



Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D em idosos com *Diabetes mellitus* tipo 2 atendidos em um Hospital Universitário de Ribeirão Preto (SP).

Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in elderly patients with *Diabetes mellitus* type 2 attended at University Hospital in Ribeirão Preto (SP).

André Luiz Cicilini¹, Malena Verona Singling², Karen Andreza da Silva³, Adriana Pelegrino Pinho Ramos⁴.

1- Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto

2- Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto

3- Bacharel em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Ribeirão Preto

4- Doutora em Análises Clínicas. Docente dos Cursos de Medicina e Ciências Farmacêuticas; Coordenadora do Laboratório de Análises Clínicas do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Ribeirão Preto

Endereço: Universidade de Ribeirão Preto, Curso de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Análises Clínicas. Av. Costábile Romano, 2201 Hospital Electro Bonini, subsolo 2, Riberânia, 14096900 - Ribeirão Preto, SP - Brasil

Telefone: (16) 36036777/ Fax: (16) 36036768

apinho@unaerp.br

Hospital Electro Bonini – Universidade de Ribeirão Preto

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Resumo

Modelo do estudo: estudo transversal, descritivo e quantitativo. Objetivos: quantificar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] em pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e o perfil epidemiológico associado. Métodos: dosagem de 25(OH)D em pacientes ≥ 60 anos e diagnóstico de DM2 confirmado. Resultados: inclusos 81 pacientes, 59 mulheres e 29 homens com idade de 69,77 ($\pm 7,30$) anos. Brancos: 64,20%; Pardos 19,75%; Pretos: 9,88%; Amarelos: 6,17%. Suplementação de vitamina D: 12,34%. Nível sérico de 25(OH) D: 24,63 ($\pm 7,89$) ng/mL – insuficiência; 23,46% suficientes, 28,40% deficientes e 48,15% insuficientes. Homens: 26,57 ($\pm 8,33$) ng/mL, Mulheres: 23,42 ($\pm 6,66$) ng/mL (t de Student $p = 0,0348$). Por IMC: peso normal 24,33 ($\pm 8,02$) ng/mL, sobrepeso: 26,74 ($\pm 6,93$) ng/mL, obesidade grau I: 20,94 ($\pm 8,32$) ng/mL, obesidades graus II e III: 18,78 ($\pm 8,75$) ng/mL (ANOVA One way $p = 0,0189$). Por controle glicêmico - HbA1c $< 7,5\%$: 27,85 ($\pm 7,70$) ng/mL; $\geq 7,5\%$: 20,71 ($\pm 6,50$) ng/mL (t de Student $p = 0,001$). Glicemia Jejum < 130 mg/dL: 26,87 ($\pm 7,57$) ng/mL, > 130 mg/dL: 22,04 ($\pm 6,91$) ng/mL (t de Student $p = 0,003$). Glicemia pós-prandial < 180 mg/dL: 25,54 ($\pm 7,22$) ng/mL, ≥ 180 mg/dL: 21,24 ($\pm 6,49$) ng/mL (t de Student $p = 0,003$). Conclusão: houve prevalência elevada de hipovitaminose D em pacientes idosos com DM2, sendo maior em mulheres e obesos graus II e III. Possíveis causas: obesidade, síndrome metabólica, menopausa e baixa exposição solar. Identificada relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH) D e as variáveis de controle de glicêmico (HbA1c, GJ e GPP).



Palavras-chave: 25-hidroxivitamina D; *Diabetes mellitus*; Deficiência de vitamina D; Resistência à Insulina.

Abstract

Study Design: a cross-sectional, descriptive and quantitative study. **Objectives:** To quantify the serum levels of 25-hydroxyvitamin D 25 (OH) D in elderly patients with diabetes mellitus type 2 (TD2) and the associated epidemiological profile. **Methods:** dosage of 25(OH)D in patients ≥ 60 years and diagnosis of confirmed T2D. **Results:** 81 patients were included, 59 women and 29 men aged 69,77 ($\pm 7,30$) years. Whites: 64,20%; Browns: 19,75%; Blacks: 9,88%; Yellows: 6,17%. Vitamin D supplementation: 12,34%. Serum level of 25(OH)D: 24,63 ($\pm 7,89$) ng/mL - insufficiency; 23,46% sufficient, 28,40% deficient and 48,15% insufficient. Men: 26,57 ($\pm 8,33$) ng/mL, Women: 23,42 ($\pm 6,66$) ng/ml (t-Test $p = 0,0348$). For BMI: normal weight 24,33 ($\pm 8,02$) ng /mL, overweight: 26,74 ($\pm 6,93$) ng /mL, obesity grade I: 20,94 ($\pm 8,32$) ng/mL, obesity grades II and III: 18,78 ($\pm 8,75$) ng/mL (ANOVA One way $p = 0,0189$). By glycemic control - HbA1c $<7,5\%$: 27,85 ($\pm 7,70$) ng/mL; $\geq 7,5\%$: 20,71 ($\pm 6,50$) ng/mL (t-Test = 0.001). Glucose Fasting <130 mg/dL: 26,87 ($\pm 7,57$) ng/mL, >130 mg/dL: 22,04 ($\pm 6,91$) ng/mL (t-Test = 0,003). Postprandial glycemia <180 mg/dL: 25,54 ($\pm 7,22$) ng/mL, ≥ 180 mg/dL: 21,24 ($\pm 6,49$) ng/mL (t-Test $p = 0,003$). **Conclusion:** there was a high prevalence of hypovitaminosis D in elderly patients with T2D, higher in women and obese patients in grades II and III. Possible causes: obesity, metabolic syndrome, menopause and low sun exposure. We identified an inverse relationship between serum 25 (OH) D levels and glycemic control variables (HbA1c, GJ and GPP).

Keywords: Vitamin D; *Diabetes mellitus*; Vitamin D deficiency; Insuline Resistance.

