxilase, a qual é expressa nas células beta. Um efeito indireto da vitamina D sobre a célula beta pode ser mediado por sua regulação na concentração extracelular do cálcio e do influxo do cálcio através da célula beta<sup>49</sup>. A secreção de insulina é um processo dependente do cálcio, por conseguinte, alterações no fluxo do cálcio podem afetar a secreção de insulina<sup>50</sup>. A vitamina D também regula a calbidina, uma proteína ligadora do cálcio encontrada em muitos tecidos, incluindo as células pancreáticas. A calbidina é um modulador da liberação de insulina estimulada pela despolarização via regulação do cálcio intracelular<sup>51</sup>.

### *2.6.1.2 Vitamina D e ação insulínica*

Nos tecidos periféricos alvos da insulina, a vitamina D pode aumentar a sensibilidade da insulina por estimular a expressão dos receptores de insulina (INS-R). Os efeitos da vitamina D também podem ser mediados indiretamente por sua regulação no cálcio extracelular, do fluxo do cálcio e do cálcio intracelular<sup>52</sup>. Além disso, a vitamina D pode levar a um aumento da sobrevivência das células beta, por modular os efeitos das citocinas através da inativação do fator nuclear Kappa beta. A resistência insulínica tem um importante papel na patogênese do diabetes, e a deficiência de vitamina D parece aumentar a resistência insulínica. A vitamina D também afeta a resistência insulínica indiretamente através do sistema aldosterona-renina-angiotensina. Acredita-se que a angiotensina II contribui para o aumento da resistência insulínica por inibir a ação da insulina no tecido vascular e músculo esquelético, levando a uma diminuição da captação de glicose<sup>53,54</sup>. A vitamina D, portanto, parece ter uma regulação endócrina negativa no sistema aldosterona-renina-angiotensina, proporcionando um outro mecanismo ligando a vitamina D a uma diminuição do risco de diabetes mellitus tipo 2.

### *2.6.1.3 Vitamina D e risco de diabetes mellitus tipo 2*

A deficiência de vitamina D parece predispor indivíduos a se tornarem diabéticos tipo 2, e existe evidência através de estudos observacionais sugerindo uma associação entre níveis baixos de vitamina D e risco de diabetes mellitus tipo 2.

Análises de um estudo prospectivo de uma coorte inglesa<sup>55</sup> relataram uma associação inversa da concentração sérica de vitamina D com níveis glicemia e insulina após 10 anos de seguimento. Esses achados confirmam os resultados de um estudo finlandês que mostrou uma associação inversa entre os níveis séricos basais da 25-OHD e aumento do risco de diabetes tipo 2 dezessete anos mais tarde<sup>56</sup>. Uma análise do Nurse Health Study<sup>57</sup> demonstrou que mulheres com uma média de ingestão de vitamina D maior que 800 UI diariamente tinham 33% menor risco de incidência de diabetes mellitus tipo 2 quando comparados com aqueles com ingestão menor que 200 UI ao dia. Dados do Third National Health and Nutrition Examination Survey mostraram uma associação inversa com a tolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em sujeitos brancos não Hispânicos e Americanos mexicanos, mas não em negros não hispânicos<sup>58</sup>. Todos esses dados sugerem que a hipovitaminose D pode ser um fator de risco importante na intolerância à glicose em alguns indivíduos, mas não em todas as populações. Uma explicação para a falta da associação poderia ser a existência de um efeito

variável no limiar entre diferentes grupos étnicos. É possível que uma determinada população possa ter uma diminuição da sensibilidade para a vitamina D<sup>59</sup> ou uma diminuição da sensibilidade para os efeitos do hormônio da paratireoide (PTH)<sup>60</sup>.

### 2.6.2 Vitamina D e síndrome metabólica

A síndrome metabólica, um agrupamento de fatores de risco cardiovascular, tais como obesidade abdominal, hipertensão arterial, dislipidemia e intolerância à glicose, está intimamente ligada ao diabetes mellitus tipo 2. Dois grandes estudos populacionais realizados nos EUA<sup>61,62</sup>, demonstraram uma significativa associação inversa entre as concentrações séricas da vitamina D e a síndrome metabólica. Um estudo de base populacional na China avaliou a associação entre a 25-OHD e síndrome metabólica e mostrou que a deficiência de vitamina D é comum em pessoas de meia idade e idosos, e os níveis baixos da 25-OHD foram significativamente associados com o aumento do risco de síndrome metabólica<sup>63</sup>. Nas mulheres participantes do Women's Health Initiative<sup>64</sup>, a ingestão de vitamina D foi inversamente associado com a prevalência da síndrome metabólica (RR 0,77, 95% CI 0,65-0,91), quando comparados os quartis mais altos da ingestão de vitamina D com aqueles com os quartis mais baixos.

### 2.6.3 Vitamina D: sistema autoimune e infecção

A descoberta da expressão do receptor da vitamina D nas células inflamatórias ativadas evidenciou a importância da vitamina D na função do sistema imunológico. Monócitos e macrófagos expostos à forma ativa da vitamina D melhoram sua capacidade quimiotática e fagocítica, características indispensáveis para sua atividade microbiana<sup>65</sup>.

O atual modelo de imunidade antimicrobiana dependente da vitamina D propõe que, quando os macrófago e monócitos são estimulados através de seu receptor toll-like 2/1 (TRLs2/1) por um agente infeccioso tal como a *mycobacterium tuberculosis* ou seu lipopolissacáride, induz a expressão do gene do receptor da vitamina D e da enzima 1 alfa hidroxilase (1-OHase)<sup>65,66</sup>, resultando em um aumento da produção da 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, que, por sua vez, aumenta a expressão da catalecidina, um peptídeo capaz de aniquilar o agente infeccioso. É também provável que a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D produzida nos monócitos e macrófagos seja liberada para atuar localmente nos linfócitos T ativados, regulando a síntese de citocinas e também nos linfócitos B ativados, regulando a síntese de imunoglobulinas.

Níveis séricos da 25-OHD abaixo de 20 ng/ml impedem os monócitos ou macrófagos de iniciar a resposta imune, o que poderia explicar por que os afro-americanos, os quais têm frequentemente deficiência de vitamina D, são mais propensos a contrair tuberculose que os brancos e têm uma forma mais agressiva da doença<sup>67</sup>, isto poderia ser decorrente da diminuição da produção da catalecidina pelos monócitos<sup>68</sup>. A deficiência de vitamina D também tem sido associada com várias doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla, síndrome de Sjogreen, artrite reumatoide, psoríase e doença de Crohn. Vários mecanismos para o papel da vitamina D na esclerose múltipla têm sido sugeridos, incluindo inibição das células inflamatórias T help, inibição da produção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos ativados, aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e ação antiproliferativa nos linfócitos pela expressão do receptor da vitamina D<sup>69</sup>. Em sujeitos morando acima da latitude 35° nos primeiros 10 anos, aumenta o risco para desenvolvimento de esclerose múltipla, não importando onde vão morar a partir daí<sup>70</sup>.

Dados a partir do Nurses's Health Study mostraram que as mulheres com ingestão maior de vitamina D tinham uma redução 42% no risco de desenvolver esclerose múltipla<sup>71</sup>. Observação similar foi feita em relação à artrite reumatoide. Mulheres que tinham maior ingestão de vitamina D tiveram uma redução do risco de desenvolver artrite reumatoide em 41%<sup>72</sup>.

A deficiência de vitamina D também parece está associada a um aumento de risco de diabetes mellitus tipo 1. O diabetes tipo 1 é caracterizado por uma destruição autoimune das células beta produtoras de insulina no pâncreas. Os fatores específicos que iniciam o processo autoimune ainda não são bem entendidos. Mas a destruição começa no início da infância e continua por meses ou anos. No tempo em que a doença é diagnosticada, cerca de 80% das células beta já estão destruídas.

Sujeitos que vivem longe da linha do equador, têm um risco 10 a 15 vezes maior de desenvolver diabetes mellitus tipo 1 que aqueles sujeitos que vivem próximo dessa região<sup>3</sup>. Além disso, outro estudo (Diabetes – Immunity Study in the Young) relatou uma correlação inversa entre a ingestão de vitamina D em mulheres gestantes e a presença de anticorpos anti-ilhotas em seus filhos<sup>74</sup>.

Com o objetivo de avaliar se a suplementação de vitamina D na infância reduziria o risco de diabetes mellitus tipo 1 em um período mais tarde da vida, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise, incluindo estudos controlados e observacionais que tinham avaliado o efeito da suplementação da vitamina D no risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1. Quatro estudos caso controle e uma coorte encontrou critério de inclusão. Dados dos

estudos de caso controle mostraram que o diabetes mellitus tipo 1 foi significativamente reduzido nas crianças que foram suplementadas com vitamina D, comparadas com aquelas sem suplementação de vitamina D (*Odds ratio* 0,7195% CI 0,60 - 0,84). O resultado do estudo coorte também foi de acordo com aquele da meta-análise. Concluindo, a suplementação de vitamina D numa fase precoce da vida pode oferecer proteção contra o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1<sup>75</sup>.

#### 2.6.4 Vitamina D e câncer

A vitamina D tem efeito antiproliferativo e na pró-diferenciação de muitos tipos de células. Tem sido proposto que esses efeitos estão relacionados com a produção local da 1,25(OH)<sub>2</sub>D, a qual exerceria um efeito favorável na proliferação e diferenciação celular, reduzindo, desta maneira, o risco de câncer. Diferentes células neoplásicas expressam o gene do receptor da vitamina D, incluindo células da mama, cólon, próstata e células leucêmicas, sendo que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D tem revelado um efeito inibidor sobre essas células. Estudos epidemiológicos têm confirmado a observação de Garland et al.<sup>76</sup> e de Hanchete e Schwartz<sup>77</sup>, os quais relataram que adultos que vivem em altitudes mais elevadas foram mais propensos para desenvolver e morrer de câncer colorretal e próstata. Outras observações revelaram que pessoas vivendo em altitudes mais altas tinham maior risco de mortalidade para câncer de ovário, mama, pulmão e esôfago<sup>78-81</sup>. No entanto, dados do Women's Health Initiative relataram que 1000 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D não reduziram o risco de câncer de colo retal, questionando o benefício da vitamina D neste tipo de câncer<sup>82</sup>.

#### 2.6.5 Vitamina D e sobrevida geral

Estudos observacionais têm evidenciado uma diminuição da mortalidade em pacientes com estágio final de insuficiência renal, os quais vinham sendo tratados com a forma ativa de vitamina D. Um estudo mostrou redução de dois anos da mortalidade no grupo de pacientes que vinham em uso da forma ativa de vitamina D *versus* aqueles sem uso de vitamina D<sup>83</sup>. Similarmente, Kalantar-Zadeh e colaboradores mostraram que a administração de paricalcitol em pacientes em estágio final de insuficiência renal está associada com a diminuição da mortalidade quando comparada com aqueles que não estavam em uso da vitamina D<sup>84</sup>. Existe também evidência que baixos níveis da 25-OHD estão associados com maior taxa de



mortalidade em pacientes portadores de doença cardiovascular, bem como em pacientes com hipertensão e mesmo em sujeitos aparentemente saudáveis<sup>85</sup>.

#### 2.6.6 Vitamina D e Doença cardiovascular

Indivíduos com diabetes têm uma doença cardiovascular de progressão mais rápida e mais extensa, com incidência maior de doença em múltiplos vasos e um número maior de segmentos de vasos doentes do que os indivíduos não diabéticos.

Existe evidência sugerindo que baixos níveis de vitamina D podem afetar adversamente o sistema cardiovascular<sup>86</sup>. Estudos em animais confirmam que a ausência de ativação dos receptores da vitamina D ativa o sistema renina-angiotensina, resultando no desenvolvimento de hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda<sup>87,88</sup>. Deficiência de vitamina D está associada com a obesidade<sup>89</sup>, intolerância a glicose<sup>90</sup>, dislipidemia e hipertensão arterial<sup>81</sup>, os quais são bem estabelecidos fatores de risco cardiovascular. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a ligação entre a deficiência de vitamina D e doença cardiovascular, incluindo resistência à insulina, efeito inflamatório, proliferação das células da musculatura lisa e ativação do sistema renina angiotensina.

Receptores da vitamina D têm sido identificados nos cardiomiócitos, nas células da musculatura lisa e no endotélio<sup>92-94</sup>. *In vitro*, a 1,25 hidroxivitamina D suprime diretamente a expressão do gene da renina<sup>95,96</sup> e regula o crescimento e proliferação das células da musculatura lisa e dos cardiomiócitos. Estudos clínicos têm mostrado uma associação entre níveis mais baixos de vitamina D e calcificação das artérias coronarianas<sup>97</sup> e pressão arterial<sup>98</sup>. Adicionalmente, estudos ecológicos têm relatado taxas maiores de doença arterial coronariana e hipertensão com aumento da distância da linha do equador, um fenômeno que tem sido atribuído a uma maior prevalência de deficiência de vitamina D em regiões com menos exposição solar<sup>99,100</sup>. Adultos com deficiência da vitamina D têm 50% maior risco de desenvolver infarto do miocárdio<sup>101</sup> e pacientes que sofreram de infarto do miocárdio e tinham deficiência de vitamina D foram mais propensos à morte após o evento<sup>102</sup>. Deficiência de vitamina D também tem sido associada com insuficiência cardíaca<sup>103</sup>.

#### 2.6.7 Vitamina D e função cognitiva

Assim como na deficiência de vitamina D, o declínio da função cognitiva e demência também são comuns em pessoas idosas, embora suas causas permaneçam não esclarecidas. A

vitamina D pode ajudar a prevenir a neurodegeneração devido ao seu papel na expressão dos fatores neurotróficos e neurogêneses<sup>104</sup>.

A demência é uma condição comum caracterizada por perda da função cognitiva tais como memória e dificuldade de solucionar problemas que não seriam esperados para a idade em que se encontra a pessoa. Também requer declínio da função cognitiva com interferência no trabalho, relacionamento com os outros e atividades sociais. Uma revisão sistemática verificou a associação da concentração da 25-OHD e função cognitiva de estudos publicados entre 1979 e 2008 em adultos idosos, sendo 45 a 65% mulheres. Dos 99 estudos selecionados, 5 estudos observacionais encontraram critério de seleção e foram incluídos no final da análise. Esta revisão concluiu que a associação entre vitamina D e função cognitiva não foi claramente estabelecida. A razão pode ter sido em parte devida aos tipos de testes cognitivos utilizados e da falta de poder dos métodos de pesquisas utilizados. Nesta revisão não foi encontrado nenhum estudo clínico randomizado de intervenção ou de estudos de coorte prospectivos<sup>105</sup>.

Um estudo prospectivo conduzido na Itália avaliou a relação entre a vitamina D e subsequente declínio da função cognitiva usando dados de uma grande amostra de pessoas idosas recrutadas do InCHIANTI study. Neste estudo Italiano, o declínio cognitivo foi avaliado por meio do Mini-Mental State Examination (MMSE), definido com 3 ou mais pontos e também foi usado o Trail-Making tests A and B. Os resultados mostraram que níveis baixos de vitamina D foram associados substancialmente com declínio da função cognitiva estudada durante um período de 6 anos<sup>106</sup>. As associações foram encontradas nos testes MMSE e no Trail-Making Test B, mas não no Trail-Making Test A. Outro representativo estudo de base populacional, examinando a associação da concentração da 25-OHD e disfunção cognitiva numa grande amostra de base populacional em pessoas idosas a partir do Health Survey for England 2000, mostrou que níveis da 25-OHD foram mais baixos na população com função cognitiva prejudicada<sup>107</sup>.

