

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

CRISTIANO DE ALMEIDA CORREIA

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM ADULTOS COM
DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Alfenas-MG
2015

CRISTIANO DE ALMEIDA CORREIA

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM ADULTOS COM
DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências aplicadas à Saúde, como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Fisiopatologia.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Denise Hollanda Iunes

Alfenas-MG
2015

Correia, Cristiano de Almeida
Impacto da suplementação de vitamina D em adultos com diabetes
Mellitus tipo 2. / Cristiano de Almeida Correia. -- 2015.
47 f.

Orientadora: Denise Hollanda Lunes.
Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde) -
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2015.
Bibliografia.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Vitamina D. 3. Nefropatias
Diabéticas. 4. Neuropatias Diabéticas I. Lunes, Denise Hollanda. II.
Título.

CDD: 616.462

CRISTIANO DE ALMEIDA CORREIA

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Biociências Aplicadas à Saúde - Área de concentração Fisiopatologia, na Universidade Federal de Alfenas.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Hollanda Lunes

Aprovado em 29/01/2015

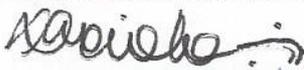
Profa.: Dra. Denise Hollanda Lunes

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Assinatura: 

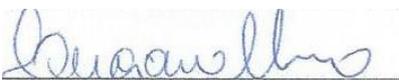
Profa.: Dra. Ligia Loiola Cisneiros

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Assinatura: 

Profa.: Dra. Luciana Azevedo

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Assinatura: 

RESUMO

A relação entre diabetes *mellitus* e suas complicações e a deficiência de vitamina D tem se mostrado cada vez mais evidente em diversos estudos realizados recentemente. No entanto, muitos destes estudos são observacionais e os poucos estudos de intervenção possuem curto tempo de duração ou utilizam doses que seriam insuficientes, dificultando a definição de uma relação causal entre tais fatores. Este estudo tem como objetivo avaliar a influência da reposição de vitamina D sobre o controle glicêmico e complicações diabéticas. Foram avaliados pacientes diabéticos tipo 2, com deficiência de vitamina D [25(OH)vitamina D abaixo de 30 ng/mL], sendo que tais pacientes foram aleatorizados de forma duplo-cega quanto à reposição de vitamina D3, na dose de 5000 UI diárias durante 3 meses, em dois grupos: grupo1 (n=20) e grupo 2 (n=13), que foram cruzados na metade do estudo. Foram analisadas, além dos níveis de 25(OH) vitamina D, indicadores de controle glicêmico, de inflamação sistêmica, além de outras variáveis secundárias. A neuropatia foi avaliada por meio do Escore de Sintomas Neuropáticos. Tais indicadores foram medidos no início do estudo e após 3 e 6 meses de seguimento dos pacientes. Aos 3 meses do estudo, os pacientes tiveram a intervenção alternada (de placebo para vitamina D3 e vice-versa), caracterizando um ensaio clínico cruzado ou *cross-over*. Após coleta dos dados e análise estatística, corrigindo-se para o efeito da sequência de intervenção, ou efeito *carry-over*, observou-se que nenhuma das variáveis analisadas sofreu influência estatisticamente significativa da intervenção, incluindo a própria 25-hidroxivitamina D. Dessa forma, ficou demonstrado que a reposição de vitamina D3 na dose de 5.000 UI diárias por três meses não é capaz de levar a modificações nas concentrações de 25-hidroxivitamina D, nos parâmetros de controle glicêmico, de inflamação sistêmica, no perfil lipídico, na função renal, na albuminúria e no Escore de Sintomas Neuropáticos. Tal fato suscita questões sobre a posologia ideal e dose adequada de vitamina D3 para gerar repercussão, isto é, aumento real nas concentrações de 25-hidroxivitamina D, e, assim, influenciar o controle glicêmico e os indicadores de nefropatia e neuropatia em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2.

Palavras Chave: Diabetes *mellitus* tipo 2. Vitamina D. Nefropatia diabética. Neuropatia Diabética.