Introdução

A presença de receptores de vitamina D (VDR) e da 1,25 α -hidroxilase, enzima que converte o pró-hormônio na molécula ativa, no pâncreas, próstata, cólon, cérebro, entre outros, possibilitou a descoberta de efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos da 1,25 dihidroxivitamina D além da clássica ação no metabolismo do cálcio e fósforo.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Os baixos níveis séricos dessa vitamina foram arrolados ao diabetes mellitus tipo 1 (DM1), 2 (DM2), gestacional (DMG), resistência aumentada à insulina, obesidade, síndrome metabólica (SM), doenças cardiovasculares (DCV), autoimunes, hipertensão (HAS) e neoplasias.^{1,2,3,4,5,6,7,8}



O VDR, a 1,25 α -hidroxilase e as proteínas ligadoras de cálcio dependentes de vitamina D (DBP) presentes no tecido pancreático fundamentam que a vitamina regula a função das células beta, por meio indireto, através das concentrações de cálcio, ou direto, agindo em seu receptor.^{9,10}

Evidências científicas demonstram relação inversa entre níveis de vitamina D e resistência à insulina ou diminuição de sua secreção. A hipovitaminose D se apresenta como fator de risco para o desenvolvimento de DM2 e se correlaciona com descontrole da hemoglobina glicada (HbA1c) e disfunção das células beta-pancreáticas.^{5,9,11,12,13}

Segundo o *Diabetes Atlas 2017* da *International Diabetes Federation (IDF)*, a prevalência de *diabetes mellitus* (DM) em idosos com mais de 65 anos é estimada em 18,8%. Atualmente há 4,3 milhões de pessoas com > 65 anos vivendo com a doença no Brasil, ocupando a 4ª posição no ranking mundial. De 2017 a 2045 os gastos com idosos diabéticos >70 anos aumentarão em 104 milhões de dólares.¹⁴

Idosos também tem maior risco de desenvolver hipovitaminose D devido a senescência orgânica (diminuição da função renal; atrofia de pele – determinando menor conversão cutânea de vitamina D), baixa exposição solar, doenças crônicas, menopausa, alterações na dieta, institucionalização e problemas financeiros.^{1,2,4} Estima-se hoje 1 bilhão de pessoas com deficiência ou insuficiência de calcitriol.¹⁵

A maioria dos países latino-americanos não desenvolve um sistema de vigilância epidemiológica fiável para as doenças e agravos não transmissíveis (DANT). Com efeito, dada a magnitude da prevalência da hipovitaminose D e DM2, e ainda sua correlação mórbida, mais do que interesse teórico, o presente estudo tem preocupações epidemiológicas, econômicas e sociais.

Material e Métodos

Trata-se de estudo descritivo, abordagem quantitativa e delineamento transversal. Aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto (Unaerp), sob o protocolo nº 371.362, atendendo à Resolução



do Conselho Nacional de Saúde 466/2012. O projeto recebeu fomento do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PIBIC/CNPQ).

O estudo foi conduzido no Hospital Electro Bonini (HEB) da Unaerp, estabelecimento universitário, de nível secundário, médio porte, localizado na distrital de saúde leste, abrangendo uma população estimada em 160.000 pessoas na cidade de Ribeirão Preto.

Este município é localizado no estado de São de Paulo, Brasil, com IDH-M (2010) de 0,80 (elevado); população estimada em 682.302 pessoas em 2017, sendo 31.377 homens e 44.804 mulheres com idade ≥ 60 anos.¹⁶

Critérios de inclusão: idade ≥ 60 anos e diagnóstico de DM2 confirmado. A entrevista ocorreu com pacientes ambulatoriais agendados para realizar exames de controle glicêmico [glicemia jejum (GJ), glicemia pós-prandial (GPP) ou HbA1c] no Laboratório de Análises Clínicas do Curso de Ciências Farmacêuticas (LAC - CCF UNAERP) do HEB. O laboratório participa do Programa de Controle de Qualidade (PNCQ) da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).

Os critérios de exclusão consistiram em pacientes < 60 anos ou ≥ 60 anos sem diagnóstico de DM2 confirmado. Ao longo do estudo foram censurados pacientes que evoluíram para óbito, estavam em investigação inicial de DM2 ou diagnóstico de pré-diabetes, mesmo em uso de medicações hipoglicemiantes.

A seleção ocorreu de agosto de 2014 a abril de 2015. A cadeia de processos consistiu em coleta de dados (triagem, entrevista e punção sanguínea), dosagem de vitamina D e perfil glicêmico (previamente solicitado pelo clínico), análise estatística e revisão de prontuário médico, com término em novembro de 2016.

Na entrevista, o paciente recebeu explicações além do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Respondeu a um questionário com nome, cor da pele, sexo, profissão, tempo de diagnóstico de DM2, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), medicamentos em uso, comorbidades, periodicidade de avaliação lipídica e glicêmica, consumo de alimentos ricos



em vitamina D, hábitos de vida (uso de protetor solar, exposição solar, atividade física, tabagismo, etilismo) e antecedentes familiares de DM2.

Coletou-se sangue por punção venosa à vácuo, Vacutainer®. Armazenou-se 7 mL em tubo contendo ativador de coagulação e gel separador de coágulo (tampa amarela) e 4,5 mL em tubo contendo EDTA-K₂ (tampa roxa). As dosagens de glicemia foram realizadas no aparelho Hitachi 911®, utilizando o kit para determinação da glicose da Biotécnica®; e as de HbA1c no Cobas Mira Plus Roche® com o kit hemoglobina Roche®.