Outro estudo examinou a associação entre a 25-OHD e função cognitiva em homens Europeus de meia idade e idosos. Adicionais avaliações incluíram medidas de atividade física, humor e depressão. Os dados deste estudo após ajuste para fatores de confusão mostraram uma associação de concentrações da 25-OHD abaixo de 14 ng/ml e menor performance cognitiva quando utilizado o teste Digit Symbol Substitution Test (DSST)<sup>108</sup>.

Dados de uma coorte de 1604 homens recrutados do Osteoporotic Fractures in Men Study foram seguidos por um período de 4,6 anos para avaliar alteração da função cognitiva. Depois disso, um modelo de ajuste para idade, estação do ano e local mostrou uma tendência para uma associação independente entre os níveis menores da 25-OHD e risco de declínio da

função cognitiva quando utilizado o Modified Mini-Mental State Examination (3MS). Entretanto, não houve associação de declínio cognitivo quando utilizado o Making Test Part B (Trails B)<sup>109</sup>.

Um terceiro estudo, de corte transversal em adultos com mais de 60 anos em 30 afro-americanos e 30 Europeus Americanos<sup>110</sup>, avaliou níveis da 25-OHD, densidade mineral óssea (DMO), atividade física e função cognitiva. A conclusão deste estudo foi de que a deficiência da 25-OHD nos afro-americanos foi associada com a piora da função cognitiva e menor DMO no quadril. Outro estudo em mulheres idosas avaliou a associação de níveis baixos da 25-OHD e declínio da função cognitiva. Os sujeitos foram 725 mulheres com idade igual ou maior que 75 anos a partir da coorte Epidémiologie de l'Ostéoporose (EPIDOS) divididas em 2 grupos, de acordo com as concentrações séricas da 25-OHD (deficiência <10 ng/ml e não deficiência >10 ng/mL). Idade, índice de massa corpórea, hipertensão arterial, depressão, atividade física, nível educacional, drogas psiquiátricas e níveis séricos de cálcio e PTH foram usados como potenciais fatores de confusão. A conclusão deste estudo foi a de que a deficiência da 25-OHD estava associada com a piora da função cognitiva<sup>111</sup>.

#### 2.6.8 Vitamina D e queda

Um importante fator de risco de queda é a fraqueza muscular, a qual é uma característica proeminente da deficiência de vitamina D, que se apresenta como fraqueza e dor muscular. A vitamina D liga-se ao seu receptor nuclear no músculo e pode levar à síntese proteica. Numa meta-análise de oito estudos randomizados<sup>112</sup>, duplo cego, em pacientes idosos, a suplementação de vitamina D reduziu o risco de queda. A redução de queda dependeu da dose de vitamina D. Dose diária menor que 700 UI de vitamina D não preveniu o risco de queda.

### **3 PERGUNTAS CONDUTORAS E HIPÓTESES**

- a) P- Existe uma associação entre a deficiência de vitamina D e o controle metabólico e as complicações crônicas do diabetes mellitus em mulheres na pós-menopausa portadoras de diabetes mellitus tipo 2?
- b) H- Existe uma associação entre a deficiência de vitamina D e o controle metabólico e as complicações crônicas do diabetes mellitus em mulheres na pós-menopausa portadoras de diabetes mellitus tipo 2.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Verificar a associação da deficiência de vitamina D em relação ao controle metabólico e complicações crônicas do diabetes mellitus em mulheres na pós-menopausa portadoras de diabetes mellitus tipo 2.

### **4.2 Objetivos específicos**

- a) Verificar a distribuição das concentrações séricas da 25-OHD em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- b) Verificar a frequência da deficiência de vitamina D por faixa etária, renda familiar e grau de instrução em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- c) Verificar a associação entre os níveis da 25-OHD e o índice solar e os fototipos de pele em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- d) Verificar a associação entre a deficiência de vitamina D e os parâmetros laboratoriais relacionados ao diabetes, tais como hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides, proteinúria, creatinina, taxa de filtração glomerular em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- e) Verificar a associação da entre deficiência de vitamina D e a atividade física, bem como os parâmetros clínicos relacionados ao diabetes tais como pressão arterial, índice de massa corpórea e circunferência abdominal em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- f) Verificar a associação entre a deficiência de vitamina D e as complicações microvasculares do diabetes mellitus tais como nefropatia, neuropatia e retinopatia em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- g) Verificar a associação entre a deficiência de vitamina D e as complicações macrovasculares do diabetes mellitus, tais como doença coronariana, amputação dos membros inferiores e acidente vascular cerebral, em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;

- h) Verificar a associação entre o consumo de cálcio diário na dieta e a doença coronariana em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa.

## **5 SUJEITOS E MÉTODOS**

### **5.1 Tipo de estudo, local e população**

Foi realizado um estudo epidemiológico de tipo transversal para verificar a associação da deficiência de vitamina D com os fatores clínicos e metabólicos e as complicações crônicas do diabetes mellitus tipo 2 em mulheres na pós-menopausa.

A população-alvo foram mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa atendidas na clínica ambulatorial da Unidade de Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, Recife, Pernambuco, serviço de referência da rede pública do Sistema Único de Saúde no atendimento de diabéticos.

### **5.2 Cálculo da amostra**

O cálculo do tamanho da amostra realizado visa mostrar uma diferença de 0,5% de HbA1c entre o grupo com deficiência em vitamina D em relação ao grupo com vitamina D normal, aceitando um erro alfa de 5% e um erro beta de 20%. Sendo o desvio-padrão da hemoglobina glicada em torno de 1,3% na maioria dos estudos publicados, o tamanho da amostra calculada foi de 284 pacientes.

### **5.3 Critérios de inclusão**

Ser mulher na pós-menopausa e portadora de diabetes mellitus tipo 2. O diabetes mellitus tipo 2 foi definido pelos critérios da American Diabetes Association<sup>113</sup>, que são: glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl em duas ocasiões, um teste oral de tolerância à glicose  $\geq 200$  mg/dl ou níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) igual ou acima de 6,5 % ou também pelo relato da paciente de ser portadora de diabetes mellitus e aquelas que já vinham sendo acompanhadas no serviço.

### **5.4 Critérios de exclusão**

- 1) Relato de uso crônico de glicocorticoides;
- 2) Malignidade nos últimos cinco anos, com exceção de carcinoma de base celular;
- 3) Síndrome de má-absorção;

- 4) Pacientes submetidas a cirurgia bariátrica;
- 5) Uso de anticonvulsivante;
- 6) Doença hepática e renal grave;
- 7) Pacientes em uso de vitamina D.

## **5.5 Procedimentos e técnicas**

Identificação dos pacientes na pós-menopausa com diabetes tipo 2. Aquelas que desejaram participar do estudo receberam informações do objetivo do estudo e instruções da coleta dos exames de sangue, exame clínico e encaminhadas para avaliação oftalmológica e, concordando, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

Dados adicionais foram obtidos através de uma entrevista, aplicando-se um questionário (Apêndice B) para identificar: o tempo de exposição solar, fototipo de pele, renda familiar, ingestão diária de cálcio e suplemento de vitamina D, presença de comorbidades, uso de medicações, atividade física, uso de álcool e tabagismo. Seguindo-se à aplicação do questionário, feito por uma enfermeira com mestrado, foi realizado o exame clínico pelo próprio investigador, para aferir pressão arterial, avaliação de neuropatia periférica, lesão do pé diabético, medida da circunferência abdominal, peso corpóreo e altura. Em seguida, as pacientes foram encaminhadas para um exame oftalmológico.

As dosagens séricas de glicemia, triglicerídeos, creatinina, hemoglobina glicosilada, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e cálcio foram realizadas pelo método de *auto-analyser* e o paratormônio (PTH) foi avaliado pelo método automatizado eletroquimioluminescência (Elecsys), da Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Alemanha). A metodologia empregada para dosagem de 25OHD foi o imunoenensaio competitivo eletroquimioluminescência (Diasorin-Liaison), com coeficiente de variação interensaio de 8-15% e intraensaio de 8 a 13%. O limite mínimo de detecção é 2ng/ml. Todos os exames laboratoriais foram realizados no laboratório do Hospital Agamenon Magalhães, enquanto o exame oftalmológico foi realizado na Fundação do Hospital de Olhos Santa Luzia por um especialista em retina, sempre pelo mesmo profissional. Todos os procedimentos foram realizados após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Agamenom Magalhães / SUS / Secretaria do estado de PE.



## 5.6 Variáveis

### 5.6.1 Vitamina D

Foi determinada pelos níveis séricos da 25-OHD, e os pacientes foram agrupados de acordo com os níveis séricos da 25-OHD < 20 ng/ml e  $\geq$  20 ng/ml. A partir destes valores, foi feita uma associação com as diversas variáveis do estudo. Escolhemos esses pontos de corte baseados nos critérios dos níveis ideais da 25-OHD em relação aos efeitos no metabolismo ósseo, já que não existem dados na literatura sobre qual o nível ideal da 25-OHD para prevenção das doenças extraesqueléticas. Embora a Sociedade Americana de Endocrinologia, segundo sua diretriz sobre vitamina D publicado em 2011<sup>114</sup>, considere como níveis ótimos da 25-OHD, valor igual ou acima de 30 ng/ml e que o paratormônio atingiria um *plateau* entre 30 e 40 ng/ml, o Instituto de Medicina Americano (IOM)<sup>115</sup> refuta esses valores como sendo os níveis mínimos desejados. O Comitê do IOM faz referências de vários estudos da literatura arguindo contra este *plateau* e que este poderia ser entre 20 e 30ng/ml, evitando, desta forma, um aumento da remodelação óssea e perda de massa óssea, e que praticamente todas as pessoas, 97,5% da população geral, têm saúde óssea com níveis da 25-OHD a partir de 20 ng/ml.

### 5.6.2 Outras variáveis

a) Cálcio sérico corrigido: foi definido através da fórmula:

$$\text{cálcio total} + (4 - \text{albumina}) \times 0,8$$

b) Tabagismo: classificado como fumante atual ou não fumante;

c) Renda familiar: foi definida de acordo com a renda familiar em número de salários mínimos mensais: 1 a < 5 salários mínimos, 5 a 10 salários e > 10 salários;

d) Consumo de álcool: foi definido pelo relato da paciente acerca da frequência de consumo no último ano. Foi categorizado em: nunca, < 1 dia/semana, 1 a 4 dias/semana,  $\geq$  5 dias/semana;

e) Idade: foi considerada variável contínua, medida em anos completos, obtida através de registro hospitalar ou em documentos oficiais;

f) Ingestão de cálcio: foi avaliada através de questionário sobre o consumo diário de laticínios, tendo sido considerada baixa ingestão de cálcio uma dieta com < 600 mg, ingestão média entre 600 e 1000 mg e alta quando > 1000 mg;

- g) Índice solar: definido pelo número de horas por semana de exposição solar multiplicada pela área da superfície corpórea total exposta (“regra dos 9”)<sup>116</sup>. Não foram consideradas as variações sazonais já que nesta região existe sol o ano inteiro;
- h) Fototipos de pele: foi estratificado de acordo com a classificação de Fitzpatrick<sup>117</sup>, que estima a tolerância da pele à luz ultravioleta com base em entrevista pessoal, explorando o histórico de queimaduras solares e capacidade de bronzeamento, classificando os tipos de pele em:
- tipo I: pele muito clara, sempre queima, nunca bronzeia;
  - tipo II: pele clara, sempre queima e algumas vezes bronzeia;
  - tipo III: Pele menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia;
  - tipo IV: Pele morena clara, raramente queima e sempre bronzeia;
  - tipo V: Pele morena escura, nunca queima e sempre bronzeia;
  - tipo VI: pele negra, nunca queima e sempre bronzeia.
- i) Menopausa: definido como mulheres que foram submetidas à remoção dos dois ovários ou por amenorreia natural de pelo menos 12 meses de duração. Nas mulheres sem útero, foi definida como dosagem de FSH plasmático maior que 30 U/L;
- j) Atividade física: as pacientes foram questionadas quanto à realização de atividade física na última semana. Esta variável foi categorizada em sedentárias e ativas. Sedentárias: não têm nenhuma atividade física. Ativa leve: caminhadas, pedaladas ou danças  $\geq 3$  horas/semana; Ativa moderada: correr, fazer ginástica, praticar esportes  $\geq 3$  horas; Ativa intensa: treinamento para competição<sup>118</sup>;
- k) Pressão arterial: foi definida pela aferição do método auscultatório baseado nos critérios do VII Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure e foi categorizada, pelas recomendações do VII Joint; foi considerada hipertensão arterial níveis sistólicos  $\geq 140$ mmHg e/ou  $\geq$  diastólicos 90 mmHg ou fazer uso de medicação anti-hipertensiva<sup>119</sup>;
- l) Índice de massa corpórea (IMC): foi definido pela divisão entre o peso corporal em quilogramas e o quadrado da altura em metros<sup>120</sup>. A categorização em relação ao IMC foi baseada na classificação da Organização Mundial de Saúde:
- normal: 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>;
  - excesso ponderal: 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>;
  - obesidade:  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
  - obesidade mórbida:  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>;

- m) Circunferência abdominal: foi definida com base nos critérios da Federação Internacional de Diabetes<sup>121</sup> e do Third Report of the National Cholesterol Education Program<sup>122</sup>, através da medida da circunferência abdominal > 80 cm e > 88 cm respectivamente, utilizando-se uma fita métrica a nível da cicatriz umbilical. A circunferência abdominal foi categorizada em presente ou ausente;
- n) Níveis séricos de lípidos: colesterol total e frações, triglicérides - foram baseados nas metas para controle dos lípidos do Third Report of the National Cholesterol Education Program<sup>122</sup>. Colesterol HDL  $\geq$  50 mg/dl (mulher), Colesterol LDL < 100 mg/dl, triglicérides < 150 mg/dl, colesterol total < 240 mg/ml. Foram categorizados como meta desejada em: sim ou não;
- o) Glicemia de jejum: foi avaliada pelas metas do controle glicêmico para os diabéticos definidas pela Sociedade Americana de Diabetes<sup>113</sup>, tendo como meta uma glicemia entre 70 a 130mg/dl. Foi categorizada em adequada ou inadequada;
- p) Hemoglobina glicosilada: foi avaliada pelas metas do controle glicêmico para os diabéticos definidas pela Sociedade Americana de Diabetes<sup>113</sup>, tendo como meta uma HbA<sub>1c</sub> < 7% . Foi categorizada como HbA<sub>1c</sub> adequada ou inadequada;
- q) Neuropatia diabética periférica: foi avaliada pelo exame clínico, avaliando-se as sensibilidades superficial e profunda, os reflexos profundos, além da força e trofismo musculares.
- Sensibilidade superficial: foram pesquisadas as sensibilidades térmica, dolorosa e tátil grosseira. A sensibilidade térmica foi avaliada com o cabo do diapasão, a dolorosa foi avaliada por um palito de dente e a tátil com chumaço de algodão. Estes instrumentos foram aplicados nos membros inferiores e foram testadas comparativamente as porções distais e proximais;
  - Sensibilidade profunda: foram avaliadas a sensibilidade vibratória e a sensação protetora de pressão plantar. A sensibilidade vibratória foi pesquisada por diapasão de 128Hz sobre o maléolo interno. A sensação protetora de pressão plantar foi avaliada com a aplicação de monofilamento de 10g na região plantar do primeiro, terceiro e quinto pododáctilos e do primeiro, terceiro e quinto metatarsos, por menos de dois segundos;
  - Reflexos profundos: foram avaliados pela pesquisa da presença do reflexo aquileu bilateralmente. Foram avaliados por meio de martelo neurológico;
  - Força e trofismo muscular: a força muscular foi avaliada na musculatura dos pés, mãos e musculatura proximal dos membros inferiores. O trofismo muscular foi

avaliado quanto à presença de atrofia muscular nos pequenos músculos dos pés, das mãos e musculatura proximal dos membros inferiores. A neuropatia foi categorizada em presente ou ausente.