ABSTRACT

The relationship between diabetes mellitus, its complications and vitamin D deficiency has been shown to be increasingly evident in several recent studies. However, many of these studies are observational and the few intervention studies have short duration or utilize small dosages which turns it difficult to define a causal relationship between these factors. This study aims to evaluate the influence of vitamin D replacement on glycemic control and diabetic complications. Type 2 diabetic patients deficient in vitamin D [25 (OH) vitamin D below 30 ng / ml] were evaluated and randomized in a double-blind fashion concerning to replacement of vitamin D into two groups: group 1 (n = 20) and group 2 (n = 13) that were crossed in the middle of the study. In addition to levels of 25 (OH) vitamin D, plasma concentrations of calcium, phosphorus, magnesium, glycated hemoglobin, fasting glucose, fasting insulin, C-peptide, ultrasensitive PCR, lipid profile and plasma creatinine, along with the albumin / creatinine ratio in spot urine sample were analyzed and calculated HOMA-IR and beta indexes (Homeostasis Model Assessment - Insulin resistance and beta) to determine the degree of insulin resistance and secretion, respectively. The neuropathy was assessed by Neuropathy Symptom Score. Such markers were measured at baseline and after 3 and 6 months of follow-up. At 3 months of follow-up patients had intervention changed (vitamin D3 to placebo and vice versa) featuring a cross-over clinical trial. After data collection and statistical analysis correcting for the intervening sequence or carry-over effect, was observed that none of the variables suffered statistically significant interference by the intervention, including 25-hydroxyvitamin D itself, demonstrating that replacement of vitamin D3 in a dose of 5000 IU per day for three months are not able to lead to changes in the concentration of 25-hydroxyvitamin D, glycemic control parameters, systemic inflammation, lipid profile, the renal function parameters, in albuminuria and Neuropathy Symptom Score. It raises issues about the ideal and proper dosage of vitamin D3 to bring forth a real increase in concentrations of 25-hydroxyvitamin D and thus influence glycemic control nephropathy and neuropathy in type 2 diabetic patients.

Key-words: Diabetes *Mellitus*, Type 2. Vitamin D. Diabetic Nephropathies. Diabetic Neuropathies.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	07
2	OBJETIVOS	09
2.1	OBJETIVO GERAL	09
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	09
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	DIABETES <i>MELLITUS</i>	10
3.1.1	Diagnóstico do diabetes <i>mellitus</i>	11
3.1.2	Complicações do diabetes <i>mellitus</i>	11
3.2	VITAMINA D.....	12
3.2.1	Epidemiologia da deficiência de vitamina D.....	13
3.2.2	Efeitos não esqueléticos (não clássicos) da vitamina D.....	14
4	METODOLOGIA	15
4.1	TIPO DE ESTUDO	17
4.2	LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	17
4.3	AMOSTRA	18
4.3.1	Critérios de inclusão.....	20
4.3.2	Critérios de exclusão.....	20
4.4	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	20
4.4.1	Seleção da amostra.....	21
4.4.2	Avaliação inicial.....	21
4.4.3	Distribuição dos grupos.....	22
4.4.4	Reavaliação.....	22
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	23
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
5	RESULTADOS	25
5.1	CARACTERIZAÇÃO AMOSTRAL	25
5.2	EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DA VITAMINA D	25
5.2.1	Comparação das variáveis de caracterização amostral antes e após a intervenção	26
5.2.2	Comparação dos parâmetros utilizados para verificar o controle da vitamina D antes e após a intervenção	26

5.2.3	Comparação dos parâmetros utilizados para verificar o controle glicêmico antes e após a intervenção	27
5.2.4	Comparação dos parâmetros utilizados para avaliar a nefropatia.....	28
5.2.5	Comparação dos parâmetros utilizados para avaliar a neuropatia.....	29
6	DISCUSSÃO.....	29
7	CONCLUSÕES.....	33
	REFERÊNCIAS.....	34
	APÊNDICES.....	45
	ANEXOS.....	48

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, em nosso meio, existem dois problemas de saúde pública muito prevalentes: o diabetes *mellitus* tipo 2 e a deficiência ou insuficiência de vitamina D. Vários estudos demonstram, de forma contundente, a prevalência dessas duas doenças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; HOLICK, 2006; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012; INZUCCHI, 2012; SONG et al., 2012).

Essas condições são prevalentes, produzindo uma série de complicações, tais como doenças cardiovasculares, neuropatia, nefropatia, retinopatia e disfunção do metabolismo do cálcio, do fósforo e ósseo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012; INZUCCHI, 2012). Tais complicações levam à piora da qualidade de vida e à elevação das taxas de mortalidade (MOHAMED et al., 2007; SMITH et al., 2012; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2012; OIKONOMOU et al., 2012).