Os cortes utilizados como bom controle glicêmico foram: GJ - tolerável até 130 mg/dL; GPP - tolerável até 180 mg/dL; Hb1Ac <7,5%, de acordo com as metas das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).¹⁷

As dosagens de vitamina D foram realizadas por eletroquimioluminescência no aparelho Elecsys da Roche® por laboratórios de apoio ao LAC – CFF Unaerp. Padronizou-se o resultado em nanograma por mililitro (ng/mL) adotando-se como valores de referência: deficiência: < 20,0 ng/mL; insuficiência: 20,0 a 29,9 ng/mL; suficiência: ≥ 30,0 ng/mL de acordo com o *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*.¹⁸

A estatística foi subdividida em dois módulos: perfil epidemiológico e análises laboratoriais de 25(OH) D com revisão de prontuário médico.

Para análise do perfil epidemiológico, os dados numéricos, gráficos e tabelas foram construídos no *Microsoft Excel 2010*®. Por se tratar de variáveis numéricas brutas utilizamos apenas média (desvio padrão) ou frequência absoluta (n) e relativa (%).

Os parâmetros do perfil epidemiológico consistiram em: sexo, cor, idade, tempo de diagnóstico da doença, IMC, controles glicêmico, lipídico e anti-hipertensivo; comorbidades; consumo de alimentos ricos em vitamina D, hábitos de vida e antecedentes familiares.

O IMC foi calculado com o peso e altura mensurados *in loco* utilizando a fórmula clássica $IMC = peso / altura^2$. Os grupos foram classificados em abaixo do peso: < 18,5 kg/m²; peso normal: 18,5 - 24,9 kg/m²; sobrepeso: 25,0 - 29,9 kg/m²; obesidade grau I: 30,0 - 34,9 kg/ m²; obesidade grau II: 35,0 - 39,9 kg/ m² e obesidade grau III: ≥ 40,0 kg/ m², seguindo as diretrizes da



Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso).¹⁹

Para fins epidemiológicos, cor foi definida de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em branca, preta, parda, amarela e indígena.²⁰ Para fins de análise sérica de 25 (OH) D, foi convertida em dois grandes grupos de acordo com os fototipos de Fitzpatrick,²¹ em “brancos” (fototipos I, II e III) e “não brancos” (fototipos IV, V e VI).

Fototipos de Fitzpatrick: I – branco (pele muito clara, cabelos geralmente ruivos; muito sensível ao Sol); II – branco (pele branca, cabelos loiros e olhos claros; sensível ao Sol); III – moreno claro (pele branca, cabelos castanhos, escuros ou pretos; sensibilidade normal ao Sol); IV – moreno moderado (pele clara ou bege, incluindo os orientais; sensibilidade normal ao Sol); V – moreno escuro (pele parda escura ou marrom médio; pouco sensível ao Sol); VI – negra (pele totalmente pigmentada; resistente ao Sol).²¹

Os valores foram expressos em média (desvio padrão), frequência absoluta (n) e relativa (%). Para as análises estatísticas, utilizamos os testes *t* de Student não pareado (comparação entre dois grupos), ANOVA One way não pareado (comparação de mais de dois grupos) e Shapiro Wilk (verificação de normalidade). Adotou-se significância $p < 0,05$, e intervalo de confiança (IC) de 95% no software *GraphPad Prism 6.1*®.

Os parâmetros foram: níveis séricos de 25(OH) D na amostra; por sexo; por cor; por idade - comparação entre os grupos 60 – 65 anos/66 – 70 anos/ > 70 anos; por tempo de diagnóstico de DM2; por IMC e por níveis glicêmicos (HbA1c, GJ e GPP).

Resultados

Selecionados 96 pacientes, com inclusão de apenas 81 no presente estudo, sendo 52 do sexo feminino e 29 do sexo masculino. Até o final, 15 pacientes foram retirados, por óbito (n=2), censurados pelos critérios de exclusão (n=6), desistência (n=5) ou incompatibilidade de registro (n=2).

A faixa etária da pesquisa foi de 69,77 ($\pm 7,30$) anos, com tempo de diagnóstico de DM2 de 11,62 ($\pm 8,25$) anos e cor branca majoritária, 64,20%



(n=52), ante 19,75% de pardos (n=16), 9,88% de pretos (n=8) e 6,17% de amarelos (n=5). A média do IMC de 29,50 ($\pm 4,90$) kg/m² mostra uma população com sobrepeso (distribuição detalhada na tabela 1).

O tempo da terapêutica foi de 5 a 10 anos para 53,09% dos pacientes, sendo o Cloridrato de Metformina (posologia de 500 mg até 1 g/dia) o medicamento mais utilizado, em monoterapia ou associado, para 61% dos entrevistados. A avaliação médica e exames laboratoriais ocorrem em seis meses ou menos para 91,35% dos pacientes. Cerca de 80% apresentaram histórico familiar de DM2.

Do total, 63 pacientes apresentaram dislipidemia (77,78%) e 69 HAS (85,19%). A terapêutica mais utilizada foi Sinvastatina 20 mg ou 40 mg/dia para 35,8% dos pacientes e Enalapril 10 a 20 mg/dia para 39,51%. A avaliação terapêutica também é semestral.

Identificamos 65 pacientes com SM de acordo com critérios diagnósticos do *National Institutes of Health*, sendo três ou mais dos seguintes: circunferência abdominal ≥ 89 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; HDL ≤ 40 mg / dL em homens ou ≤ 50 mg/dL em mulheres; Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; Glicemia ≥ 100 mg / dL.²²

Das lesões em órgãos alvos do metabolismo da vitamina D, 20,98% dos pacientes eram portadores de doença renal crônica (DRC) em vários estágios, 7,40% de esteatose hepática, 16,05% doença do TGI (doença do refluxo gastroesofágico ou gastrite), mas nenhum doença inflamatória intestinal ou desabsortiva. Realizavam suplementação de vitamina D 12,34% dos pacientes.