- r) Retinopatia diabética: foi definida pelo resultado do exame oftalmológico (fundoscopia) por um oftalmologista especialista em retina. A retinopatia foi categorizada em presente (proliferativa e não proliferativa) ou ausente;
- s) Amputação de membros inferiores: foi definida pela presença ao exame clínico. Foi categorizada em presente ou ausente;
- t) Nefropatia clínica: foi definida pela presença de proteína no sumário de urina de jejum. Foi categorizada em nefropatia presente ou ausente;
- u) Doença arterial coronariana: foi determinada por relato da paciente ou de dados obtidos através do prontuário. Foi categorizada em presente ou ausente;
- v) Acidente vascular cerebral: foi determinado por relato da paciente ou de dados obtidos através do prontuário. Foi categorizada em presente ou ausente.

## **5.7 Análise estatística**

Os resultados foram analisados através de média, desvio padrão e percentagens. Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas, foi utilizado o teste estatístico Qui-quadrado ou Exato de Fisher e para verificar diferenças entre categorias em relação às variáveis numéricas foi utilizado t-Student (na comparação de duas categorias) e F (ANOVA) com testes de Tukey (na comparação de três ou mais categorias). A associação entre a complicação retinopatia e 25-OHD e os possíveis fatores de confundimento foi analisada através de regressão de Poisson uni e multivariada. No ajuste da regressão múltipla de Poisson, foram incluídas as variáveis com associação significativa ao nível de 20% ( $p < 0,20$ ) com retinopatia nas regressões de Poisson univariadas.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5,0%. Todas as análises foram realizadas com uso dos *softwares* estatísticos: SPSS na versão 17 e STAT na versão 11.

## **5.8 Comitê de ética em pesquisa**

O projeto contempla as normas internacionais das boas práticas clínicas, assim como as normas brasileiras que regem as pesquisas com seres humanos (Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde).

Todos os procedimentos foram realizados após a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães / SUS / Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco.

## 6 RESULTADOS

Em consonância com os objetivos, a seguir estão apresentados os resultados da pesquisa com 284 mulheres na pós-menopausa portadoras de diabetes mellitus tipo 2. Estas foram atendidas na clínica ambulatorial da Unidade de Endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, Recife, Pernambuco, serviço público de referência do Sistema Único de Saúde no atendimento de diabéticos. A amostra é composta por pacientes com idade de 44 a 93 anos. Estas foram agrupadas de acordo com os níveis séricos da 25-OHD  $< 20$  ng/ml e  $\geq 20$  ng/ml. A partir daí, foi feita uma associação com as diversas variáveis do estudo. Foram considerados como deficiência de vitamina D níveis séricos da 25-OHD abaixo de 20 ng/ml.

### 6.1 Características gerais da amostra do estudo

A tabela 1 mostra as principais características da amostra do estudo. A média de idade foi de  $63,63 \pm 7,92$  anos, tempo de menopausa  $16,90 \pm 9,14$  anos, tempo de diabetes mellitus  $10,21 \pm 8,08$  anos, média da 25-OHD  $25,60 \pm 8,5$  ng/ml e do índice de massa corpórea ( $29,43 \pm 5,87$  Kg/m<sup>2</sup>). A maioria das pacientes encontrava-se na faixa etária entre 60 a 69 anos (47,9%) e com renda mensal abaixo de 5 salários mínimos. Quanto ao grau de instrução, 57% tinham terminado o primeiro grau e nenhuma concluiu o nível superior. Mais da metade das pacientes eram hipertensas (55,3%), 61,3% tinham fototipo de pele escura e somente 23,2% e 34,5% tinham peso normal e prática de atividade física, respectivamente. O percentual de pacientes fumantes e que consumiam bebidas alcoólicas foi bastante baixo.

**Tabela 1 – Características gerais da amostra do estudo (n = 284 mulheres).**

Variável	n (%)	Média $\pm$ DP <sup>(1)</sup>
• Idade (anos)	-	63,63 $\pm$ 7,92
• Faixa etária (anos)		
44 a 59	83 (29,2)	-
60 a 69	136 (47,9)	-
70 a 93	65 (22,9)	-
• Tempo de diabéticos (anos)	-	10,21 $\pm$ 8,08
• Tempo de diabéticos (anos)		
Até	107 (37,7)	-
6 a 10	74 (26,0)	-
Mais de 10	103 (36,3)	-

Tabela 1 – Características gerais da amostra do estudo (n = 284 mulheres).

(conclusão)

Variável	n (%)	Média ± DP <sup>(1)</sup>
• Tempo de menopausa (anos)	-	10,21 ± 8,08
• Renda (em salários mínimos mensais)		
1 a menos de 5	265 (93,3)	-
5 a 10	19 (6,7)	-
• Grau de instrução		
Analfabeto	54 (19,0)	-
1º grau	162 (57,0)	-
2º grau	68 (23,9)	-
• Fototipo da pele <sup>(2)</sup>		
I a III	166 (58,5)	-
IV a VI	118 (41,5)	-
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-	29,43 ± 5,87
• Prática de atividade física	98 (34,5)	-
• Fumante atual	6 (2,1)	-
• Consumo de álcool	8 (2,8)	-
• Hipertensão arterial	157 (55,3)	-
• Tipo de tratamento anti-hiperglicemiante		
Uso de insulina	110 (38,7)	-
Usos de hipoglicemiante oral	174 (61,3)	-
• 25 OHD (ng/ml)	-	25,60 ± 8,51
• 25 OHD < 20 (ng/ml)	70 (24,6)	-

Fonte: O autor

Nota: (1) DP: desvio padrão

(2) I a III: pele clara

IV a VI: pele escura

Variáveis contínuas são expressas em média ± DP; variáveis categóricas são expressas em n (%).

## 6.2 Distribuição dos níveis séricos da 25-OHD de acordo com os diferentes pontos de corte

O percentual de pacientes com níveis da 25-OHD, quando utilizados os pontos de corte < 20 ng/ml, < 25 ng/ml, < 30 ng/ml e ≥ de 30 ng/ml, foi de 24,6%, 53,2%, 74,3% e 25,7% respectivamente (Tabela 2).

**Tabela 2 – Distribuição da 25-OHD de acordo com diferentes pontos de corte.**

25-OHD	n (%)
< 20 ng/ml	70 (24,6%)
< 25 ng/ml	151 (53,2)
20 a 30 ng/ml	143 (50,4)
< 30 ng/ml	211 (74,3)
≥ 30 ng/ml	73 (25,7)

Fonte: O autor

### 6.3 Frequência de deficiência de vitamina D por faixa etária, renda familiar e grau de instrução

A tabela 3 mostra que não houve diferença de prevalência de deficiência de vitamina D (25-OHD < 20 ng/ml) entre as diversas faixas etárias analisadas ( $p=0,911$ ). Em relação à renda familiar, a frequência de deficiência de vitamina D foi maior naquelas com faixa de salários mínimos mensais entre 5 a 10 que naquelas com 1 a < 5 salários. Entretanto, o número de pacientes na faixa salarial entre 5 a 10 foi de apenas 8 enquanto que naquelas com 1 a < 5 salários foi de 62 e a diferença não foi significativa ( $p=0,094$ ). Também não foi verificada diferença significativa da deficiência de vitamina D entre os diversos graus de instruções analisados ( $p=0,708$ ).

**Tabela 3 – Frequência da deficiência da vitamina D de acordo com: faixa etária, renda mensal e grau de instrução.**

Variável	25-OHD		TOTAL	Valor de p	RP (IC à 95%)
	< 20 ng/ml (n = 70)	≥ 20 ng/ml (n = 214)			
	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>• Faixa etária (anos)</b>					
44 a 59	20 (24,1)	63 (75,9)	83 (100,0)	0,911	1,04 (0,58 a 1,88)
60 a 69	35 (25,7)	101 (74,3)	136 (100,0)		1,12 (0,66 a 1,89)
70 a 93	15 (23,1)	50 (76,9)	65 (100,0)		1,00
<b>• Renda (em salários mínimos)</b>					
1 a < 5	62 (23,4)	203 (76,6)	265 (100,0)	0,094 <sup>(1)</sup>	1,00
5 a 10	8 (42,1)	11 (57,9)	19 (100,0)		1,80 (1,02 a 3,18)
<b>• Grau de instrução</b>					
Analfabeto	15 (27,8)	39 (72,2)	54 (100,0)	0,708	1,07 (0,48 a 2,39)
1º grau	37 (22,8)	125 (77,2)	162 (100,0)		0,86 (0,53 a 1,40)
2º grau	18 (26,5)	50 (73,5)	68 (100,0)		1,00

Fonte: O autor

Nota: (1): Através do teste Exato de Fisher.



#### 6.4 Associação entre as concentrações séricas da 25-OHD e o índice solar e os fototipos de pele

Como era de se esperar, a média do índice solar foi maior nas pacientes com níveis da 25-OHD  $\geq 20$  ng/ml ( $7,14 \pm 4,89$ ) que naquelas com níveis séricos da 25-OHD  $< 20$  ng/ml ( $5,61 \pm 4,43$ ), diferença esta que se revela significativa ( $p=0,021$ ). Em relação ao tipo de pele, o percentual de pacientes com deficiência de vitamina D foi de 24,1% naquelas com tipo de pele clara (I, II, III) e de 25,4% naquelas com tipo de pele escura (IV, V, VI), diferença esta que não se revela significativa ( $p=0,798$ ) (Tabela 4). Em relação à associação do índice solar com os fototipos de pele clara (I, II, III) e escura (IV, V, VI), a média DP do índice solar para quem tem pele clara foi de  $6,75 \pm 4,62$  e a para quem tem pele escura  $6,80 \pm 4,62$ , diferença esta que não se revela significativa ( $p=0,938$ ).

**Tabela 4 – Associação da 25-OHD de acordo com os fototipos de pele e índice solar.**

Variável	25-OHD		Total	Valor de p	RP (IC a 95%)
	$< 20$ ng/ml (n = 70)	$\geq 20$ ng/ml (n = 214)			
<b>•Fototipos de pele<sup>(1)</sup></b>					
IV a VI	30 (25,4)	88 (74,6)	118 (100,0)	0,798	1,06 (0,70 a 1,59)
I a III	40 (24,1)	126 (75,9)	166 (100,0)		1,00
<b>•Índice solar</b>	$5,61 \pm 4,43$	$7,14 \pm 4,89$	$6,77 \pm 4,82$	0,021*	

Fonte: O autor

Nota: (\*)  $p < 0,05$ ;

(1): I a III: pele clara; V a VI: pele escura.

Variáveis contínuas são expressas em média  $\pm$  DP; variáveis categóricas são expressas em n (%).

#### 6.5 Características das pacientes do estudo de acordo com as concentrações séricas da 25-OHD

A Tabela 5 mostra a relação das variáveis demográficas e clínicas das pacientes do estudo, comparando com as concentrações séricas da 25-OHD:  $< 20$  ng/ml e  $\geq 20$  ng/ml. Não foi verificada nenhuma associação entre as variáveis analisadas e as concentrações da 25-OHD na comparação dos valores  $< 20$  ng/ml e  $\geq 20$  ng/ml.

Tabela 5 – Associação das variáveis demográficas e clínicas da amostra de diabéticas de acordo com os valores da 25-OHD: &lt; 20 ng/ml e ≥ 20 ng/ml.

Variável	25-OHD		Amostra total	Valor de p
	< 20 ng/ml (n = 70)	≥ 20 ng/ml (n = 214)		
• Idade (anos)	63,46 ± 8,40	63,67 ± 7,78	63,63 ± 7,92	0,844
• Tempo de diabetes (em anos)	10,71 ± 8,45	10,05 ± 7,96	10,21 ± 8,08	0,549
• Tempo menopausa (em anos)	16,00 ± 8,95	17,19 ± 9,21	16,90 ± 9,14	0,349
• IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,42 ± 5,48	29,11 ± 5,96	29,43 ± 5,87	0,105
• IMC (Kg/m <sup>2</sup> )				
Normal	11 (15,7)	55 (25,7)	66 (23,2)	0,222
Sobrepeso	26 (37,1)	73 (34,1)	99 (34,9)	
Obeso	33 (47,1)	86 (40,2)	119 (41,9)	
• Circunferência abdominal (cm)	100,01 ± 12,05	97,38 ± 11,36	98,03 ± 11,57	0,098
• Circunferência abdominal > 80 (cm)	65 (92,9)	199 (93,0)	264 (93,0)	1,000 <sup>(1)</sup>
• Circunferência abdominal > 88 (cm)	59 (84,3)	167 (78,0)	226 (79,6)	0,260
• PAS <sup>(2)</sup> (mmHg)	138,64 ± 19,80	141,82 ± 21,81	141,04 ± 21,34	0,280
• PAD <sup>(3)</sup> (mmHg)	84,79 ± 10,34	85,30 ± 11,72	85,18 ± 11,38	0,742
• Hipertensão arterial	38 (54,3)	119 (55,6)	157 (55,3)	0,847
• Prática de atividade física	23 (32,9)	75 (35,0)	98 (34,5)	0,738

Fonte: O autor

Nota: (\*): p < 0,05

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): PAS: pressão arterial sistólica

(3): PAD: pressão arterial diastólica

Variáveis contínuas são expressas em média ± DP; variáveis categóricas são expressas em n (%)

A Tabela 6 mostra a relação dos parâmetros laboratoriais relacionados com o diabetes, comparando com os valores da 25-OHD < 20 ng/ml e > 20 ng/ml. Verifica-se que as percentagens dos sujeitos com triglicerídeos altos, foram mais elevadas nas pacientes com níveis séricos da 25-OHD < 20 ng/ml (60%) que naqueles com níveis da 25-OHD ≥ 20 ng/ml (45,8%), (p=0,039). Não foi verificada diferença significativa em relação às outras variáveis analisadas, como pressão arterial, circunferência abdominal, índice de massa corpórea, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, hemoglobina glicada, IMC, taxa de filtração glomerular, creatinina e proteinúria.

Tabela 6 – Relação dos parâmetros laboratoriais da amostra de diabéticas de acordo com os valores da 25-OHD &lt; 20 ng/ml e ≥ 20 ng/ml.