Há um consenso de que o controle adequado dos níveis glicêmicos em pacientes diabéticos reduz de forma importante suas consequências e complicações, melhorando a qualidade de vida e a sobrevida dos indivíduos que possuem esse diagnóstico (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993; UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998; THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP, 2000). Diversos estudos demonstram que o controle glicêmico reduz as complicações tanto do diabetes tipo 1 quanto do diabetes tipo 2 (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993; THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 2000; OHKUBO et al., 1995; UKPDS, 1998; SHICHIRI et al., 2000; STRATTON et al., 2000; MARTIN et al., 2006; STETTLER et al., 2006).

No que se refere à vitamina D, observa-se um número crescente de aplicações e utilidades sugeridas por alguns artigos científicos, que se encontram em estudo atualmente. Entre tais ações, verifica-se a influência sobre a regulação do sistema imune, no sentido de elevar a capacidade do sistema de defesa, ou sistema imunológico, reduzindo o risco de doenças infecciosas ou diminuindo a morbimortalidade relacionada a tais doenças (HYPPONEN et al., 2001; MUNGER et al., 2006). Também nota-se a influência sobre a secreção hormonal, como da insulina e do paratormônio, e sobre a proliferação e

diferenciação celular (INGRAHAM, BRAGDON, NOHE, 2008; BIKLE, 2009; TAKIISHI et al., 2010; HARINARAYAN et al., 2014).

Tem-se encontrado uma relação entre a deficiência de vitamina D e o diabetes *mellitus* tipo 2, sendo que o tema encontra-se em evidência na atualidade (MATHIEU et al., 2005; PITTAS et al., 2007; FOROUHI et al., 2008; PITTAS; DAWSON-HUGHES, 2010; TAKIISHI et al., 2010; CAVALIER et al., 2011; CHAGAS et al., 2012; HURSKAINEN et al., 2012; HARINARAYAN et al., 2014).

Levando-se em conta a alta prevalência do diabetes *mellitus* tipo 2, da insuficiência/deficiência da vitamina D e o seu impacto sobre a saúde humana, verifica-se a importância e a necessidade de se definir melhor a inter-relação entre essas duas condições e a possibilidade de benefício da reposição e normalização das concentrações de 25 (OH) vitamina D sobre o diabetes *mellitus* tipo 2 e algumas de suas complicações, como a nefropatia e a neuropatia diabéticas. Por isso, definimos esse estudo, que deve suprir uma lacuna de conhecimento deixada até o momento. Existem estudos observacionais que relacionam a deficiência de vitamina D e o diabetes tipo 2, e poucos ensaios clínicos que avaliam a reposição de vitamina D, no contexto do risco para diabetes, mas não em pacientes já diagnosticados com diabetes tipo 2 (BOUCHER et al., 1995; SCRAGG et al., 1995b; 2004; ISAIA et al., 2001; LUCAS et al., 2005; DI CESAR et al., 2006; PITTAS et al., 2007; FOROUHI et al., 2008; KAYANIYIL et al., 2011; SHEHAB et al., 2012).

Por isso, optou-se por realizar um ensaio clínico randomizado cruzado ou *cross-over*, duplo-cego, fazendo a intervenção com placebo e vitamina D3, seguindo orientações de diretrizes de sociedades médicas sobre a reposição de vitamina D e de estudos sobre as doses e posologias mais adequadas para a reposição da mesma em pacientes diabéticos tipo 2 e deficientes ou insuficientes em vitamina D (MALABANAN, VERONIKIS, HOLICK, 1998; BORISSOVA et al., 2003; ARMAS et al., 2004; HOLICK, 2007; 2008; HOLICK et al., 2009; 2011).

2 OBJETIVOS

Avaliar a influência da reposição de vitamina D sobre o diabetes *mellitus* e duas de suas complicações: a nefropatia e a neuropatia diabéticas.