Cerca de 30% eram hipotireoideos, aproximadamente 2,47% hipertireoideos, 2,47% possuíam doenças reumáticas (espondilite, artrite ou atrose) e 24,69% apresentaram osteopenia ou osteoporose. Nenhum dos pacientes apresentou alterações nos níveis de paratormônio (PTH), distúrbios das paratireoideas ou dos níveis de cálcio.



Tabela 1 – Características descritivas dos pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), período de 2014 a 2015, Ribeirão Preto – SP. Valores expressos em média (desvio padrão) ou frequência absoluta (n) e relativa (%).

Variáveis	Média (\pm desvio padrão) ou n (%)
Sexo	81(100%)
Feminino	52 (64,2%)
Masculino	29 (35,8%)
Cor	81(100%)
Branco	52(64,20%)
Pretos	8(9,88%)
Pardos	16(19,75%)
Amarelos	5(6,17%)
Indígenas	0(0)%
Idade (em anos)	69,77 (\pm 7,30)
60 – 65	28 (34,57%)
66 – 70	23 (28,40%)
>70	30 (37,03%)
Tempo de diagnóstico (em anos)	11,62 (\pm 8,25)
IMC (em kg/m ²)	29,50 (\pm 4,90)
Abaixo do peso	0 (0%)
Peso normal	17 (20,99%)
Sobrepeso	31 (38,27%)
Obesidade grau I	19 (23,45%)
Obesidade grau II	11 (13,58%)
Obesidade grau III	3 (3,70%)
Dislipidemia	63 (77,78%)
HAS	69 (85,19%)
SM	65 (80,24%)
DRC	17 (20,98%)
Esteatose Hepática	6 (7,40%)
Doenças do TGI (DRGE e gastrite)	13(16,05%)
Hipotireoidismo	24 (29,62%)
Hipertireoidismo	2 (2,47%)
Doenças Reumáticas	2 (2,47%)
Doença Mineral óssea	20 (24,69%)
Distúrbios do PTH	0 (0%)
Suplementação com vitamina D	10 (12,34%)

IMC: Índice de Massa Corporal. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. SM: Síndrome Metabólica. DRC: Doença Renal Crônica. DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico. PTH: Paratormônio.



O inquérito sobre consumo de alimentos ricos vitamina D, exposição ao Sol, uso de protetor solar e hábitos de vida estão descritos na tabela 2. O consumo desses alimentos é baixo e a frequência é variável (tabela 2). A maioria, 71,60%, dos pacientes nunca se expõe ao Sol, poucos usam protetor solar e 66,67% são sedentários. Etilismo e tabagismo atual foram negados por 79,01% e 71,60% respectivamente.

Tabela 2 – Consumo de alimentos ricos em vitamina D, exposição ao Sol, uso de protetor solar e hábitos de vida dos pacientes com DM2, período de 2014 a 2015, Ribeirão Preto – SP. Valores expressos em frequência absoluta (n) e frequência relativa (%).

Variável	Diariamente	Frequentemente	Às vezes	Raramente	Nunca
Alimentos ricos em vitamina D					
Peixe gordo 100g = 530 UI* Consumo per capta da amostra: 30g ou 159 UI	-	8 (9,88%)	12 (14,81%)	33 (40,74%)	28 (34,57%)
Ostras 100g = 320 UI* Consumo per capta da amostra: 0g ou 0 UI	-	-	-	-	-
Ovo cozido 100g = 88 UI* Consumo per capta da amostra: 41,91 g ou 36,88 UI	7(8,64%)	24(29,63%)	12(14,81%)	17(20,99%)	21(25,93%)
Manteiga 100g = 60UI* Consumo per capta da amostra: 4,59g ou 2,75 UI	8 (9,88%)	13 (16,05%)	11(13,58%)	8 (9,88%)	41(50,62%)
Queijos 100g = 102 UI* Consumo per capta da amostra: 35,44g ou 36,14 UI	18(22,22%)	21(25,93%)	18(22,22%)	13(16,05%)	11(13,58%)
Cogumelos 100g = 52 UI* Consumo per capta da amostra:	-	1(1,23%)	2(2,47%)	8(9,88%)	70(86,42%)



4,81g ou 2,5 UI					
Visceras 100g = 50 UI* Consumo per capta: 58,5 UI	20(24,69%)	37(45,68%)	6(7,41%)	6(7,41%)	12 (14,81%)
Leite Fortificado 100g = 276 UI* Consumo per capta da amostra: 15,19g ou 41.92 UI	-	1(1,23%)	3(3,70%)	2(2,47%)	75(92,59%)
Vegano ou vegetariano	-	-	-	-	-
Exposição ao Sol					
	7(8,64%)	8(9,88%)	6(7,41%)	2(2,47%)	58(71,60%)
Protetor Solar					
FPS 15	-	1(1,23%)	-	-	80(98,77%)
FPS 30	4(4,94%)	3(3,70%)	4(4,94%)	-	70(86,42%)
FPS 50	1(1,23%)	1(1,23%)	1(1,23%)	1(1,23%)	77 (95,06%)
FPS 60	3(3,70%)		2(2,47%)	1(1,23%)	75(92,59%)
Atividade Física					
Caminhada	8(9,88%)	9(11,11%)	8(9,88%)	2(2,47%)	54(66,67%)
Esteira	-	5(6,17%)	1(1,23%)	-	75(92,59%)
Hidroginástica		1(1,23%)	4(4,94%)		76(93,83)
Tabagismo atual					
	13(16,05%)	-	-	-	68(83,95%)
Etilismo atual					
	-	-	9(11,11%)	-	72(88,89%)

* Adaptado de *United States Department of Agriculture (USDA)*.²³ FPS: Filtro de Proteção Solar

O nível sérico de 25 (OH) D foi de 24,63 ($\pm 7,89$) ng/mL, demonstrando insuficiência. Apresentaram níveis suficientes 23,46% dos pacientes, 28,40% deficientes e 48,15% insuficientes. Os homens obtiveram 26,57 ($\pm 8,33$) ng/mL



e as mulheres 23,42 (\pm 6,66) ng/mL. Houve diferença significativa entre os sexos (*t* de Student $p = 0,0348$).