Variável	25-OHD		Amostra total	Valor de p
	< 20 ng/ml (n = 70)	≥ 20 ng/ml (n = 214)		
• Creatinina (mg/dl)	0,76 ± 0,26	0,81 ± 0,52	0,80 ± 0,47	0,372
• Colesterol total (mg/dl)	200,03 ± 44,13	197,25 ± 50,66	197,94 ± 49,07	0,682
• HDL (mg/dl)	49,88 ± 13,86	50,62 ± 13,83	50,44 ± 13,82	0,699
• LDL (mg/dl)	111,03 ± 38,77	114,21 ± 44,02	113,43 ± 42,75	0,592
• Triglicerídeos (mg/dl)	179,89 ± 91,56	159,91 ± 78,65	164,83 ± 82,31	0,078
• Glicemia de jejum (mg/dl)	147,40 ± 62,22	152,61 ± 69,33	151,33 ± 67,58	0,576
• HbA1c (mg/dl)	8,13 ± 1,93	8,12 ± 1,97	8,13 ± 1,96	0,970
• Colesterol total > 240 (mg/dl)	13 (18,6)	37 (17,3)	50 (17,6)	0,807
• Triglicerídeos > 150 (mg/dl)	42 (60,0)	98 (45,8)	140 (49,3)	0,039*
• HDL ≤ 50 (mg/dl)	45 (64,3)	122 (57,0)	167 (58,8)	0,283
• LDL > 100 (mg/dl)	40 (57,1)	117 (54,7)	157 (55,3)	0,718
• HbA1c ≥ 7 (%)	48 (68,6)	145 (67,8)	193 (68,0)	0,899
• Proteinúria	11 (15,7)	32 (15,0)	43 (15,1)	0,877
• Creatinina > 1,0 (mg/dl)	6 (8,6)	21 (9,8)	27 (9,5)	0,759
• TFG < 60 (ml/min por 1,73m <sup>2</sup> ) <sup>(1)</sup>	10 (14,3)	29 (13,6)	39 (13,7)	0,877

Fonte: O autor

Nota: (\*): p < 0,05.

Variáveis contínuas são expressas em média ± DP; variáveis categóricas são expressas em n (%).

(1): TGF: Taxa de filtração glomerular determinada pela MDRD.

## 6.6 Concentrações séricas da 25-OHD e complicações micro e macrovasculares do diabetes mellitus

A Tabela 7 mostra a média e o desvio padrão da 25-OHD de acordo com as complicações micro e macrovasculares do diabetes mellitus e o número de complicações. Os resultados mostram que só foi verificada diferença significativa entre a média da 25-OHD e retinopatia diabética. A média da 25-OHD nas pacientes com retinopatia diabética foi 23,29 ± 8,06, enquanto sem retinopatia foi de 26,66 ± 8,51, tendo sido encontrado diferença significativa (p=0,002). A média da 25-OHD nos pacientes com retinopatia diabética proliferativa foi de 24,22 ± 8,81 e naqueles com retinopatia diabética não proliferativa foi de

22,33 ± 7,19 (p=0,271). Não foi verificada diferença significativa da 25-OHD com as outras complicações. Também não foi encontrada diferença significativa entre a média da 25-OHD e o número de complicações do diabetes mellitus (p=0,219).

**Tabela 7 – Média e desvio padrão da 25-OHD de acordo com as complicações micro e macrovasculares do diabetes das pacientes do estudo.**

Variável	25-OHD (ng/ml) Média ± DP	Valor de p
<b>• Retinopatia</b>		
Sim	23,29 ± 8,06	0,002*
Não	26,66 ± 8,51	
<b>• Tipo de retinopatia</b>		
Ausência	26,66 ± 8,51 <sup>(A)</sup>	0,004*
Proliferativa	24,22 ± 8,81 <sup>(AB)</sup>	
Não proliferativa	22,33 ± 7,19 <sup>(B)</sup>	
<b>• Nefropatia</b>		
Sim	25,25 ± 9,39	0,769
Não	25,67 ± 8,36	
<b>• Neuropatia</b>		
Sim	27,24 ± 7,91	0,926
Não	25,26 ± 8,60	
<b>• Doença coronariana</b>		
Sim	27,24 ± 7,91	0,140
Não	25,26 ± 8,60	
<b>• AVC</b>		
Sim	24,72 ± 8,16	0,739
Não	25,64 ± 8,53	
<b>• Amputação</b>		
Sim	20,83 ± 8,42	0,071
Não	25,78 ± 8,47	
<b>• Número de complicações</b>		
Nenhuma	25,86 ± 8,09	0,219
Uma	26,70 ± 9,24	
Duas	23,80 ± 8,02	
3 a 5	25,45 ± 8,28	

**Fonte:** O autor

**Nota:** (\*): p < 0,05.

Obs.: Se todas as letras entre parênteses são distintas, comprova-se diferença significativa entre as categorias correspondentes pelas comparações pareadas de Tukey.

A tabela 8 mostra a frequência das complicações micro e macrovasculares do diabetes das 284 pacientes do estudo e em comparação com os valores da 25-OHD (< 20 ng/ml e ≥ 20 ng/ml).

A frequência das complicações micro e macrovasculares das 284 pacientes estudadas foram: retinopatia diabética 31,3% (89 pacientes), sendo que retinopatia não proliferativa

15,8% e retinopatia proliferativa 15,5%, neuropatia periférica 50% (142 pacientes); nefropatia 15,1% (43 pacientes); e em relação às frequências das complicações macrovasculares foram: doença coronariana 17,3% (49 pacientes); amputação 3,5% (10 pacientes) e de acidente vascular cerebral 3,5% (10 pacientes).

A frequência de pacientes com retinopatia, quando comparada com os valores da 25-OHD  $< 20$  ng/ml e  $\geq 20$  ng/ml, foi maior naquelas com valores de 25-OHD mais baixos (44,3%) que naquelas com valores  $\geq 20$  ng/ml (27,1%), ( $p=0,007$ ).

Verifica-se que não há associação das outras complicações micro e macrovasculares quando comparada com os níveis séricos da 25-OHD  $< 20$  ng/ml e  $\geq 20$  ng/ml.

Não foi feita associação de AVC e amputação com as concentrações séricas da 25-OHD  $< 20$  ng/ml e  $\geq 20$  ng/ml devido ao pequeno número de casos.

**Tabela 8 – Frequência das complicações micro e macrovascular do diabetes das pacientes do estudo de acordo com os valores da 25-OHD:  $< 20$  ng/ml e  $\geq 20$  ng/ml.**

Variável	25-OHD		Amostra total	Valor de p	RP (IC à 95%)
	$< 20$ ng/ml (n = 70)	$\geq 20$ ng/ml (n = 214)			
	n (%)	n (%)			
• Retinopatia	31 (44,3)	58 (27,1)	89 (31,3)	0,007*	1,63 (1,16 a 2,30)
• Neuropatia	35 (50,0)	107 (50,0)	142 (50,0)	1,000	1,00 (0,76 a 1,31)
• Nefropatia	11 (15,7)	32 (15,0)	43 (15,1)	0,877	1,05 (0,56 a 1,97)
• Doença coronariana	7 (10,0)	42 (19,6)	49 (17,3)	0,064	0,51 (0,24 a 1,08)
• AVC	3 (4,3)	7 (3,3)	10 (3,5)		
• Amputação	6 (8,6)	4 (1,9)	10 (3,5)		

Fonte: O autor

Nota: (\*):  $p < 0,05$ .

A tabela 9 mostra as características clínicas e laboratoriais das pacientes diabéticas de acordo com a presença ou ausência da retinopatia diabética.

A prevalência de deficiência de vitamina D foi mais elevada nas pacientes com retinopatia (34,8%) que nas pacientes sem retinopatia (20%), ( $p=0,007$ ). O percentual de pacientes com proteinúria, taxa de filtração glomerular  $< 60$  ml/min por  $1,73^2$ , uso de insulina, pele escura e com níveis de HbA1c  $> 7\%$  também foi maior nas pacientes com retinopatia diabética que naquelas sem retinopatia diabética.

Tabela 9 – Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência da retinopatia diabética.

Variáveis	Retinopatia		Amostra Total (n = 284)	Valor
	Sim (n = 89)	Não (n = 195)		
• Idade (anos)	62,91 ± 7,76	63,94 ± 7,99	63,63 ± 7,92	0,309
• Grau de instrução				
Analfabeto	16 (18,0)	38 (19,5)	54 (19,0)	0,720
1º grau	49 (55,0)	113 (57,9)	162 (57,0)	
2º grau	24 (27,0)	44 (22,6)	68 (23,9)	
• Renda (Salários mínimos mensais)				
1 a < 5	85 (95,5)	180 (92,3)	265 (93,3)	0,317
5 a 10	4 (4,5)	15 (7,7)	19 (6,7)	
• Fototipo de pele <sup>(1)</sup>				
IV, V, VI	47 (52,8)	71 (36,4)	118 (41,5)	0,009*
I, II e III	42 (47,2)	124 (63,6)	166 (58,5)	
• Tempo de diabetes (anos)				
Até 5	16 (18,0)	91 (46,7)	107 (37,7)	< 0,001*
6 a 10	24 (27,0)	50 (25,6)	74 (26,0)	
Mais de 10	49 (55,0)	54 (27,7)	103 (36,3)	
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,77 ± 6,05	29,74 ± 5,77	29,43 ± 5,87	0,200
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Peso normal	26 (29,2)	40 (20,5)	66 (23,2)	0,214
Sobrepeso	31 (34,8)	68 (34,9)	99 (34,9)	
Obeso	32 (36,0)	87 (44,6)	119 (41,9)	
• Circunferência abdominal (cm)	97,28 ± 12,24	98,37 ± 11,26	98,03 ± 11,57	0,460
• Prática de atividade física	28 (31,5)	70 (35,9)	98 (34,5)	0,466
• Hipertensão arterial	44 (49,4)	113 (57,9)	157 (55,3)	0,181
• 25-OHD	23,29 ± 8,06	26,66 ± 8,51	25,60 ± 8,51	0,002*
• 25-OHD < 20 (ng/ml)	31 (34,8)	39 (20,0)	70 (24,6)	0,007*
• Colesterol total > 240 (mg/ml)	21(23,6)	29 (14,9)	50 (17,6)	0,073
• Triglicerídeos > 150 (mg/dl)	51 (57,3)	89 (45,6)	140 (49,3)	0,068
• HbA1c > 7 (%)	73 (82,0)	120 (61,5)	193 (68,0)	0,001*
• Glicemia de jejum (mg/dl)	175,55 ± 79,92	140,27 ± 58,08	151,33 ± 67,58	0,001*
• TFG < 60 (ml/min por 1,73m <sup>2</sup> ) <sup>(2)</sup>	18 (20,2)	21 (10,8)	39 (13,7)	0,032*
• Proteinúria	21 (23,6)	22 (11,3)	43 (15,1)	0,007*
• PTH (pg/ml)	47,75 ± 34,66	45,18 ± 24,90	45,98 ± 28,28	0,477
• Uso de insulina	54 (60,7)	56 (28,7)	110 (38,7)	< 0,001*

Fonte: O autor

Nota: (\*): p < 0,05

Variáveis contínuas são expressas em média ± DP; variáveis categóricas são expressas em n (%)

(1): I a III: pele clara; IV a VI: pele escura

(2): TGF: Taxa de filtração glomerular determinada pela MDRD.

Após o ajuste de regressões de Poisson univariadas da retinopatia com: 25-OHD (< 20 ng/ml), faixa etária, sexo, renda, grau de escolaridade, atividade física, colesterol total, triglicerídeos, HAS, tempo de diabetes, cintura abdominal, hemoglobina glicada, proteinúria, TFG, tipo de tratamento e fototipo de pele, foram selecionadas as variáveis com p < 0,20 para o ajuste de um modelo de regressão de Poisson multivariada com as variáveis: 25-OHD (< 20

ng/ml), IMC, tempo de diabetes, colesterol total, triglicerídeos, hipertensão arterial, hemoglobina glicada, proteinúria, TFG, tipo de tratamento e fototipo de pele. As variáveis tabagismo e consumo de álcool, não foram consideradas para análise devido ao pequeno número de pacientes com os referidos hábitos.

A Tabela 10 mostra os resultados da regressão múltipla de Poisson para verificar a associação entre a 25-OHD e a retinopatia após ajuste dos possíveis fatores de confundimento.

Após o modelo de regressão ajustado através da regressão de Poisson, verifica-se que os níveis baixos da 25-OHD (< 20 ng/ml) e o tipo de pele escura (IV, V, VI) foram independentemente associados com a retinopatia diabética, bem como com a duração do diabetes mellitus e tratamento com insulina.

**Tabela 10 – Resultados das regressões de Poisson uni e multivariada para a retinopatia diabética.**  
(*continua*)

Variável	Univariada		Ajustada	
	RP e IC de 95.0%	Valor p	RP e IC de 95.0%	Valor p
• <b>Vitamina D</b>		0,005*		0,031*
≥ 20 (ng/ml)	1,00		1,00	
< 20 (ng/ml)	1,63 (1,16 a 2,30)		1,43 (1,03 a 1,97)	
• <b>Tempo de diabetes (anos)</b>		< 0,001*		0,010*
Até 5	1,00		1,00	
6 a 10	2,17 (1,24 a 3,80)		1,74 (1,00 a 3,04)	
Mais de 10	3,18 (1,94 a 5,22)		2,11 (1,29 a 3,44)	
• <b>Colesterol total</b>		0,059		0,130
≤ 240 (mg/dl)	1,00		1,00	
> 240 (mg/dl)	1,44 (0,98 a 2,12)		1,32 (0,92 a 1,88)	
• <b>Triglicerídeos</b>		0,071		0,456
≤ 150 (mg/dl)	1,00		1,00	
> 150 (mg/dl)	1,38 (0,97 a 1,96)		1,13 (0,82 a 1,56)	
• <b>Hipertensão arterial</b>		0,182		0,145
Sim	1,00		1,00	
Não	1,26 (0,90 a 1,78)		1,27 (1,92 a 1,74)	
• <b>HbA1c</b>		0,002*		0,104
≤ 7 (%)	1,00		1,00	
> 7 (%)	2,15 (1,33 a 3,48)		1,48 (0,92 a 2,37)	
• <b>Proteinúria</b>		0,003*		0,275
Não	1,00		1,00	
Sim	1,73 (1,20 a 2,50)		1,23 (0,85 a 1,78)	

**Tabela 10 – Resultados das regressões de Poisson uni e multivariada para a retinopatia diabética.**  
(conclusão)

Variável	Univariada		Ajustada	
	RP e IC de 95.0%	Valor p	RP e IC de 95.0%	Valor p
• <b>TFG</b> <sup>(1)</sup>		0,020*		0,059
≥ 60 (ml/min por 1,73m <sup>2</sup> )	1,00		1,00	
< 60 (ml/min por 1,73m <sup>2</sup> )	1,59 (1,08 a 2,36)		1,40 (0,99 a 1,97)	
• <b>Tipo de tratamento</b>		< 0,001*		0,011*
<b>Anti-hiperglicemiante</b>				
Uso de hipoglicemiante oral	1,00		1,00	
Uso de insulina	2,44 (1,72 a 3,47)		1,58 (1,11 a 2,26)	
• <b>Fototipo de pele</b> <sup>(2)</sup>		0,010*		0,032*
I, II, III	1,00		1,00	
IV, V, VI	1,57 (1,17 a 2,2)		1,42 (1,03 a 1,95)	

Fonte: O autor

Nota: (\*): p < 0,05.