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o efeito da reposição de vitamina D sobre o diabetes *mellitus* tipo 2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar o efeito da reposição de vitamina D sobre os parâmetros de controle glicêmico, caracterizados pela hemoglobina glicada, glicemia de jejum, insulinemia de jejum, peptídeo C e índices HOMA-IR e HOMA- β ;
- b) Analisar o efeito da reposição da vitamina D sobre a concentração sérica de proteína C reativa ultrasensível (PCRus), proteína de fase aguda que define o grau de inflamação sistêmica;
- c) Analisar o efeito da reposição da vitamina D sobre a relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina e sobre a concentração sérica de creatinina, indicadores de nefropatia diabética;
- d) Analisar o efeito da reposição da vitamina D sobre os sintomas de neuropatia diabética.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Serão realizadas revisão e análise das duas condições relacionadas neste estudo: o diabetes *mellitus* e a deficiência de vitamina D, além da relação entre as mesmas, já estabelecida pela literatura.

3.1 DIABETES *MELLITUS*

O Diabetes *mellitus* é uma desordem metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica associada a alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, devido à ausência total ou parcial de produção de insulina, resistência à ação desta sobre os tecidos-alvos ou a associação de ambas as situações (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). São definidos vários tipos de diabetes *mellitus*. No entanto, os mais comuns são o tipo 1, anteriormente conhecido como insulino dependente, e o tipo 2, antigamente chamado de não insulino dependente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

O tipo 1 caracteriza-se pela ausência total ou quase total de produção insulínica, provocada por destruição das células beta nas ilhotas de *Langerhans*, no pâncreas. Tal destruição ocorre mais comumente devido a ataque autoimune, mas existe um subtipo em que a autoimunidade não se verifica, conhecido como diabetes *mellitus* tipo 1B. O diabetes *mellitus* tipo 1 responde por cerca de 5 a 10% dos casos de diabetes *mellitus*. Já o tipo 2 é caracterizado por uma deficiência parcial e relativa de insulina associada a resistência insulínica nos tecidos-alvos, respondendo por aproximadamente 90 a 95% dos casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; INZUCCHI, 2012; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

Quando há redução significativa dos níveis plasmáticos de insulina, suas manifestações clínicas são mais típicas e evidentes, como perda ponderal, poliúria, polidipsia e polifagia, o que ocorre mais classicamente no diabetes tipo 1. No entanto, na maioria dos casos, o diabetes permanece assintomático ou oligossintomático por anos, o que normalmente atrasa o diagnóstico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

A importância dessa doença decorre do fato de que ela leva a várias complicações que, via de regra, são graves, conduzindo o indivíduo a perda importante de qualidade de vida, autonomia e mesmo ao óbito (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; AMERICAN

DIABETES ASSOCIATION, 2012 WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; INZUCCHI, 2012; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

3.1.1. Diagnóstico do diabetes *mellitus*

O diagnóstico de diabetes *mellitus* é feito mediante o preenchimento de pelo menos um dos seguintes critérios: 1. glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl (7,0 nmol/l) em pelo menos dois dias diferentes, sendo o jejum definido como a ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas; 2. sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia ou perda ponderal inexplicada) e glicemia ao acaso (aleatória) maior ou igual a 200 mg/dl (11,1 nmol/l); ou 3. glicemia 2 horas após sobrecarga glicêmica (carga glicêmica equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água) maior ou igual a 200 mg/dl (11,1 nmol/l). Existem também as definições de glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose. A primeira é definida como glicemia de jejum entre 100 mg/dl (5,6 nmol/l) e 125 mg/dl (6,9 nmol/l), enquanto a segunda, como glicemia 2 horas após sobrecarga glicêmica entre 140 mg/dl (7,8 nmol/l) e 199 mg/dl (11,0 nmol/l) (THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES *MELLITUS*, 2003 e 2004). Mais recentemente acrescentou-se mais um critério para o diagnóstico do diabetes *mellitus*: a hemoglobina glicada (HbA1c) igual ou acima de 6,5% (48 mmol/mol) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

3.1.2 Complicações do diabetes *mellitus*

O diabetes *mellitus* é conhecido por ser responsável por várias complicações crônicas, tanto micro, quanto macrovasculares. Entre as macrovasculares, encontram-se o infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular encefálico e a doença arterial periférica. As doenças cardiovasculares são as principais responsáveis pela mortalidade e morbidade verificadas entre os pacientes diabéticos. Contribuem grandemente para os custos diretos e indiretos associados ao diabetes (FORTI, 2009). Entre as microvasculares estão a nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas. Essas levam, respectivamente, à insuficiência renal, perda da visão (amaurose) e lesões, úlceras e deformidades em membros, principalmente os inferiores, que podem resultar em amputação dos mesmos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012; INZUCCHI, 2012). Tais complicações pioram a qualidade de vida dos pacientes portadores de diabetes e

elevam a mortalidade. (MOHAMED et al., 2007; SMITH et al., 2012; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2012; OIKONOMOU et al., 2012).