Comparando os quatro grupos de IMC, “peso normal, sobrepeso, obesidade grau I e obesidade graus II e III”, foram encontrados níveis insuficientes nos três primeiros e deficiência no último, com médias respectivas de 24,33 (\pm 8,02) ng/mL, 26,74 (\pm 6,93) ng/mL, 20,94 (\pm 8,32) ng/mL e 18,78 (\pm 8,75) ng/mL. Houve diferença significativa dos três grupos em relação ao grupo de obesidade graus II e III, (ANOVA One Way $p = 0,0189$).

Comparando o grupo “branco” (fototipos I, II, III) com “não brancos” (fototipos IV, V e VI), não houve diferença significativa (*t* de Student $p = 0,169$), com valores de 25(OH) D de 24,0 (\pm 7,92) ng/mL e 25,76 (\pm 7,85) ng/mL respectivamente.

A hipovitaminose D nesses pacientes não teve relação inversa com a idade, pois não houve diferença significativa quando comparados os grupos de 60 – 65 anos vs. 66 – 70 vs. > 70 anos (ANOVA One way $p = 0,225$). Não houve relação também com o tempo de doença quando se comparou pacientes com 0 a 5 anos de diagnóstico vs. 6 a 10 v.s >10 anos (ANOVA One way $p = 0,639$). Os valores médios podem ser consultados na tabela 3.

Analisando o controle glicêmico pela HbA1c, grupo com bom controle (HbA1c <7,5%) obteve média de 25 (OH) D de 27,85 (\pm 7,70) ng/mL e o com mau controle (\geq 7,5%) de 20,71 (\pm 6,50) ng/mL. Nesta amostra, a hipovitaminose D se relaciona inversamente com os níveis de HbA1c, havendo diferença significativa entre o bom controle e o mau controle (*t* de Student $p = 0,001$).

Analisando o controle glicêmico pela GJ, grupo com bom controle (<130 mg/ dL) obteve média de 25 (OH) D de 26,87 (\pm 7,57) ng/mL e com mau controle (>130 mg/ dL) de 22,04 (\pm 6,91) ng/mL. Nesta amostra, a hipovitaminose D também se relaciona inversamente com os níveis de GJ, havendo diferença significativa entre o bom controle e o mau controle (*t* de Student $p = 0,003$).

Analisando o controle glicêmico pela GPP, grupo bom controle (<180 mg/dL) obteve média de 25,54 (\pm 7,22) ng/mL e o com mau controle (\geq 180 mg/dL) de 21,24 (\pm 6,49) ng/mL. Nesta amostra, a hipovitaminose D



novamente se relaciona inversamente com os níveis de GPP, havendo diferença significativa entre o bom controle e o mau controle (*t* de Student $p = 0,003$).

Tabela 3 – Níveis séricos de 25 (OH) D na amostra, por sexo, cor, IMC, idade, tempo de diagnóstico de DM2 e controle glicêmico; período de 2014 a 2015, Ribeirão Preto – SP. Valores expressos em média (desvio padrão), frequência absoluta (n) e frequência relativa (%).

Parâmetros	Média (desvio padrão) em ng/mL ou n (%)	Significância de p ($p < 0,05$)
Nível sérico de 25 (OH) D		
Nível sérico de 25 (OH) D	24,63 ($\pm 7,89$)	NSA
Suficiência	19 (23,46%)	
Insuficiência	39 (48,15%)	
Deficiência	23(28,40%)	
Nível sérico de 25 (OH) D por sexo		
Nível sérico de 25 (OH) D por sexo		* $p = 0,0348$
Masculino	26,57 ($\pm 8,33$)	
Feminino	23,42 ($\pm 6,66$)	
Nível sérico de 25 (OH) D por cor		
Nível sérico de 25 (OH) D por cor		* $p = 0,1698$
Branco (Fototipos I, II e III)	24,0 ($\pm 7,92$)	
Não Branco (Fototipos IV, V e VI)	25,76 ($\pm 7,85$)	
Nível sérico de 25(OH) D por IMC		
Nível sérico de 25(OH) D por IMC		** $p = 0,0189$
Peso normal	24,33($\pm 8,02$)	
Sobrepeso	26,74 ($\pm 6,93$)	
Obesidade grau I	24,95($\pm 8,32$)	
Obesidade grau II e III	18,78 ($\pm 8,75$)	



Nível sérico de 25 (OH) D por idade		** $p = 0,2259$
60 – 65 anos	24,58 ($\pm 7,55$)	
66 – 70 anos	26,80 ($\pm 8,89$)	
> 70 anos	23,02 ($\pm 7,23$)	
Nível sérico de 25 (OH) D por tempo de diagnóstico do DM2		** $p = 0,6398$
0 a 5 anos	26,13 ($\pm 7,06$)	
6 a 10 anos	23,50 ($\pm 8,01$)	
> 10 anos	24,40 ($\pm 9,70$)	
Níveis Séricos de 25 (OH) D por controle glicêmico – HbA1c		
Bom controle (<7,5%)	27,85 ($\pm 7,70$)	* $p = 0,0001$
Mau controle ($\geq 7,5\%$)	20,71 ($\pm 6,50$)	
Níveis Séricos de 25 (OH) D por controle glicêmico – Glicemia Jejum		* $p = 0,0003$
Bom controle	26,87 ($\pm 7,57$)	
Mau Controle	22,04 ($\pm 6,91$)	
Níveis Séricos de 25 (OH) D por controle glicêmico – Glicemia pós-prandial		* $p = 0,0003$
Bom controle	25,54 ($\pm 7,22$)	
Mau Controle	21,24 ($\pm 6,49$)	

25 (OH) D: 25 hidroxivitamina D. HbA1c: Hemoglobina glicada. NSA: não se aplica. *Teste t de Student. **ANOVA One Way.