(1): TGF: Taxa de filtração glomerular determinada pela MDRD.

(2): I a III: pele clara; IV a VI: pele escura.

A tabela 11 mostra as características das variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais das pacientes do estudo em relação à ocorrência de neuropatia. Verifica-se associação apenas com o uso de insulina.

**Tabela 11 – Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência de neuropatia diabética.**

(continua)

Variáveis	Neuropatia		Amostra Total (n = 284)	Valor de p
	Sim (n = 142)	Não (n = 142)		
• <b>Idade (anos)</b>	64,27 ± 7,88	62,96 ± 7,93	63,62 ± 7,92	0,164
• <b>Grau de instrução</b>				0,139
Analfabeto	30 (21,1)	24 (16,9)	54 (19,0)	
1º grau	85 (59,9)	77 (54,2)	162 (57,0)	
2º grau	27 (19,0)	41 (28,9)	68 (23,9)	
• <b>Renda (Salários mínimos mensais)</b>				0,096
1 a < 5	136 (95,8)	129 (90,8)	265 (93,3)	
5 a 10	6 (4,2)	13 (9,2)	19 (6,7)	
• <b>Fototipo de pele</b> <sup>(1)</sup>				0,470
IV, V, VI	62 (43,7)	56 (39,4)	118 (41,5)	
I, II e III	80 (56,3)	86 (60,6)	166 (58,5)	
• <b>Tempo de diabetes (anos)</b>				< 0,000
Até 5	33 (23,2)	74 (52,1)	107 (37,7)	
6 a 10	42 (29,6)	32 (22,5)	74 (26,1)	
Mais de 10	67 (47,2)	36 (25,4)	103 (36,3)	



Tabela 11 – Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência de neuropatia diabética.

Variáveis	Neuropatia		Amostra Total (n = 284)	Valor de p (conclusão)
	Sim (n = 142)	Não (n = 142)		
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,23 ± 5,62	29,64 ± 6,11	29,43 ± 5,87	0,552
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Peso normal	35 (24,6)	31 (21,8)	66 (23,2)	0,793
Sobrepeso	50 (35,2)	49 (34,5)	99 (34,9)	
Obeso	57 (40,1)	62 (43,7)	119 (41,9)	
• Circunferência abdominal (cm)	98,08 ± 11,91	97,98 ± 11,25	98,03 ± 11,57	0,943
• Prática de atividade física	47 (33,1)	51 (35,9)	98 (34,5)	0,618
• Hipertensão arterial	76 (53,5)	81 (57,0)	157 (55,3)	0,551
• 25-OHD	25,56 ± 8,67	25,65 ± 8,37	25,60 ± 8,51	0,926
• 25-OHD < 20 (ng/ml)	35 (24,6)	35 (24,6)	70 (24,6)	1,000
• Colesterol total > 240 (mg/ml)	21 (14,8)	29 (20,4)	50 (17,6)	0,213
• Triglicérides > 150 (mg/dl)	74 (52,1)	66 (46,5)	140 (49,3)	0,342
• HbA1c > 7 (%)	102 (71,8)	91 (64,1)	193 (68,0)	0,162
• Glicemia de jejum (mg/dl)	153,98 ± 67,08	148,68 ± 68,21	151,33 ± 67,58	0,509
• TFG < 60 (ml/min por 1,73m <sup>2</sup> ) <sup>(2)</sup>	23 (16,2)	16 (11,3)	39 (13,7)	0,228
• Proteinúria	25 (17,6)	18 (12,7)	43 (15,1)	0,247
• PTH (pg/ml)	47,06 ± 30,32	44,91 ± 26,14	45,98 ± 28,28	0,521
• Uso de insulina	75 (52,8)	35 (24,6)	110 (38,7)	< 0,001*

Fonte: O autor

Nota: (\*): p < 0,05

Variáveis contínuas são expressas em média ± DP; variáveis categóricas são expressas em n (%)

(1): I a III: pele clara

IV a VI: pele escura

(2): TGF: Taxa de filtração glomerular determinada pela MDRD.

A tabela 12 mostra as características das variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais das pacientes do estudo em relação à ocorrência de nefropatia diabética.

Verifica-se associação entre a nefropatia diabética e o tempo de diabetes, taxa de filtração glomerular, proteinúria e uso de insulina. Porém, não se verifica associação entre a nefropatia e as concentrações séricas da 25-OHD.

Tabela 12 – Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência de nefropatia diabética.

Variáveis	Nefropatia		Amostra Total (n = 284)	Valor de p
	Sim (n = 43)	Não (n = 241)		
• Idade (anos)	64,81 ± 7,21	63,41 ± 8,04	63,62 ± 7,92	0,284
• Grau de instrução				
Analfabeto	9 (20,9)	45 (18,7)	54 (19,0)	0,265
1° grau	20 (46,5)	142 (58,9)	162 (57,0)	
2° grau	14 (32,6)	54 (22,4)	68 (23,9)	
• Renda (Salários mínimos mensais)				
1 a < 5	39 (90,7)	226 (93,8)	265 (93,3)	0,504
5 a 10	4 (9,3)	15 (6,2)	19 (6,7)	
• Fototipo de pele <sup>(1)</sup>				
IV, V, VI	18 (41,9)	100 (41,5)	118 (41,5)	0,964
I, II e III	25 (58,1)	141 (58,5)	166 (58,5)	
• Tempo de diabetes (anos)				
Até 5	13 (30,2)	94 (39,0)	107 (37,7)	0,011*
6 a 10	6 (14,0)	68 (28,2)	74 (26,1)	
Mais de 10	24 (55,8)	79 (32,8)	103 (36,3)	
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,88 ± 5,94	29,53 ± 5,86	29,43 ± 5,87	0,499
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Peso normal	15 (34,9)	51 (21,2)	66 (23,2)	0,140
Sobrepeso	12 (27,9)	87 (36,1)	99 (34,9)	
Obeso	16 (37,2)	103 (42,7)	119 (41,9)	
• Circunferência abdominal (cm)	97,31 ± 13,27	98,16 ± 11,26	98,03 ± 11,57	0,661
• Prática de atividade física	12 (27,9)	86 (35,7)	98 (34,5)	0,323
• Hipertensão arterial	29 (67,4)	128 (53,1)	157 (55,3)	0,082
• 25-OHD	25,25 ± 9,39	25,67 ± 8,36	25,60 ± 8,51	0,769
• 25-OHD < 20 (ng/ml)	11 (25,6)	59 (24,5)	70 (24,6)	0,877
• Colesterol total > 240 (mg/ml)	10 (23,3)	40 (16,6)	50 (17,6)	0,291
• Triglicerídeos > 150 (mg/dl)	25 (58,1)	115 (47,7)	140 (49,3)	0,584
• HbA1c > 7 (%)	31 (72,1)	162 (67,2)	193 (68,0)	0,941
• Glicemia de jejum (mg/dl)	152,93 ± 74,02	151,04 ± 66,53	151,33 ± 67,58	0,866
• TFG < 60 (ml/min por 1,73m <sup>2</sup> ) <sup>(2)</sup>	11 (25,6)	28 (11,6)	39 (13,7)	0,014*
• Proteinúria	43 (100,0)	- (-)	43 (15,1)	< 0,001*
• PTH (pg/ml)	41,17 ± 21,39	46,84 ± 29,30	45,98 ± 28,28	0,226
• Uso de insulín	24 (55,8)	86 (35,7)	110 (38,7)	0,013*

Fonte: O autor

Nota: (\*) : p &lt; 0,05

Variáveis contínuas são expressas em média ± DP; variáveis categóricas são expressas em n (%);

(1): I a III: pele clara IV a VI: pele escura;

(2): TGF: Taxa de filtração glomerular determinada pela MDRD; (3): Através do teste Exato de Fisher.

A tabela 13 mostra as características das variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais das pacientes do estudo em relação à ocorrência de doença coronariana.

Verifica-se que não houve diferença significativa entre a deficiência de vitamina D (25-OHD < 20 ng/ml) e a doença coronariana (14,3%).

Verifica-se, também, que não houve associação entre a ingestão diária de cálcio e a doença coronariana. Considerando apenas as duas faixas de consumo de cálcio (< 600 e > 1000 mg/dia), não se verifica associação significativa com a ocorrência de doença coronariana ( $p=0,773$  através do teste Exato de Fisher).

Encontra-se diferença significativa entre a doença coronariana e o tempo de diabetes, taxa de filtração glomerular, glicemia de jejum e uso de insulina.

**Tabela 13 – Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência de doença coronariana.**

Variáveis	Doença coronariana		Amostra Total (n = 284)	Valor de p
	Sim (n = 49)	Não (n = 235)		
• Idade (anos)	64,98 ± 7,37	63,34 ± 8,02	63,62 ± 7,92	0,187
• Grau de instrução				
Analfabeto	12 (24,5)	42 (17,9)	54 (19,0)	0,299
1º grau	29 (59,2)	133 (56,6)	162 (57,0)	
2º grau	8 (16,3)	60 (25,5)	68 (23,9)	
• Renda (Salários mínimos mensais)				
1 a < 5	47 (95,9)	218 (92,8)	265 (93,3)	0,545 <sup>(3)</sup>
5 a 10	2 (4,1)	17 (7,2)	19 (6,7)	
• Fototipo de pele <sup>(1)</sup>				
IV, V, VI	21 (42,9)	97 (41,3)	118 (41,5)	0,838
I, II e III	28 (57,1)	138 (58,7)	166 (58,5)	
• Tempo de diabetes (anos)				
Até 5	11 (22,4)	96 (40,9)	107 (37,7)	0,027*
6 a 10	13 (26,5)	61 (26,0)	74 (26,1)	
Mais de 10	25 (51,0)	78 (33,2)	103 (36,3)	
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,94 ± 4,87	29,54 ± 6,06	29,43 ± 5,87	0,516
• IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Peso normal	12 (24,5)	54 (23,0)	66 (23,2)	0,586
Sobrepeso	14 (28,6)	85 (36,2)	99 (34,9)	
Obeso	23 (46,9)	96 (40,9)	119 (41,9)	
• Circunferência abdominal (cm)	97,09 ± 11,61	98,22 ± 11,57	98,03 ± 11,57	0,534
• Prática de atividade física	16 (32,7)	82 (34,9)	98 (34,5)	0,764
• Hipertensão arterial	28 (57,1)	129 (54,9)	157 (55,3)	0,773
• 25-OHD	27,24 ± 7,91	25,26 ± 8,60	25,60 ± 8,51	0,140
• 25-OHD < 20 (ng/ml)	7 (14,3)	63 (28,6)	70 (24,6)	0,064

(continua)

Tabela 13 – Características da amostra das pacientes do estudo de acordo com a ocorrência de doença coronariana.

Variáveis	Doença coronariana		Amostra Total (n = 284)	Valor de p (conclusão)
	Sim (n = 49)	Não (n = 235)		
• Colesterol total > 240 (mg/ml)	5 (10,2)	45 (19,1)	50 (17,6)	0,135
• Triglicérides > 150 (mg/dl)	22 (44,9)	118 (50,2)	140 (49,3)	0,498
• HbA1c > 7 (%)	32 (65,3)	161 (68,5)	193 (68,0)	0,662
• Glicemia de jejum (mg/dl)	177,14 ± 84,17	145,94 ± 62,46	151,33 ± 67,58	0,017*
• TFG < 60 (ml/min por 1,73m <sup>2</sup> ) <sup>(2)</sup>	13 (26,5)	26 (11,1)	39 (13,7)	0,004*
• Proteinúria	9 (18,4)	34 (14,5)	43 (15,1)	0,489
• PTH (pg/ml)	40,68 ± 28,64	47,09 ± 28,14	45,98 ± 28,28	0,149
• Uso de insulina	26 (53,1)	84 (35,7)	110 (38,7)	0,024*
• Consumo de cálcio				
Menos de 600	25 (51,0)	127 (54,0)	152 (53,5)	0,896
600 a 1000	19 (38,8)	88 (37,4)	107 (37,7)	
Mais de 1000	5 (10,2)	20 (8,5)	25 (8,8)	

Fonte: O autor

Nota: (\*): p < 0,05

Variáveis contínuas são expressas em média ± DP; variáveis categóricas são expressas em n (%)

(1): I a III: pele clara, IV a VI: pele escura

(2): TGF: Taxa de filtração glomerular determinada pela MDRD.

(3): Através do teste Exato de Fisher.

Considerando o pequeno número de casos de amputação (10 pacientes) na amostra total e também de apenas 10 casos de AVC, não foi feita associação entre essas complicações com as variáveis do estudo.

## 7 DISCUSSÃO

No presente estudo, verificamos que, em uma população de pacientes diabéticas tipo 2 na pós-menopausa, na faixa etária entre 44 a 93 anos, residentes em Recife, capital do estado de Pernambuco, a prevalência de deficiência de vitamina D para um valor da 25-OHD < 20 ng/ml foi de 24,6% e de 53,2 % para um valor abaixo de 25 ng/ml. Se considerarmos os valores considerados adequados da 25-OHD sugerido pela Sociedade Americana de Endocrinologia ( $\geq 30$ ng/ml), apenas 25,7% dos nossos pacientes estariam com níveis ótimos de vitamina D.

Levando em consideração os valores abaixo de 25 ng/ml, o percentual de pacientes da nossa amostra foi mais elevado (53,2%) que os resultados do estudo de Bandeira<sup>30</sup> realizado na cidade de Recife, em 627 mulheres na pós-menopausa, atendidas ambulatorialmente no Centro de Osteoporose de Pernambuco, o qual foi de 43%. Por ser uma população de diabéticas tipo 2, a maioria dos pacientes têm peso corpóreo elevados, e este pode ter sido um dos motivos da maior prevalência de deficiência de vitamina D em nossos pacientes. E, de fato, a média desvio padrão do IMC da nossa amostra foi de  $29,43 \pm 5,87$ , enquanto nas pacientes atendidas no Centro de osteoporose foi de  $26,6 \pm 4,3$ . O tecido adiposo sequestra a vitamina D, diminuindo sua biodisponibilidade. Existe uma associação inversa dos níveis séricos da 25-OHD e o índice de massa corpórea elevado. Deste modo, a obesidade está associada com a deficiência de vitamina D. Por outro lado, em um estudo realizado em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, numa comunidade Asiática residindo no Reino Unido<sup>123</sup>, verificou-se uma prevalência de deficiência de vitamina D (25-OHD < 20 ng/ml) de 83%. Provavelmente, esta maior prevalência de deficiência de vitamina D neste grupo de pacientes em relação às nossas pacientes tenha sido por diferenças das condições climáticas. Ao contrário do Reino Unido, o Recife está situado na latitude 10 e tem sol o ano inteiro. Mesmo assim, apesar do clima ensolarado e da grande exposição solar, a prevalência de deficiência de vitamina D de nossos pacientes foi relativamente elevada. Esses dados corroboram a noção de que mesmo em região ensolaradas como a nossa, a prevalência de deficiência de vitamina D é considerável. Assim, uma substancial exposição aos raios solares não assegura às pessoas manter níveis da 25-OHD adequados. Isto implica que as recomendações de uma exposição solar por 15 minutos não assegura suficiência de vitamina D. Possíveis explicações para o baixo nível da 25-OHD em alguns indivíduos incluem inadequada produção cutânea da vitamina D<sub>3</sub>, aumento da destruição cutânea da pré-vitamina D<sub>3</sub>, anormalidades do transporte da vitamina D da pele para a circulação, capacidade

intrínseca da pele humana limitada para produção de vitamina D<sup>124</sup> e pele hiperpigmentada. Portanto, isto reforça a noção de que a abundante exposição solar pode não prevenir a deficiência de vitamina D. Embora fosse de se esperar uma maior prevalência de deficiência de vitamina D nos pacientes com fototipos de pele IV, V, VI quando comparado com aqueles com fototipos de pele I, II, III, esse achado não foi encontrado nos pacientes deste estudo. Uma explicação pode ter sido a pequena percentagem de pacientes situada nos extremos. Ou seja, foram encontrados poucos pacientes com fototipos de pele I e VI. Os do fototipo I teriam maior síntese de vitamina D, enquanto os do fototipo VI teriam menor produção da vitamina D.