Por isso, percebe-se a veemente importância de se realizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dessa doença, a fim de se evitar ou postergar o aparecimento das temidas complicações descritas. E, mais ainda, verifica-se a necessidade de prevenção do surgimento dessa doença, que atualmente representa uma pandemia, com uma incidência e prevalência cada vez maiores em vários países ao redor do planeta.

Foram realizados estudos clássicos, a fim de demonstrar a necessidade do controle glicêmico, os indicadores mais confiáveis de tal controle e as metas de tratamento ideais, para que se pudesse reduzir ao máximo suas complicações micro e macrovasculares (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993; UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998; THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP, 2000). Esses estudos demonstraram que houve redução de eventos micro e macrovasculares tanto no diabetes *mellitus* tipo 1 (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993; 2000), quanto no diabetes tipo 2, quando a hemoglobina glicada (HbA1c) ficou em torno de 7% ou menos (UKPDS, 1998; SHICHIRI et al., 2000; OHKUBO et al., 1995; STRATTON et al., 2000; MARTIN et al. 2006; STETTLER et al., 2006).

Outros estudos como ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*), ADVANCE (*Advance Collaborative Group*) e VADT (*Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes*) demonstraram que o controle excessivamente rigoroso do diabetes *mellitus* pode trazer danos e piorar o prognóstico dos pacientes portadores da doença, e, portanto, sobrepor os benefícios em alguns grupos de pacientes. Tais grupos são representados por aqueles com diabetes de longa data, histórico de hipoglicemia grave, aterosclerose avançada, idade avançada e fragilidade associada à idade avançada (ACCORD, 2008; ADVANCE, 2008; DUCKWORTH et al., 2009).

3.2 VITAMINA D

A vitamina D provém da conversão do 7-deidrocolesterol ou pró-vitamina D na pele sob ação dos raios ultravioleta e do calor, e da dieta, principalmente de óleos de peixes de águas salgadas, plantas e grãos. É encontrada na circulação sanguínea ligada à proteína ligadora de vitamina D (DBP). Seu metabolismo acontece no fígado, onde ocorre sua

bioativação por meio da enzima 25-hidroxilase, que catalisa a hidroxilação do carbono 25, resultando na 25-hidroxivitamina D (25OHVD), a forma mais abundante na circulação. No rim ocorre outra reação, a de conversão a 1,25-dihidroxivitamina D(1,25 (OH)₂ VD) ou calcitriol, por intermédio da ação da 1 α -hidroxilase. O calcitriol é o principal metabólito ativo dessa vitamina (MECHICA, 1999; HOLICK, 2005).

Os receptores para vitamina D (VDR) são receptores nucleares, e formam homo ou heterodímeros com os receptores do ácido retinóico (RAR) e do ácido 9-cis-retinóico (RXR) (HAUSSLER et al., 1997; 1998). Além disso, há receptores de membrana, com propriedades de ligação diversas, responsáveis pelo estímulo hormonal rápido para absorção intestinal de cálcio, chamada de transcaltáquia. A 1,25-dihidroxivitamina D promove a reabsorção de cálcio e fósforo no túbulo proximal renal e a absorção intestinal dos mesmos elementos por intermédio desses receptores (NEMERE et al. 1998; BOLAND, 2011). A cartilagem epifisária de crescimento possui receptores intracelulares para 1,25(OH)₂VD nos condrócitos localizados nas zonas proliferativa e hipertrófica, gerando o aumento da concentração de cálcio, estimulando a produção das interleucinas 1 α e 1 β e promovendo a proliferação celular (LANNOTTI 1990). A 1,25(OH)₂VD atua na diferenciação dos osteoblastos, responsáveis pela formação óssea, e na diferenciação dos osteoclastos, que atuam na reabsorção óssea. Vários órgãos possuem receptores para a vitamina D (adipócitos, ovários, testículos, hipófise, linfócitos, monócitos, mamas, próstata, timo, músculo cardíaco, pâncreas), o que demonstra sua participação em outros processos fisiológicos, além da formação óssea (BOUILLON, OKAMURA, NORMAN, 1995; MECHICA, 1999).