Discussão

Os resultados do presente estudo demonstraram prevalência de hipovitaminose D em pacientes idosos com DM2, com níveis séricos de 25 (OH) D de 24,63 (\pm 7,89) ng/ mL e relação inversa entre seus valores e a HbA1c, GJ, GPP. Há consonância com as evidências científicas que têm demonstrado correlação positiva entre hipovitaminose D e resistência à insulina, descontrole da doença e progressão mais rápida para complicações.

O estudo de Dalgard et. al²⁴ com metodologia semelhante, envolvendo 327 mulheres e 341 homens com idade média de 72,5 anos, demonstrou que os níveis de vitamina D encontrados (20 ng/ mL) duplicou os riscos do DM2 recentemente diagnosticado e que a suficiência de vitamina D pode fornecer proteção contra a doença.

Muitos outros estudos têm correlacionado a hipovitaminose D com diabetes mellitus tipo 2 ou resistência aumentada à insulina, tanto em ensaios clínicos, quanto em modelos animais,^{9,11,12,13,25} além da sua relação com o risco de desenvolver DM2 ou qualquer resistência à insulina futuramente.²⁶

Essa hipovitaminose também está associada à progressão mais rápida para retinopatia diabética²⁷ e neuropatia diabética, com risco 1,22 vezes maior que a população geral,²⁸ além de forte associação entre hipovitaminose D e prevalência de doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes com DM2.⁵

A revisão sistemática com metanálise de Pittas et. al¹⁰ reuniu mais de 120 estudos que elucidam o papel da vitamina D no pâncreas. O efeito direto através de conversão local pela 1,25 α hidroxilase e ligação com o VDR ativa a transcrição do gene da insulina humana. Indiretamente, normaliza as concentrações extracelulares de cálcio e assim facilita a passagem deste íon nas células beta através da DBP permitindo a secreção adequada de insulina.¹⁰



Há secreção prejudicada deste hormônio em ratos com hipovitaminose D (*in vitro e in vivo*) e em camundongos que não possuem VDR funcionais no pâncreas. Níveis suficientes de vitamina D inibem citocinas envolvidas com apoptose de células beta e resistência à insulina nos modelos animais.¹⁰

Em nosso estudo houve correlação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e os valores de HbA1c, GJ e GPP. Os grupos com mau controle glicêmico apresentaram valores inferiores da vitamina com diferença significativa em relação aos de bom controle, semelhante ao encontrado na literatura. Nesta, é relatado ainda, em alguns casos, associação independente com IMC, triglicérides, tabagismo e sexo.²⁴ A reposição da vitamina com o objetivo de normoglicemia é controversa.^{29,30,31}

Uma revisão sistemática com 36 estudos clínicos randomizados, analisando os efeitos da suplementação de vitamina D sobre o controle glicêmico (HbA1c, glicemia plasmática e modelos de resistência à insulina), concluiu que as evidências eram insuficientes para recomendar a suplementação de vitamina D para controle glicêmico.³²

As mulheres apresentaram níveis inferiores de vitamina D em relação aos homens com diferença significativa (*t* de Student $p = 0,0348$). A pós-menopausa explica essa diferença, pois ela é fator de risco para hipovitaminose D e DM. Um estudo concluiu que os níveis de 25(OH) D tiveram relação inversa e direta significativa com a glicemia além da hipovitaminose D ser fator de risco potencial para desenvolver SM em mulheres pós-menopausadas ou vice-versa.³³

Pacientes de um estudo com 55 mulheres menopausadas, diabéticas do tipo 2 e com idade de $66 \pm 8,5$ anos apresentaram insuficiência de vitamina D, $21,4 \pm 11,4$ ng/mL e, menores níveis em relação ao grupo controle, $30,3 \pm 9,4$ ng/mL ($p < 0,0001$). Além disso, até 45% delas apresentaram hipovitaminose D mesmo com suplementação. A obesidade foi o fator de risco para baixos níveis de 25 (OH) D nessas mulheres.³⁴

As DANT como DM, HAS, dislipidemia, obesidade e SM requerem atenção, pois juntas estão envolvidas em desfechos cardiovasculares como



infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, DRC com grande prejuízo social e econômico.^{17,35,36}

O DM afeta 4,3 milhões de idosos no Brasil;¹⁴ a dislipidemia foi verificada em 59,74% de uma amostra representativa de São Paulo,³⁵ a HAS atinge mais de 60% dos idosos.³⁶ A obesidade aumentou 60% em dez anos, inferindo-se que esse aumento possa ter incrementado a prevalência de DM e HAS.³⁷ São preocupantes os valores em nossa amostra: 77,78% dos pacientes apresentaram dislipidemia, 85,19% HAS, 75,3% obesidade e 80,24% SM - acima dos índices nacionais, além de 66,67% dos pacientes serem sedentários .

A vitamina D é um potente supressor da biossíntese de renina, podendo reduzir a pressão arterial ou atividade da renina plasmática.⁴ Pacientes cardíacos com DM2 apresentam diferenças significativas no nível de 25 (OH) D entre os graus de aterosclerose coronariana, sendo que os triarteriais com antecedentes de infarto miocárdico e dislipidemia apresentaram menores níveis da vitamina.⁷

Os valores de 25 (OH) D foram menores em pacientes obesos graus II e III em nosso estudo, 18,78 (\pm 8,75) ng/mL, havendo diferença significativa entre os outros estádios de IMC (ANOVA One Way $p = 0,018$). A obesidade e a SM nesses pacientes podem estar associadas à hipovitaminose D encontrada.