Não foi verificada maior frequência de deficiência de vitamina D em relação ao grau de instrução, renda familiar e por faixa etária. A razão pode ter sido as características de nossa amostra: a maioria tinha renda mensal baixa (93,3%) e nenhuma tinha nível superior, não permitindo, desta maneira, fazer uma melhor comparação. Em relação às faixas etárias analisadas, também não foi encontrada diferença na prevalência da deficiência de vitamina D.

Nossos dados demonstram que a maioria dos pacientes na pós-menopausa praticavam pouca atividade física regularmente. Apenas 34,5% tinham hábitos de exercícios físicos e, conseqüentemente, a grande maioria era sedentária. Essa baixa adesão de exercícios físicos não parece ser um problema local. Nos Estados Unidos, situa-se em torno de 30%<sup>125</sup>. Como esperado, verificamos um baixo consumo de bebidas alcoólicas e de tabagismo. Talvez, por ser uma população de alto risco cardiovascular, nossas pacientes diabéticas tenham sido mais aconselhadas a evitar estes fatores de risco que numa população não diabética para redução do risco cardiovascular, a qual representa a principal causa de mortalidade em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.

Embora, seja relatada<sup>34,54,126</sup> uma associação da deficiência de vitamina D com a resistência insulínica, redução das células beta, intolerância à glicose e síndrome metabólica e que a vitamina D estimula os receptores de insulina, nossos dados mostram que, com exceção dos triglicérides, não se verifica associação com os outros componentes laboratoriais e parâmetros clínicos da síndrome metabólica ou do diabetes, quando comparados os pacientes com deficiência de vitamina D com aqueles sem deficiência de vitamina D.

Dados de um estudo realizado na Itália<sup>127</sup> que avaliou uma amostra de 390 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (homens e mulheres), atendidas ambulatorialmente para verificar uma possível associação entre a hipovitaminose D e o espessamento da média intimal da carótida, mostraram que os pacientes com hipovitaminose D tiveram maiores níveis de hemoglobina glicada quando comparados com aqueles sem hipovitaminose D, mas não em

relação à idade, duração de diabetes, circunferência abdominal, índice de massa corpórea e pressão arterial, triglicédeos, colesterol LDL, HDL, taxa de filtração glomerular e proteinúria. Um outro estudo italiano<sup>128</sup>, analisando dados de uma amostra de 459 pacientes diabéticos atendidos ambulatorialmente e classificados como deficientes de vitamina D (25-OHD <20 ng/ml) e sem deficiência de vitamina D (> 20 ng/ml), verificou uma associação com os níveis de triglicédeos e hemoglobina glicada, mas não houve diferença significativa com a idade, duração do diabetes, índice de massa corpórea, pressão arterial sistólica ou diastólica, circunferência abdominal, tabagismo, creatinina, micro e macroalbuminúria e colesterol LDL.

Dados a partir do Third National Health and Nutrition Examination Survey<sup>129</sup> (amostra total de 15.088), com o objetivo verificar a associação entre os níveis séricos da 25-OHD e fatores de risco cardiovascular, mostraram que os pacientes com níveis mais baixos da 25-OHD (primeiro quartil < 21 ng/ml) quando comparados com aqueles (quarto quartil  $\geq$  37 ng/ml) tiveram maior risco de hipertensão arterial sistólica, obesidade, diabetes, índice de massa corpórea e hipertrigliceridemia, mas não foi relevante em relação à taxa de filtração glomerular, pressão arterial diastólica, colesterol total e colesterol não HDL.

Resultados do Nurses' Health Study, após um seguimento de até 8 anos, mostraram que as pacientes que tinham níveis mais baixos da 25-OHD < 15 ng/ml tiveram maior risco (RR = 2,67) de desenvolver hipertensão arterial que aquelas com níveis da 25-OHD > 30 ng/ml. Por outro lado, um estudo Chinês<sup>130</sup>, numa amostra de 1143 homens e 1819 mulheres na faixa etária entre 50 a 70 anos, cujo objetivo foi verificar a associação entre a 25-OHD e síndrome metabólica, mostrou que níveis baixos da 25-OHD foram associados com aumento do risco de síndrome metabólica e resistência insulínica. No entanto, após ajuste para o índice de massa corpórea, deixou de mostrar associação com a pressão arterial sistólica e triglicérido.

A análise desses estudos mostra resultados heterogêneos entre a deficiência de vitamina D e os parâmetros clínicos e laboratoriais da síndrome metabólica e do diabetes mellitus. Assim sendo, não é possível afirmar que os níveis de 25-OHD interferem favoravelmente no controle clínico e metabólico do diabetes mellitus.

A associação entre a vitamina D e retinopatia é apoiada por poucos estudos. Receptor da vitamina D está presente na retina, e polimorfismo dos receptores de vitamina D está relacionado com o risco de retinopatia em diabetes tipo 1<sup>131</sup>. Modelos biológicos apoiam um papel causal da deficiência de vitamina D na retinopatia diabética, e existe evidência mostrando que o calcitriol (1,25 dehidrocolecalciferol), a forma ativa da vitamina D, inibe a

revascularização<sup>132</sup> e a angiogênese<sup>133</sup> *in vivo* e *in vitro*, sugerindo, deste modo, um efeito protetor da vitamina D na retina.

Os dados desta pesquisa demonstram uma associação entre a deficiência de vitamina D e retinopatia diabética, independentemente da duração do diabetes, hemoglobina glicada, lipídeos, IMC, PTH, pressão arterial, proteinúria e taxa de filtração glomerular. Entretanto, a deficiência de vitamina D não foi associada com as outras complicações microvasculares (neuropatia e nefropatia).

Um estudo<sup>134</sup>, examinando 1790 indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos e portadores de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, os quais participaram do Third National Health and Nutrition Examination Survey, encontrou uma prevalência geral de retinopatia diabética de 12% e uma associação entre a severidade da retinopatia diabética e a prevalência da deficiência de vitamina D. Mas os achados foram inconclusivos em relação à severidade da retinopatia *versus* concentrações da 25-OHD. Ao contrário, nossos dados mostram uma prevalência de retinopatia diabética maior (31,3%) e não encontramos associação entre a severidade da retinopatia e a deficiência de vitamina D. Uma vantagem desta pesquisa é que medimos os níveis séricos do PTH e não encontramos uma associação com a retinopatia, uma vez que o PTH está associado ao aumento da resistência à insulina e hipertensão arterial.

Um outro estudo recente<sup>135</sup> realizado também nos EUA, examinando uma amostra de 221 pacientes (homens e mulheres), os quais foram divididos em 5 grupos, baseado na condição de diabetes e achados de retinopatia – sujeitos sem diabetes e sem doença ocular (47), sujeitos não diabéticos com doença ocular (51), sujeitos diabéticos sem retinopatia (41), sujeitos diabéticos com retinopatia não proliferativa (40) e sujeitos diabéticos com retinopatia proliferativa (42) – encontrou valores séricos mais baixos da 25-OHD no grupo de pacientes diabéticos que nos não diabéticos, principalmente naqueles com retinopatia diabética.

Um estudo de corte transversal realizado no Japão<sup>136</sup>, em 581 pacientes diabéticos tipo 2 (317 do sexo masculino e 264 do sexo feminino) mostrou uma associação significativa entre a retinopatia proliferativa diabética e a diminuição das concentrações séricas da 25-OHD.

Um aspecto observado nesses estudos, é que nos dois estudos Americanos, verificou-se uma associação dos valores da 25-OHD, tanto com a retinopatia diabética proliferativa como na retinopatia não proliferativa. No entanto, no estudo realizado no Japão, só foi encontrada associação com a retinopatia proliferativa, enquanto que em nossa pesquisa verificamos apenas associação da deficiência de vitamina D com aqueles pacientes com retinopatia não proliferativa. As possíveis explicações poderiam ser o controle glicêmico, tempo de diabetes e outros fatores de risco incluindo pressão arterial e dislipidemia. Contudo,



essa comparação não é possível em função da ausência desses dados nos outros estudos.

Em relação à nefropatia diabética, nossos dados não mostram associação da deficiência de vitamina D com esta complicação microvascular do diabetes. Corroborando nossos resultados, o estudo realizado no Japão<sup>136</sup>, também não verificou associação da deficiência de vitamina D com a nefropatia diabética. No entanto, dados de uma análise transversal do National Health and Nutrition Examination Survey<sup>137</sup>, entre 2001 a 2006, numa amostra representativa de 1216 adultos com diagnóstico de diabetes mellitus, em que a nefropatia foi definida como uma relação albumina/creatinina  $\geq 30$  mg/g numa amostra de urina ao acaso e os níveis séricos da 25-OHD foram caracterizados como  $< 20$  ng/ml (deficiência de vitamina D), 20 a 29 ng/ml insuficiência de vitamina D) e  $\geq 30$  ng/ml (normal), mostrou que, após regressão logística, tanto a deficiência como a insuficiência de vitamina D foi associada com a presença de nefropatia, mesmo depois de ajustes para raça, etnia, idade, sexo, tabagismo, elevação do colesterol, hipertensão arterial e uso de inibidores de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina (odds ratio, 1,85; 95% CI, 1,06-3,23 para deficiência de vitamina D; e odds ratio, 1,79; 95% CI, 1,12-2,85 para insuficiência de vitamina D).

Uma razão para explicar a falta da associação da deficiência de vitamina D com a nefropatia diabética, tanto na nossa pesquisa como no estudo realizado no Japão, pode ter sido a não determinação da microalbuminúria como critério para avaliação da nefropatia diabética, uma vez que a primeira manifestação da nefropatia diabética é a presença da microalbuminúria.

Em contraste com o estudo realizado no Japão, que mostrou uma associação da 25-OHD com o número de complicações microvasculares do diabetes mellitus, nossos dados não mostram esta associação.

Os resultados deste estudo, bem como o estudo realizado no Japão, não revelou associação entre a deficiência de vitamina D e a neuropatia diabética. Por outro lado, um estudo de corte transversal, avaliou a associação de deficiência de vitamina D em 210 pacientes (homens e mulheres) com diabetes tipo 2, com e sem neuropatia diabética periférica. Análise de regressão logística binária mostrou que a neuropatia diabética periférica foi significativamente associada com a deficiência de vitamina D (odds ratio = 3,47; 95% CI = 1,04-11,56, P = 0,043) após exclusão de fatores de confusão, tais como duração do diabetes, HbA1c e colesterol LDL<sup>138</sup>. Não se conhece ainda quais os mecanismos envolvidos para explicar esta associação.

Um outro achado de nosso estudo é que também encontramos uma associação dos fototipos de pele IV, V, VI com a retinopatia diabética e que esta associação permaneceu independente após análise multivariada. Esta é a primeira descrição na literatura de que temos conhecimento. É possível que a razão desta associação seja um fator genético e não a cor da pele em si, uma vez que o fototipo de pele é como a pele reage aos raios solares. Contudo, é necessária a realização de outros estudos para confirmação desta observação.

Em relação à associação dos níveis séricos da 25-OHD e doença cardiovascular, há muita controvérsia. A doença cardiovascular representa a principal causa de mortalidade entre os pacientes portadores de diabetes mellitus e existe evidência de que os níveis baixos de vitamina D pode adversamente afetar o sistema cardiovascular.

Os resultados de nossa pesquisa não verificam associação entre os níveis da 25-OHD e as complicações macrovasculares do diabetes mellitus, quando comparados os pacientes com níveis da 25-OHD < 20 ng/ml com aqueles apresentando valores da 25-OHD  $\geq$  20 ng/ml. Os dados deste estudo, foi corroborado por uma revisão sistemática e meta-análise<sup>140</sup> que não encontrou também associação entre a 25-OHD e infarto do miocárdio (RR, 1,02; 95% CI 0,93-1,13;p=0,64) e acidente vascular cerebral (RR, 1,05, CI 0,88-1,25;p=0,59).

Por outro lado, um estudo de corte transversal, Pilz et al.<sup>139</sup> encontrou uma associação entre a deficiência de vitamina D e insuficiência cardíaca e morte súbita em pacientes referidos para angiografia coronariana. Após ajuste para os fatores de risco cardiovascular, o risco (hazard ratio) para morte devido a insuficiência cardíaca e morte cardíaca súbita foi 2,84 (95%CI 1,20-6,74) e 5,05 (95% CI, 2,13-11,97), respectivamente, quando comparados os pacientes com severa deficiência de vitamina D (25-OHD < 10 ng/ml) com aqueles sem deficiência de vitamina D (25-OHD > 30 ng/ml).

Portanto, apesar de um possível efeito benéfico da vitamina D no sistema cardiovascular, os resultados dos estudos ainda são inconclusivos, necessitando de um estudo clínico randomizado, controlado com placebo, para verificar se realmente a vitamina D tem um efeito na redução do risco cardiovascular. Um aspecto importante a ser considerado, é que o nível ótimo da concentração de 25 OHD é baseado na relação com o metabolismo ósseo e do cálcio. Nós não sabemos ainda qual o nível ideal de 25 OHD em relação aos efeitos não clássicos da vitamina D, tais como em relação a doença coronariana, pressão arterial, resistência à insulina, etc. Ou seja, ainda não está estabelecido o ponto de corte dos níveis séricos de 25 OHD, a partir do qual a vitamina D poderia ter um efeito benéfico extraesquelético.

Adequada ingestão diária de cálcio é um fator determinante na saúde óssea e um componente de todas as terapias para a osteoporose. Nos últimos anos, entretanto, suplementos de cálcio têm sido discutidos como um fator adverso nos desfechos cardiovasculares<sup>141-143</sup>. O assunto é controverso porque outros estudos, conduzidos com o mesmo rigor, têm revelado, por outro lado, que suplementação de cálcio não é prejudicial e, em algumas situações, proporciona benefício à saúde<sup>144,145</sup>.

Nossos dados não demonstram associação entre o consumo de cálcio na dieta e doença coronariana, quando comparada uma ingestão diária de cálcio < 600 mg/dia com uma ingestão de cálcio > 1000 mg/dia.