3.2.1 Epidemiologia da deficiência de vitamina D

A insuficiência/deficiência de vitamina D situa-se em torno de 36% em adultos jovens saudáveis e 57% em pacientes ambulatoriais. Nos Estados Unidos e na Europa ocorre em percentuais ainda maiores (HOLICK, 2006). Em estudo realizado em mulheres grávidas na China, encontrou-se deficiência grave [25(OH) vitamina D abaixo de 10 ng/ml (25 nmol/L)] em 54,5% das mesmas e em 46,6% dos recém-nascidos, sendo que nenhuma das mães e nenhum dos recém-nascidos teve níveis normais de 25(OH) vitamina D (SONG et al., 2012).

Outro estudo realizado nos Estados Unidos avaliou a prevalência de deficiência de vitamina D, tomando por referência o valor de 20 ng/mL (50 nmol/L) e utilizando dados do *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2005 a 2006. Tal estudo concluiu uma taxa de prevalência geral de 41,6%, sendo proporcionalmente maior em

negros (82,1%) e hispânicos (69,2%). Os grupos de maior risco foram pessoas com baixo nível de instrução, obesos, hipertensos, com fração de colesterol HDL baixa ou que não consumiam leite diariamente (FORREST et al., 2011).

3.2.2 Efeitos não esqueléticos (não clássicos) da vitamina D

Há três categorias de efeitos não clássicos da vitamina D: regulação da função imune, da secreção hormonal e da proliferação e diferenciação celular.

No caso da regulação da secreção hormonal, enquadram-se a secreção de insulina e do paratormônio (PTH). A $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ inibe a síntese e secreção do PTH, ligando-se ao elemento nuclear de resposta negativa à vitamina D contido no gene do PTH, por meio da supressão da transcrição desse gene (TAKIISHI et al., 2010).

A secreção de insulina também é estimulada pela $1,25$ -dihidroxitamina D, através de mecanismos ainda mal definidos, no entanto, estudos têm demonstrado a influência da reposição de vitamina D sobre a função das células beta pancreáticas (HARINARAYAN, 2014). Além disso, o receptor de vitamina D (VDR) e a calbindina- $\text{D}_{28\text{k}}$ são encontrados nas células β pancreáticas (MORRISSEY, 1975; CLARK, et al., 1980; LEE et al., 1994; SOOY , et al., 1999; RABINOVITCH , et al., 2001; HOLICK, 2010).

Vários estudos têm sugerido uma relação entre a deficiência de vitamina D e o diabetes *mellitus* tipo 2, sendo que a primeira condição aumentaria o risco de surgimento e a gravidade da última (MATHIEU et al., 2005; PITTAS et al., 2007; FOROUHI et al., 2008; PITTAS; DAWSON-HUGHES, 2010; TAKIISHI et al., 2010; CAVALIER et al., 2011; CHAGAS et al., 2012; HURSKAINEN et al., 2012; HARINARAYAN et al., 2014).

A função imunomoduladora da vitamina D foi sugerida por três descobertas: a presença do receptor de vitamina D em leucócitos ativados, a capacidade da $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ em inibir a proliferação dos linfócitos T, e a capacidade de macrófagos ativados por algum processo mórbido produzirem $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$. A deficiência de vitamina D se associa a infecções, como a tuberculose, e a $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ aumenta a capacidade dos monócitos de matar as micobactérias. Além disso, sabe-se que a deficiência de vitamina D e/ou morar em altas latitudes associa-se com uma série de doenças autoimunes, como diabetes *mellitus* tipo 1, doença de *Crohn* e esclerose múltipla (HYPPONEN et al., 2001; MUNGER et al., 2006).

Devido ao fato de a $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ apresentar efeitos antiproliferativos e induzir a diferenciação celular, tem se mostrado como potencial tratamento anticâncer. Várias células tumorais malignas expressam VDR. Além disso, a $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ estimula a expressão de

inibidores do ciclo celular, como p21 e p27 (INGRAHAM, BRAGDON, NOHE, 2008; BIKLE, 2009).