A obesidade está ligada à resistência à insulina, assim como a hipovitaminose D; esta está presente na primeira, e ambas são ligadas à SM, desde a adolescência até a pós-menopausa.^{8,33,38,39} Obesos precisariam de pelo menos 6000-10000 UI/ dia (2 a 3x mais que a população geral) para tratar e prevenir a deficiência de vitamina D.¹⁸

Nenhum dos medicamentos utilizados continuamente por nossos pacientes tem relação com a hipovitaminose D. As drogas que influenciam os níveis séricos dessa vitamina são os anticonvulsivantes, glicocorticóides, antifúngicos (cetoconazol), colestiramina e antiretrovirais do HIV.¹⁸

A melanina é um fator protetor contra os raios UVB, diminuindo a disponibilidade de fótons para a conversão cutânea de vitamina D, portanto



uma pele mais pigmentada necessitaria de maior exposição solar para uma mesma produção de vitamina que uma pele clara.^{1,4} Em nosso estudo, a cor da pele não demonstrou relação com a hipovitaminose D, pois na comparação dos fototipos (I, II, III vs. IV, V, VI) não houve diferença significativa entre eles.

Um estudo avaliando os coeficientes do nutriente em 284 homens idosos ($69,4 \pm 6,5$ anos de idade) na cidade de Recife durante o verão também não demonstrou relação inversa entre a pigmentação da pele (fototipos I,II, III vs. IV, V , VI) e a hipovitaminose D, apesar da alta prevalência naquela amostra ($27.86 \pm 13,52$ ng/ mL).² Outro estudo avaliando a vitamina em pacientes hipertensos também não demonstrou diferença significativa entre os fototipos avaliados (ANOVA, $p = 0,96$).⁴

As implicações para o desenvolvimento de hipovitaminose D em idosos são maiores que na população adulta, pois há senescência orgânica, principalmente atrofia de pele, diminuindo a conversão de vitamina D, além de menor exposição solar, doenças crônicas, menopausa, alterações na dieta, institucionalização e problemas financeiros.^{1,2,4}

Houve em nosso estudo baixa ingestão de alimentos ricos no nutriente e uma alarmante falta de exposição solar ($> 70\%$ dos pacientes). A produção endógena é a principal fonte para os indivíduos, principalmente em países tropicais e subtropicais, correspondendo a 80% do fornecimento.^{1,2,40} Ela ocorre quando radiações da faixa UVB 290-315 nm penetram a pele, convertendo o 7-desidrocolesterol em coledalciferol na epiderme.¹

O estudo de Carvalho et. al demonstrou que a exposição solar é capaz de aumentar os níveis séricos de vitamina D significativamente e que esse coeficiente, expondo-se 100% da superfície corporal à menor dose de radiação capaz de formar eritema cutâneo, seria de até 48 ng/mL, comparável a doses de até 25.000 UI.⁴¹ Portanto, a baixa exposição solar pode ser uma das principais causas de hipovitaminose D em nosso estudo.

A obtenção exógena através de peixe gordo (óleo de fígado de bacalhau, de arenque, salmão, sardinha) e cogumelos comestíveis, entre outros, é responsável por apenas 20% do fornecimento de vitamina D. Esses alimentos são escasso nas regiões tropicais e subtropicais (incluindo o Brasil), tornando a dieta pouco importante para essas populações.^{2,40}



A *Endocrine Society* recomenda que pessoas com 50 a 70 anos ingiram 600 UI/dia e as >70 anos, 800 UI/dia para suprir suas necessidades cotidianas.¹⁸ Em nosso estudo, o avançar da idade e o tempo de DM2 não se relacionaram inversamente com os níveis de 25 (OH) D ($p = 0,2259$ e $p = 0,6398$ - ANOVA One Way).

Seja endógena ou da dieta, a vitamina D deve sofrer duas hidroxilações para formar a molécula ativa. A primeira etapa ocorre no fígado, por ação da enzima CYP2R1, já a segunda etapa, que é limitante, ocorre no rim. O calcidiol é transportado pela transcalfiferina até o túbulo contorcido proximal, onde a 1,25 α -hidroxilase (CYP27B1) hidroxila o carbono I no anel A para formar a 1,25 (OH)₂D.^{1,3}

Patologias como as hepáticas, DRC, disabsortivas e distúrbios do PTH podem causar baixa absorção ou menor produção do nutriente no organismo. Na presente amostra não foram encontrados alterações do PTH e, apesar dos vários estágios de DRC, em 20,98% dos pacientes, apenas 12,34% necessitavam e estavam repondo vitamina D.

As limitações do presente estudo correspondem àquelas inerentes aos modelos transversais descritivos, como não permitir a comprovação da relação de causa-efeito, mas apenas sugerir a casualidade da associação; refletir um corte no tempo, não representando o todo. É garantida a validade interna, contudo a validade externa fica restrita à aplicação da mesma metodologia. Apesar das limitações, há consonância entre nossos resultados e as evidências científicas de alta qualidade disponíveis na literatura.

Destarte, os profissionais de saúde devem estar atentos aos fatores de risco aventados como causa da hipovitaminose D e a possível correlação com o desenvolvimento ou agravamento do DM2, pois ambas se relacionam com as DANT que por sua vez determinam alta morbimortalidade, demasiados gastos com saúde pública e redução na qualidade e expectativa de vida da população brasileira.

As atividades multidisciplinares de promoção e prevenção da saúde centradas principalmente na atenção primária, o fortalecimento na política de atenção ao idoso bem como o desenvolvimento de estudos clínicos e



epidemiológicos fiáveis devem ser encorajados, pois nortearão o futuro de uma nação que está experimentando a inversão de sua pirâmide etária.