Uma meta-análise de 11 estudos<sup>146</sup>, num total de 12000 pacientes, com mais de 75 anos de idade, predominantemente mulheres com níveis da 25-OHD em torno de 26 ng/ml, em que todos os estudos compararam os efeitos da suplementação do cálcio com placebo de uma maneira cega, sem suplementação de vitamina D, mostrou um aumento significativo do risco de infarto do miocárdio de 30% naqueles que receberam suplementação de cálcio maior que 800-900 mg por dia. 164 infartos do miocárdio ocorreram em sujeitos alocados para o cálcio comparados com 125 no grupo placebo. Os resultados foram independentes da idade, sexo e do tipo de cálcio. Os autores concluíram que o tratamento de 1000 pessoas com cálcio por 5 anos, causaria 14 infartos do miocárdio, 10 acidentes vasculares cerebrais e preveniria 26 fraturas. Resultado de outro estudo clínico randomizado de 5 anos, sem suplementação de vitamina D e mais 4 anos de seguimento pós-estudo, numa amostra de 1460 mulheres com idade média de 75 anos, randomizadas para receber 1200 mg ao dia de carbonato de cálcio, mostrou que os pacientes do grupo que recebeu suplementação de cálcio não teve maior risco de morte ou hospitalização por doença vascular aterosclerótica que aqueles sem suplementação de cálcio.

Uma análise do Women's Health Initiative-Coronary Artery Calcium Study<sup>147</sup>, com seguimento médio de 7 anos, sugeriu que a suplementação de cálcio moderada, em torno de 1000 mg/dia, não aumentou o risco do cálcio na artéria coronariana, quando comparado com aqueles alocados para receber placebo, pelo menos quando combinado com suplementação de vitamina D 400 UI.

Recentemente, um estudo de base populacional, prospectivo, apresentado no Congresso Americano de Metabolismo Ósseo, em outubro de 2012<sup>148</sup>, comparando sujeitos (homens e mulheres) com ingestão de cálcio na dieta < 500 mg dia *versus* > 1300 mg dia, seguidos por 13-14 anos, mostrou que os pacientes nos quartis mais elevados de ingestão de cálcio, quando comparados com aqueles nos quartis mais baixos, foram associados com uma

redução do risco cardiovascular e de fraturas. Talvez, a explicação de não ter sido observada esta associação em nosso estudo seja pelo pequeno número de pacientes com ingestão de cálcio diária nos extremos (< 600 mg/dia e > 1000 mg/dia).

Não existe uma explicação plausível para este possível efeito adverso da suplementação de cálcio no aumento do risco cardiovascular. Uma explicação poderia ser que, ao contrário do cálcio da dieta, a suplementação do cálcio aumentaria agudamente o nível do cálcio sérico, e isto poderia desestabilizar as placas de ateromas nas coronárias. Outros mecanismos sugeridos seriam: alteração da função endotelial, aumento da calcificação vascular e alterações na coagulação. Em pacientes com insuficiência renal com ou sem diálise, a suplementação de cálcio acelera a calcificação vascular e mortalidade.

As discordâncias nos resultados destes estudos não permitem ainda afirmar que a suplementação de cálcio aumenta o risco cardiovascular, principalmente se o tratamento for combinado com vitamina D. No entanto, cálcio demais pode não ser saudável e, de preferência, deve ser ingerido através da dieta (leite, queijo e iogurte).

Nosso estudo tem algumas limitações que devem ser salientadas. Por ser um estudo observacional, a natureza causal não pode ser estabelecida. Outra limitação é em relação ao diagnóstico da nefropatia diabética. Como é do conhecimento, o exame mais precoce para detectar a nefropatia diabética na fase cedo (nefropatia insipiente) é a microalbuminúria. Em razão dos custos e da não realização do exame em nosso serviço, o diagnóstico de nefropatia em nossos pacientes foi realizado pela presença de proteinúria no sumário de urina de jejum. Outra limitação foi que os desfechos cardiovasculares foram obtidos apenas através da histórica clínica das pacientes, podendo caracterizar um viés de informação.

## 8 CONCLUSÕES

- a) Em que pese uma região ensolarada como Recife no Nordeste do Brasil, verifica-se uma elevada frequência de valores inadequados (baixos) de 25-OHD em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- b) A frequência de pacientes portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa com deficiência de vitamina D não aumentou com a faixa etária, grau de instrução e renda mensal;
- c) Embora, o índice solar tenha sido maior nas pacientes portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa sem deficiência de vitamina D, aquelas com deficiência de vitamina D também tiveram um elevado índice solar. Em relação aos fototipos de pele, não verifica-se diferença na frequência da deficiência de vitamina D entre as pacientes com fototipos de pele escura e fototipos de pele clara;
- d) Em relação a associação entre a deficiência de vitamina D e os parâmetros laboratoriais do diabetes mellitus, em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa, verifica-se associação apenas com a hipertrigliceridemia;
- e) Não verifica-se associação entre a deficiência de vitamina D e a atividade física, bem como os parâmetros clínicos do diabetes tais como o índice de massa corpórea, pressão arterial e circunferência abdominal, em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- f) Em relação as complicações microvasculares do diabetes mellitus nas pacientes portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa, verifica-se apenas associação entre a deficiência de vitamina D e a retinopatia diabética, independente de outros fatores de risco desta complicação. Também houve uma associação entre o fototipo de pele pigmentada e a retinopatia diabética, independente de outros fatores de risco;
- g) Em relação as complicações macrovasculares do diabetes, a deficiência de vitamina D não está associada com a doença coronariana, amputação de membros inferiores e acidente vascular cerebral, em pacientes portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa;
- h) O consumo de cálcio na dieta não está associado com a doença coronariana em mulheres portadoras de diabetes tipo 2 na pós-menopausa.

**REFERÊNCIAS**

- 1- MCKENNA, M. J. et al. Osteomalacia and osteoporosis: evaluation of a diagnostic index. **J. Clin. Pathol.**, London, n. 36, p. 245-252, 1983.
- 2- HEANEY, R. P. Vitamin D: how much do we need, and how much is too much. **Osteoporosis Int.**, London, n. 11, p. 553-555, 2000.
- 3- HOLICK, M. F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, n. 79, p. 362-371, 2004.
- 4- BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. **JAMA**, Chicago, n. 291, p. 1999-2006, 2004.
- 5- BOONEN, S. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 92, p. 1415-1423, 2007.
- 6- GARLAND, C. F. et al. The role of vitamin D in cancer prevention. **Am. J. Public Health**, Washington, n. 96, p. 252-261, 2006.
- 7- MUNGER, K. L. et al. Serum 25 hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. **JAMA**, Chicago, n. 296, p. 2832-2838, 2006.
- 8- MATHIEU, C.; BADENHOOP, K. Vitamin D and type 1 diabetes: state of the art. **Trends Endocrinol. Metab.**, New York, n. 16, p. 261-266, 2005.
- 9- FOROUHI, N. G. et al. Baseline serum 25 hydroxy vitamin D is predictive of Future Glycemic Status and Insulin Resistance. The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. **Diabetes**, New York, n. 57, p. 2619-2625, 2008.
- 10- PITAS, A. G. et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 92, p. 2017-2029, 2007.
- 11- HOLMES, V. A. et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. **Br. J. Nutr.**, London, n. 102, p. 876-871, 2009.
- 12- WANG, T. J. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. **Circulation**, Dallas, v. 117, n. 4, p. 503-511, 2008.
- 13- HOLICK, M. F.; GARABEDIAN, M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: FAVUS, M. J. (Ed.). **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 6 th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. p. 129-137.

- 14- HAUSSLER, M. R. et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. **J. Bone Miner. Res.**, New York, n. 13, p. 325-349, 1998.
- 15- BIKLE, D. Nonclassic Actions of vitamin D. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 94, p. 26-34, 2009.
- 16- HOLICK, M. F. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. **Nutr. Rev.**, New York, n. 66, p. S182-194, 2008.
- 17- BATTACHARJA, M. M.; DE LUC, A. F. The regulation of rat liver calciferol-25-hydroxylase. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, n. 284, p. 2963-2973, 1973.
- 18- TUCKER, G. III; GAYNOR, R. E.; HOUSLE, R. Vit D3 25hydroxylase: Tissue occurrence and apparent lack of regulation. **Arch. Biochem. Biophys.**, New York, n. 155, p. 47-57, 1973.
- 19- GONZALES, E. A. et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. **Am. J. Nephrol.**, Basel, n. 24, p. 503-510, 2004.
- 20- DUSSO, A. S.; BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v. 289, n. 1, p. F8-28, 2005.
- 21- PERWAD, F. et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. **Endocrinology**, Baltimore, n. 146, p. 5358-5364, 2005.
- 22- PATEL, S. R. et al. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. **J. Clin. Invest.**, New York, n. 96, p. 50-59, 1995.
- 23- STANDING COMMITTEE ON THE SCIENTIFIC EVALUATION OF DIETARY REFERENCE INTAKES. Vitamin D. In: \_\_\_\_\_. **DRI Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, magnesium, Vitamin D, and Fluoride**. Washington, DC: National Academy, 1987. p. 250-287.
- 24- MCKENNA, M. J.; FREANEY, R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. **Osteoporosis Int.**, London, n. 8, p. S3-S6, 1998.
- 25- HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N. Engl. J. Med.**, Boston, n. 357, p. 266-281, 2007.
- 26- DAWSON-HUGHES, B. et al. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis Int.**, London, n. 16, p. 713-716, 2005.
- 27- INSTITUTE OF MEDICINE (Estados Unidos). **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D**. Washington, DC: The National Academies, 2011.

- 28- SEDRANI, S. H. Low 25 hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentration in Saudi Arabia. Riyadh region. **Ann. Nutr. Metab.**, Basel, n. 28, p. 181-185, 1984.
- 29- MCGRATH, J. J. et al. Vitamin D insufficiency in south- east Queensland. **Med. J. Aust.**, Sidney, n. 174, p. 150-151, 2001.
- 30- BANDEIRA, F.; FREESE, E. Occult vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women in Recife, Brazil. **J. Bone Miner. Res.**, New York, n. 18, suppl. 2, p. S407, 2003.
- 31- DELUCA, H. F. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. **FASEB J.**, Bethesda, n. 2, p. 224-236, 1988.
- 32- CLEMENS, T. L. et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesis vitamin D<sub>3</sub>. **Lancet**, London, v. 1, n. 8263, p. 74-76, 1982.
- 33- MATSUOKA, L. Y. et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 64, p. 1165-1168, 1987.
- 34- MALABANAN, A. O.; TURNER, A. K.; HOLICK, M. F. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. **J. Clin. Densitometr.**, Johnson City, n. 1, p. 201-204, 1998.
- 35- PLOTNIKOFF, G. A.; QUIGLEY, J. M. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, n. 78, p. 1463-1470, 2003.
- 36- HOLICK, M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. **J. Clin. Invest.**, New York, n. 116, p. 2062-2072, 2006.
- 37- DELUCA, H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, n. 80, suppl. 6, p. 1689S-1696S, 2004.
- 38- NAGPAL, S.; RATHNACHALAM, R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. **Endocr. Rev.**, Baltimore, n. 26, p. 662-687, 2005.
- 39- BLAND, R. et al. Expression of 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub> -1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. **J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, n. 89, p. 121-125, 2004.
- 40- NORMAN, A. W. et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. **Science**, Washington, n. 209, p. 823-825, 1980.
- 41- CHIU, K. C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, n. 79, p. 820-825, 2004.



- 42- GEDIK, O.; AKALIN, S. Effects of vitamin deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. **Diabetologia**, Berlin, n. 29, p. 142-145, 1980.
- 43- CHERTOU, B. S. et al. Cellular mechanism of insulin release: the effects of vitamin D and repletion and repletion on rat insulin secretion. **Endocrinology**, Baltimore, n. 113, p. 1511-1518, 1983.
- 44- CADE, C.; NORMAN, A. W. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. **Endocrinology**, Baltimore, n. 119, p. 84-90, 1986.
- 45- KADOWAKI, S.; NORMAN, A. W. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. **J. Clin. Invest.**, New York, n. 73, p. 759-766, 1984.
- 46- NYOMBA, B. L.; BOUILLON, R.; DE MOOR, P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. **Endocrinology**, Baltimore, n. 115, p. 191-197, 1984.
- 47- TANAKA, Y. et al. Effect of vitamin D on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, n. 105, p. 528-533, 1984.
- 48- KUMAR, S. et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. **Postgrad. Med. J.**, Oxford, n. 70, p. 440-443, 1994.
- 49- SERGEEV, I. N.; RHOTEN, W. B. 1,25-hydroxvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a beta-cell line. **Endocrinology**, Baltimore, v. 136, n. 7, p. 2852-2861, 1995.
- 50- MILNER, R. D.; HALES, C. N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. **Diabetologia**, Berlin, v. 3, n. 1, p. 47-49, 1967.
- 51- SOOY, K. et al. Calbindin-D (28k) controls [Ca(2+)](i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-D (28k) knockout mice and beta cell lines. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 274, n. 48, p. 34343-34349, 1999.
- 52- MAESTRO, B. et al. Stimulation by 1,25dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. **Endocr. J.**, Tokyo, v. 47, n. 4, p. 383-391, 2000.
- 53- SOWERS, J. R. Insulin resistance and hypertension. **J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, Bethesda, v. 286, n. 5, p. H1597-1602, 2004.
- 54- WEI, Y. et al. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF-kappa B activation via NADPH oxidase. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v. 294, n. 2, p. E345-351, 2008.

- 55- FOROUHI, N. G. et al. Baseline serum 25 hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. **Diabetes**, New York, n. 57, p. 2619-2625, 2008.
- 56- MATTILA, C. et al. Serum 25 hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 30, p. 2569-2570, 2007.
- 57- PITAS, A. G. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 29, p. 650-656, 2006.
- 58- STRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Serum 25-hydroxyvitamin D<sup>3</sup>, diabetes and ethnicity in the National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 27, p. 2813-2818, 2004.
- 59- BELL, N. H. et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. **J. Clin. Invest.**, New York, n. 76, p. 470-473, 1985.
- 60- COSMAN, F. et al. Resistance to bone resorbing effects of PTH in Black women. **J. Bone Miner. Res.**, New York, n. 12, p. 958-966, 1997.
- 61- FORD, E. S. et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 28, p. 1228-1230, 2005.
- 62- REIS, J. P.; VON MUHLEN, D.; MILLER, E. R. Relation of 25-hydroxyvitamin D and paratharoid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. **Eur. J. Endocrinol.**, Oslo, n. 159, p. 41-48, 2008.
- 63- LING, L. et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and metabolic syndrome among middle-aged and Elderly Chinese individuals. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 32, p. 1278-1283, 2009.
- 64- LIU, S. et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 28, p. 2926-2932, 2005.
- 65- BOUILLION, R. et al. Vitamin D and human health: lesson from vitamin D receptor null mice. **Endocr. Rev.**, Baltimore, n. 29, p. 726-776, 2008.
- 66- GOMBART, A. The vitamin D-antimicrobial pathway and its role in protection against infection. **Future Microbiol. (Print.)**, London, n. 4, p. 1151-1165, 2009.
- 67- LIU, P. T. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. **Science**, Washington, n. 11, p. 1770-1773, 2006.
- 68- NNOAHAM, K. E.; CLARKE, A. low serum vitamin D and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Int. J. Epidemiol.**, n. 37, p. 113-119, 2008.