Assim, nota-se que a deficiência de vitamina D deve ser tratada adequadamente, com a reposição correta. Pode-se usar várias preparações de vitamina D, mas há evidências de que a vitamina D₃ seria uma das formas mais adequadas (ARMAS, HOLLIS HEANEY, 2004), embora haja controvérsia entre a equivalência de eficácia entre as vitaminas D₂ e D₃ (HOLICK, 2008). A suplementação deve ser feita em larga escala, principalmente em indivíduos que moram acima das latitudes 33° (HOLICK, 2005; GRANT et al., 2009). Sabe-se, por meio das evidências disponíveis, que se deve manter níveis de 25OH vitamina D em pelo menos 20 ng/ml para se prevenir a osteomalácia e o raquitismo. No entanto, níveis acima de 30 ng/ml são ideais para se obter efeito mais robusto sobre o metabolismo ósseo, do cálcio e muscular (HOLICK, 2005). Vários estudos epidemiológicos sugerem que a manutenção de pelo menos 30 ng/ml de 25OH vitamina D gera benefícios adicionais, reduzindo o risco de alguns cânceres comuns, doenças autoimunes, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e doenças infecciosas (HOLICK, 2005; GRANT et al., 2009).

A dose estipulada pelos estudos para reposição de vitamina D em adultos é de 50000 UI de vitamina D₂ semanal por 8 semanas, ou dose equivalente de 6000 UI diárias, seguida de 1500 a 2000 UI diários para manutenção. Tais doses se mostraram adequadas para se atingir a meta de uma concentração plasmática de 25(OH) vitamina D acima de 30 ng/ml (MALABANAN, VERONIKIS, HOLICK, 1998; HOLICK, 2007; 2008). Não se observa toxicidade causada pela vitamina D₃ em doses diárias de até 10000 UI ou com níveis de 25(OH) vitamina D de pelo menos 150 ng/mL (375 nmol/L) (JACOBUS et al., 1992; MALABANAM et al., 1998; KOUTKIA et al., 2001; VIETH et al., 2001; HOLLIS, 2005; HOLICK, 2005; 2006).

Tem-se postulado mais recentemente a respeito da influência da vitamina D sobre diversas doenças. Entre as doenças relacionadas com o *status* da vitamina D plasmática, encontra-se o diabetes *mellitus* e suas complicações, entre as quais a neuropatia e nefropatia diabéticas. Estudos observacionais demonstram relação entre a insuficiência e/ou deficiência de vitamina D e perfil glicêmico, resistência insulínica, marcadores da inflamação, neuropatia e nefropatia diabéticas (BOUCHER et al., 1995; ISAIA et al., 2001; SCRAGG et al., 1995b; 2004; LUCAS et al., 2005; DI CESAR et al., 2006; PITTAS et al., 2007; FOROUHI et al., 2008; KAYANIYIL et al., 2011; SHEHAB et al., 2012).

A relação entre a vitamina D e concentração sérica de cálcio e diabetes tipo 2 é apresentada inclusive em meta-análise e artigos de revisão, que evidenciam a necessidade de

ensaios clínicos randomizados para estabelecimento de relação causal entre diabetes tipo 2 e concentrações de 25-OH-vitamina D, visto que a maioria dos estudos são observacionais transversais ou prospectivos, e os poucos ensaios clínicos usam doses consideradas insuficientes de vitamina D, dificultando a demonstração do papel dos níveis de 25-OH-vitamina D como uma das causas do diabetes *mellitus* tipo 2 (CHIU et al., 2004; PITTAS et al., 2007; TREMBLAY et al., 2009; MITRI et al., 2011; KAYANIYIL et al., 2011; GEORGE et al., 2012; GAGNON et al., 2012).

Diversos mecanismos fisiopatológicos podem estar ligados à influência da vitamina D. Alguns estudos apresentam a inflamação sistêmica crônica e a imunomodulação relacionada à vitamina D como um dos mecanismos de ação desta sobre o perfil glicêmico. Estudos apontam para um importante papel da inflamação crônica como causa da síndrome metabólica e, conseqüentemente, do diabetes tipo 2. Além disso, há referência ao fato de a vitamina D atuar induzindo a expressão gênica do gene do receptor da insulina, ativando sua transcrição e diminuindo, portanto, a resistência insulínica típica do diabetes *mellitus* tipo 2 e da síndrome metabólica, associada a este (CLARK et al., 1980; LEE et al., 1994; ZEITZ et al., 2003; MATHIEU et al., 2004; PRADHAM, 2007; ADAMS et al., 2010).