Conclusão

O presente estudo encontrou prevalência elevada de hipovitaminose D em pacientes idosos com DM2, sendo maior em mulheres e obesos graus II e III, com diferença significativa quando comparados aos seus grupos correspondentes. As possíveis causas foram a obesidade, síndrome metabólica, menopausa e baixa exposição solar. Identificamos relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH) D e as variáveis de controle de glicêmico (HbA1c, GJ e GPP). Ações preventivas, fortalecimento na política de atenção aos idosos e novos estudos são sugeridos para melhor elucidação ou abordagem dessa problemática.

Agradecimentos

Agradecemos toda a equipe do Laboratório de Análises clínicas do Curso de Ciências Farmacêuticas da Unaerp (LAC – CFF UNAERP), os alunos do Curso de Ciências Farmacêuticas que ali estagiaram, a professora Dr^a Marina de Toledo Durand e a Diretoria de Pesquisa, Ensino e Extensão da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP).

Referências

1. Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metabol. novembro de 2011;55(8):566–75.
2. Cabral MA, Borges CN, Maia JMC, Aires CAM, Bandeira F. Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. Clin Interv Aging. 2013;8:1347–51.
3. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. Rev Bras Reumatol. 2010;50(1):67–80.
4. Neves JPR, Silva AS, Moraes LCSL de, Diniz A da S, Costa MJ de C, Ascitti LSR, et al. Concentrações de 25-hidroxivitamina D e níveis pressóricos em idosos hipertensos. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012;56(7):415–22.



5. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(3):722–4.
6. Heyden EL, Wimalawansa SJ. Vitamin D: Effects on Human Reproduction, Pregnancy, and Fetal Well-being. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017.
7. Dzedzic EA, Gąsior JS, Pawłowski M, Dąbrowski M. Association of Vitamin D Deficiency and Degree of Coronary Artery Disease in Cardiac Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;2017:3929075.
8. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(6):389–94.
9. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820–5.
10. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017–29.
11. Mathieu C, Gysemans C, Giuliotti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(7):1247–57.
12. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone With Surrogate Markers of Insulin Resistance Among U.S. Adults Without Physician-Diagnosed Diabetes: NHANES, 2003–2006. *Diabetes Care*. 2010;33(2):344–7.
13. Martin T, Campbell RK. Vitamin D and Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2011;24(2):113–8.
14. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas 8th, 2017 update* [Internet]. 2017 [citado 3 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
15. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S–6S.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Ribeirão Preto [Internet]. IBGE cidades. [citado 3 de janeiro de 2018]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/ribeirao-preto/panorama>.
17. Milech A, Angelucci AP, Golbert A, Matheus A, Carrilho AJF, Ramalho AC, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: AC Farmacêutica; 2016. 348 p.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
19. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 ABESO -



Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4º ed. Vol. 1. São Paulo: Companygraf; 2016. 188 p.

20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça, 2008. Brasília: IBGE; 2011.

21. Rigel DS. Cancer of the skin. 2th ed. China: Elsevier Saunders; 2011. 698 p.

22. U.S. Department of Health and Human Services. The National Heart, Lung, and Blood Institute - NHLBI: Metabolic Syndrome [Internet]. [citado 4 de janeiro de 2017]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/metabolic-syndrome>.

23. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service -USDA. USDA Food Composition Databases: Vitamin D [Internet]. [citado 5 de janeiro de 2018]. Disponível em: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/index>.

24. Dalgard C, Petersen MS, Weihe P, Grandjean P. Vitamin D Status in Relation to Glucose Metabolism and Type 2 Diabetes in Septuagenarians. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1284–8.

25. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of Vitamin D With Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1379–81.

26. Feroz NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. 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*. 2008;57(10):2619–25.

27. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 2017;52 Suppl 1:S39–44.

28. Qu G-B, Wang L-L, Tang X, Wu W, Sun Y-H. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;9:25–31.

29. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C Levels With Vitamin D Status in U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1236–8.

30. Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1 in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pak J Med Sci*. 2017;33(4).

31. Iqbal K, Islam N, Mehboobali N, Asghar A, Iqbal MP. Association of vitamin D deficiency with poor glycaemic control in diabetic patients. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2016;66(12):1562–5.

32. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic



- review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2012;29(8):e142-150.
33. Srimani S, Saha I, Chaudhuri D. Prevalence and association of metabolic syndrome and vitamin D deficiency among postmenopausal women in a rural block of West Bengal, India. Slominski AT, organizador. *PLOS ONE.* 2017;12(11):e0188331.
34. Raška I, Rašková M, Zikán V, Škrha J. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Prague Med Rep.* 2016;117(1):5–17.
35. Garcez MR, Pereira JL, Fontanelli M de M, Marchioni DML, Fisberg RM. Prevalence of Dyslipidemia According to the Nutritional Status in a Representative Sample of São Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2014.
36. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et al. Capítulo 1 - Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2016 [citado 8 de janeiro de 2018];107(3). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160151>.
37. Brasil. Saúde: Obesidade cresce 60% em dez anos no Brasil [Internet]. Governo do Brasil. 2017 [citado 5 de janeiro de 2018]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/04/obesidade-cresce-60-em-dez-anos-no-brasil>.
38. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of Serum Vitamin D and the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1228–30.
39. Kim Y-S, Hwang JH, Song MR. The Association Between Vitamin D Deficiency and Metabolic Syndrome in Korean Adolescents. *J Pediatr Nurs.* 2017.
40. Pinto EA, Penteado MVC. Vitamina D. In: Penteado MVC. *Vitaminas – Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos.* 1º ed São Paulo: Manole; 2003. p. 80–1.
41. Carvalho EKB, Griz L, Fontenele T, Accioly LV, de Melo AA, Amaral LMB, et al. Serum 25OHD changes following high rates of Sun exposure in young subjects with pigmented skin living in the tropics. *Clin Exp Med Sci.* 2013;363–71.