- 69- HAYES, C. E.; CANTORNA, M. T.; DELUCA, H. F. Vitamin D and multiple sclerosis. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, Malden, n. 216, p. 21-27, 1997.
- 70- HERNAN, M. A.; OLEK, M. J.; ASCHERIO, A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. **Neurology**, New York, n. 51, p. 1711-1718, 1999.
- 71- MUNGER, K. L. et al. Vitamin D and multiple sclerosis. **Neurology**, New York, n. 62, p. 60-65, 2004.
- 72- MERLINO, L. A. et al. Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, Atlanta, n. 50, p. 72-77, 2004.
- 73- MOHR, S. B. et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. **Diabetologia**, Berlin, n. 51, p. 1391-1398, 2008.
- 74- FRONCZAK, C. M. et al. In Uterus Dietary Exposures and Risk of Islet Autoimmunity in Children. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 26, p. 3237-3242, 2003.
- 75- ZIPITIS, C. S.; AKOBENG, A. K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Arch. Dis. Child.**, London, n. 93, p. 512-517, 2008.
- 76- GARLAND, C. F.; GARLAND, F. C.; GORHAM, E. D. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, n. 54, p. 93S-201S, 1991.
- 77- HANCHETTE, C. L.; SCHWARTZ, G. G. Geographic patterns of prostate cancer mortality. **Cancer**, Philadelphia, n. 70, p. 2861-2869, 1992.
- 78- BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, n. 84, p. 18-28, 2006.
- 79- BERTONE-JOHNSON, E. R. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, Philadelphia, n. 14, p. 1991-1997, 2005.
- 80- MOAN, J. et al. Addressing the health benefits and risk, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, Washington, n. 105, p. 668-673, 2008.
- 81- GRANT, W. B. Lower vitamin D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. **J. Natl. Med. Assoc.**, New York, n. 98, p. 357-364, 2006.

- 82- WACTAWSKI-WENDE, J. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. **New Engl. J. Med.**, Boston, n. 354, p. 684-696, 2006.
- 83- TENG, M. et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. **New Engl. J. Med.**, Boston, n. 349, p. 446-456, 2003.
- 84- KALANTAR-ZADEH, K. et al. Survival predictability of time varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. **Kidney Int.**, New York, n. 70, p. 771-780, 2006.
- 85- DOBNIG, H. et al. Independent association of low serum 25 hydroxyvitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. **Arch. Inter. Med.**, Chicago, n. 168, p. 1340-1349, 2008.
- 86- ZITTERMANN, A.; SCHLEITHOFF, S. S.; KOERFER, R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. **Br. J. Nutr.**, London, n. 94, p. 483-492, 2005.
- 87- WU, J. et al. 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> suppresses expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, n. 268, pt 1, p. E1108-E1113, 1995.
- 88- XIANG, W. et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, n. 288, p. E125-E132, 2005.
- 89- BUFFINGTON, C. et al. Vitamin D deficiency in the morbidly obese. **Obes. Surg.**, Oxford, n. 3, p. 421-424, 1993.
- 90- HYPONEN, E.; POWER, C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 29, p. 2244-2246, 2006.
- 91- FORMAN, J. P. et al. Plasma 25 hydroxyvitamin D levels and the risk of incident hypertension. **Hypertension**, Dallas, n. 49, p. 1063-1069, 2007.
- 92- MERKE, J. et al. Demonstration of 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, n. 41, p. 112-114, 1987.
- 93- SOMJEN, D. et al. 25 Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1alpha hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. **Circulation**, Dallas, n. 111, p. 1666-1671, 2005.
- 94- MERCK, J. et al. Identification and regulation of 1,25 dihydroxyvitamin D: studies in culture bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. **J. Clin. Invest.**, New York, n. 83, p. 1903-1915, 1989.

- 95- SIGMUND, C. D. et al. Isolation and characterization of renin-expressing cell lines from transgenic mice containing a renin-promoter viral oncogene fusion construct. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, n. 265, p. 19916-19922, 1990.
- 96- LI, Y. C. et al. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. **J. Clin. Invest.**, New York, n. 110, p. 229-238, 2002.
- 97- WATSON, K. E. et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. **Circulation**, Dallas, n. 96, p. 1755-1760, 1997.
- 98- KRISTAL-BONEH, E. et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. **Hypertension**, Dallas, n. 30, p. 1289-1294, 1997.
- 99- VOORS, A. W.; JOHNSON, W. D. Altitude and arteriosclerotic heart disease mortality in white residents of 99 of the 100 largest cities in the United States. **J. Chronic. Dis.**, Elmsford, n. 32, p. 157-162, 1979.
- 100- FLECK, A. Latitude and ischemic heart disease. **Lancet**, London, n. 1, p. 613, 1989.
- 101- WANG, T. J. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. **Circulation**, Dallas, n. 117, p. 503-511, 2008.
- 102- AUTIER, P.; GANDINI, S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch. Inter. Med.**, Chicago, n. 167, p. 1730-1737, 2007.
- 103- ZITTERMANN, A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. **Prog. Biophys. Mol. Biol.**, Oxford, n. 92, p. 39-48, 2006.
- 104- MCCANN, J. C.; AMES, B. N. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? **FASEB J.**, Bethesda, v. 22, n. 4, p. 982-1001, 2008.
- 105- ANNWEILER, C. et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 16, n. 10, p. 1083-1089, 2009.
- 106- LLEWELLYN, D. J. et al. Vitamin D and Risk of cognitive Decline Elderly Persons. **Arch. Inter. Med.**, Chicago, v. 170, n. 13, p. 1135-1141, 2010.
- 107- LLEWELLYN, D. J.; LANGA, K. M.; LANG, I. A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Cognitive Impairment. **J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.**, Littleton MA, v. 22, n. 3, p. 188-195, 2009.
- 108- LEE, D. M. et al. Association between 25 hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle age and older European men. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, London, v. 80, n. 7, p. 722-729, May 2009.

- 109- SLININ, Y. et al. 25 Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. **Neurology**, New York, v. 74, n. 1, p. 33-41, 2010.
- 110- WILKINS, C. H. et al. Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans. **J. Natl. Med. Assoc.**, New York, v. 101, n. 4, p. 349-354, 2009.
- 111- ANNWEILER, C. et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. **Neurology**, New York, v. 74, n. 1, p. 27-32, 2010.
- 112- BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. **BMJ**, London, n. 339, p. b3692, 2009.
- 113- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 33, p. S62-S69, 2010.
- 114- HOLICK, M. F. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline: **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 96, p. 1911-1930, 2011.
- 115- ROSEN, C. J. et al. IOM (Institute of medicine) Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 94, p. 1146-1152, 2012.
- 116- BARGER-LUX, M. J.; HEANEY, R. P. Summer Sun Exposure and 25 Hydroxyvitamin D. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 87, n. 11, p. 4952-4956, 2002.
- 117- FITZPATRICK, T. B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I Through VI. **Arch. Dermatol.**, Chicago, n. 124, p. 869-871, 1988.
- 118- FERKANICK, D.; WILLET, W.; GOLDITZ G. Walking and leisure - time activity and risk of fracture in postmenopausal women. **JAMA**, Chicago, n. 288, p. 2300-2306, 2002.
- 119- U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. **The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure**. Bethesda, 2004. Disponível em: <<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>> Acesso em: 5 dez. 2012.
- 120- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Obesity: preventing and managing the global epidemic. **Report of a World Health Organization Consultation**. Geneve, 2000. (WHO Obesity Technical Report Series, n. 284).
- 121- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome - a new worldwide definition. **Lancet**, London, n. 366, p. 1059-1062, 2005.

- 122- EXECUTIVE summary of the third report of the National Cholesterol Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). **JAMA.**, Chicago, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.
- 123- TAHRANI, A. A. et al. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. **Int. J. Clin. Pract.**, Oxford, v. 64, n. 3, p. 351-355, 2010.
- 124- BINKLEY, N. et al. Low vitamin D status despite abundant sun Exposure. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 92, p. 2130-2135, 2007.
- 125- MARCUS, R. Physical activity and regulation of bone mass. In: FAVUS, M. J. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 262-264.
- 126- BOUCHER, B. J. et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. **Diabetologia**, Berlin, n. 38, p. 1239-1245, 1995.
- 127- TARGHER, G. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, n. 65, p. 593-597, 2006.
- 128- CIGOLINI, M. et al. Serum 25 hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetes patients. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 29, p. 722-724, 2006.
- 129- MARTINS, D. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States. **Arch. Inter. Med.**, Chicago, n. 167, p. 1159-1165, 2007.
- 130- LING, L. et al. Plasma 25 hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and Elderly Chinese individuals. **Diabetes Care**, Alexandria, n. 32, p. 1278-1283, 2009.
- 131- TAVERNA, M. J.; SELAM, J. L.; SLAMA, G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type diabetes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 90, p. 4803-4808, 2005.
- 132- ALBERT, D. M. et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, St. Louis, n. 48, p. 2327-2334, 2007.
- 133- MANTELL, D. J. et al. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D (3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. **Circ. Res.**, Dallas, n. 87, p. 214-220, 2008.

- 134- PATRICK, P. A. et al. Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus. **Arch. Ophthalmol.**, Chicago, n. 130, p. 756-760, 2012.
- 135- PAYNE, J. F. et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. **Endocr. Pract.**, Jacksonville, n. 18, p. 185-193, 2012.
- 136- SUZUKI, A. et al. Hypovitaminosis D type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. **Endocr. J.**, Jacksonville, n. 53, p. 503-510, 2006.
- 137- DIAZ, V. A. et al. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. **J. Am. Board Fam. Med.**, Lexington, v. 22, n. 5, p. 521-527, 2009.
- 138- SHEHAB, D. et al. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes? **Diabet. Med.**, Chichester, v. 29, n. 1, p. 43-49, Jan. 2012.
- 139- PILZ, S. et al. 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.**, Philadelphia, n. 93, p. 3927-3935, 2008.
- 140- MOHAMED, B. et al. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, n. 96, p. 1931-1942, 2011.
- 141- LI, K. et al. Association of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into cancer Nutrition study (EPIC-Heidelberg). **Heart**, London, n. 98, p. 920-925, 2012.
- 142- BOLLAND, M. J. et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis, **BMJ**, London, n. 342, p. d2040, Apr 19 2011.
- 143- PRENTICE, R. L. et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. **Osteoporosis Int.**, London, p. 567-580. Dec. 2012.
- 144- LEWIS, J. R. et al. Calcium Supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: result of 5-years RCT and 4.5 year follow-up. **J. Bone Miner. Res.**, New York, n. 26, p. 35-41, 2011.
- 145- ZHU, K.; PRINCE, R. L. Calcium and bone. **Clin. Biochem.**, Toronto, n. 45, p. 936-942, 2012.
- 146- BOLLAND, M. J. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. **BMJ**, London, n. 341, p. c3691, 2010.



- 147- MANSON, J. E. et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. **Menopause**, New York, n. 17, p. 683-691, 2010.
- 148- KHAM, B. et al. Associations of long-term dietary calcium intake with fractures, cardiovascular events and aortic calcifications: a population-based, prospective cohort study. In: ASBMR - ANNUAL MEETING, 2012, Melbourne. **Apresentação oral**. Washington: The American Society for Bone and Mineral Research, 2012. Disponível em: <<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=772738eb-9c66-4b08-883c-ea8c7dc66392>>. Acesso em: 20 jan. 2013.

**APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Assinatura do representante \_\_\_\_\_

**Dados do declarante:**

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

Representante legal: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

**Declaração do pesquisador:**

Declaro, para fins de realização de pesquisa, ter elaborado este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido cumprindo as exigências da res. 196/96 do Ministério da Saúde e que obtive a assinatura da declarante acima qualificada de forma apropriada e voluntária.

Recife, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO

### Questionário

#### 1- Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ data nascimento: \_\_/\_\_/\_\_

Data da entrevista: \_\_/\_\_/\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

**2- Grau de instrução:** Marcar um círculo: Analfabeto 1º grau 2º grau Universitário

**3- Renda familiar em salários mínimos mensal:** 1 a < 5 ( ), 5 a 10 ( ) e > 10 ( )

**4- Duração do diabetes:**

**5- Tempo de menopausa:**

**6- História progressiva:**

-Acidente vascular cerebral: Sim ( ) Não ( )

-Amputação: Sim ( ) Não ( )

-Doença arterial coronariana: Sim ( ) Não ( )

-Outras comorbidades:

-Cirurgia:

**7- Medicamentos em uso:**

Insulina: Sim ( ) Não ( )

Anti-hipertensivos: \_\_\_\_\_

Antidiabéticos orais: \_\_\_\_\_

Antilipidêmicos: \_\_\_\_\_

Antiplaquetários:

Outras drogas:

**7- Suplemento de cálcio:** Sim ( ) Não ( )

Quanto de cálcio \_\_\_\_\_

**8 - Ingestão diária de cálcio:**

Copos de leite diário \_\_\_\_\_

Fatias de queijo diário \_\_\_\_\_

Copos de iogurte diário \_\_\_\_\_

**9 - Exposição solar**

- Áreas expostas diariamente: circular as opções abaixo

Ambos os braços (0,18) / ambas as pernas (0,36) / parte anterior do tronco (0,18) / parte posterior do tronco (0,18) / cabeça (0,09) / períneo (0,01)

-Tempo (minutos) por dia de exposição ao sol: \_\_\_\_\_

**10- Atividade física:**

-Como classifica sua atividade física:

Não tem ( )

Leve ( ) caminhadas, pedaladas, danças  $\geq 3$  horas/semana.

Moderada ( ) correr, fazer ginástica ou pratica de esportes  $\geq 3$  horas/semana.ss

Intensa ( ) treinamento para competição

**11- Tabagismo:**

Fumante atual ( ) não fumante ( )

**12- Ingestão de álcool:**

Nunca, < 1 dia/semana, 1 a 4 dias/semana,  $\geq 5$  dias/semana.

**13- Tipos de pele:**

Tipo I : pele muito clara, sempre queima, nunca bronzeia. ( )

Tipo II : pele clara, sempre queima e algumas vezes bronzeia. ( )

Tipo III : Pele menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia. ( )

Tipo IV : Pele morena clara, raramente queima e sempre bronzeia. ( )

Tipo V : Pele morena escura, raramente queima e sempre bronzeia. ( )

Tipo VI : pele negra, nunca queima e sempre bronzeia. ( )

**ANEXO A - HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES –  
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE  
HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES


COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

Recife, 25 de março de 2011.

Prezado Investigador Principal  
Dr. Luiz Griz

Informamos a Vsa., que foi aprovado na reunião do dia 23/03/2011, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães, o projeto de pesquisa, **“DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM MULHERES PORTADORAS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA PÓS-MENOPAUSA”**, nº do registro do Comitê 27, CAAE-0026.0.236.000-11 conforme normas para pesquisa envolvendo seres humanos resolução 196/96.

Atenciosamente,

  
M<sup>a</sup> Tereza Dutra Fragoso  
Secretária Executiva do Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital Agamenon Magalhães

Estrada do Arraial – 2723 – Casa Amarela – Recife - PE – CEP 52051380  
Fone: 31841769