Estudos que inicialmente sugeriram o papel da vitamina D em relação ao diabetes *mellitus* tipo 2, relacionaram a variação sazonal com metabolismo glicêmico em indivíduos normais e diabéticos (CAMPBELL et al., 1975; BEHALL et al., 1984).

Assim, podemos perceber que o tema vitamina D tem sido debatido nos artigos científicos com cada vez maior frequência, principalmente nos últimos dez anos (HOLLIS, 2005; BISCHOFF-FERRARI et al., 2006; HOLICK, 2006; PITTAS et al., 2007). No entanto, como já dito, ainda faltam ensaios clínicos randomizados em número suficiente para melhor definir o papel da vitamina D sobre o controle glicêmico e, conseqüentemente, o diabetes *mellitus* tipo 2 (PITTAS et al., 2007). Portanto, a partir de tal necessidade no mundo acadêmico, percebeu-se a importância de se realizar o presente estudo com o intuito de avaliar a influência dos níveis de 25-hidroxivitamina D e da reposição de vitamina D sobre o diabetes tipo 2 e duas de suas complicações mais importantes: a neuropatia e a nefropatia diabéticas.

Nossa proposta é realizar um estudo que contemple o *status* basal e a reposição de vitamina D, que será realizada baseada em recomendações da diretriz sobre tratamento da deficiência de vitamina D da *Endocrine Society*, avaliando a influência de tal reposição sobre o diabetes *mellitus* e a neuropatia e nefropatia diabéticas.

4 METODOLOGIA

Serão descritos o tipo de estudo, o local onde se realizou, a população que participou do mesmo, os critérios de inclusão e exclusão, com a definição da amostra e os procedimentos de coleta e análise de dados, além dos aspectos éticos.

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de ensaio clínico randomizado duplo-cego do tipo cruzado ou *cross-over*, em que dois grupos receberam vitamina D3 e placebo, de forma alternada. A troca de intervenção ocorreu após 3 meses a partir do início do estudo, sendo reavaliados após mais 3 meses. Os dois grupos receberam reposição de vitamina D, visando a meta de se atingir níveis de 25(OH)vitamina D maiores ou iguais a 30 ng/ml.

O maior benefício do desenho *cross-over* encontra-se no fato de permitir comparações dos pacientes consigo mesmos, ou seja, os pacientes são seus próprios controles, o que não é possível em estudos com grupos paralelos convencionais. Além disso, estudos tipo *cross-over* requerem uma amostra bem menor, a fim de estimar confiavelmente a magnitude do efeito do tratamento (POCOCK, 1983).

Uma das desvantagens dos estudos *cross-over* é o tempo em que os voluntários necessitam permanecer no estudo para que ocorra a mudança entre as intervenções nos grupos. Portanto, estudos *cross-over* são adequados para estudos de curto prazo (POCOCK, 1983).

4.2 LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo foi realizado no serviço de endocrinologia do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Região dos Lagos (CISLAGOS), localizado na cidade de Alfenas-MG. Este serviço atende 28 cidades vizinhas de Alfenas, no sul de Minas Gerais, correspondendo a uma população total de cerca de 700 mil habitantes, sendo cadastrados 512 pacientes com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, entre 20 e 70 anos de idade, em tratamento dietoterápico ou com anti-diabéticos orais.

4.3 AMOSTRA

A amostra foi constituída por pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 que foram distribuídas em dois grupos: Grupo 1: voluntários que receberam reposição de vitamina D nos 3 primeiros meses do estudo e depois passaram a receber placebo e, Grupo 2: voluntários que receberam placebo no início do estudo e depois passaram a receber vitamina D. Houve um período de *wash out* entre as intervenções de 2 semanas.

Os pacientes foram aleatorizados por meio de distribuição intercalada de frascos contendo números sequenciais, sendo que uns possuíam placebo e outros a vitamina D3, na dose de 5000 UI por cápsula. O pesquisador avaliador desconhecia a natureza do conteúdo dos frascos, assim como os próprios pacientes. A vitamina D3 foi manipulada pela Farmácia Universitária da UNIFAL e o placebo igualmente preparado pela mesma, utilizando as mesmas cápsulas e os mesmos frascos. A aleatorização dos frascos foi realizada por um outro pesquisador que não tinha contato com os voluntários (Figura 1).

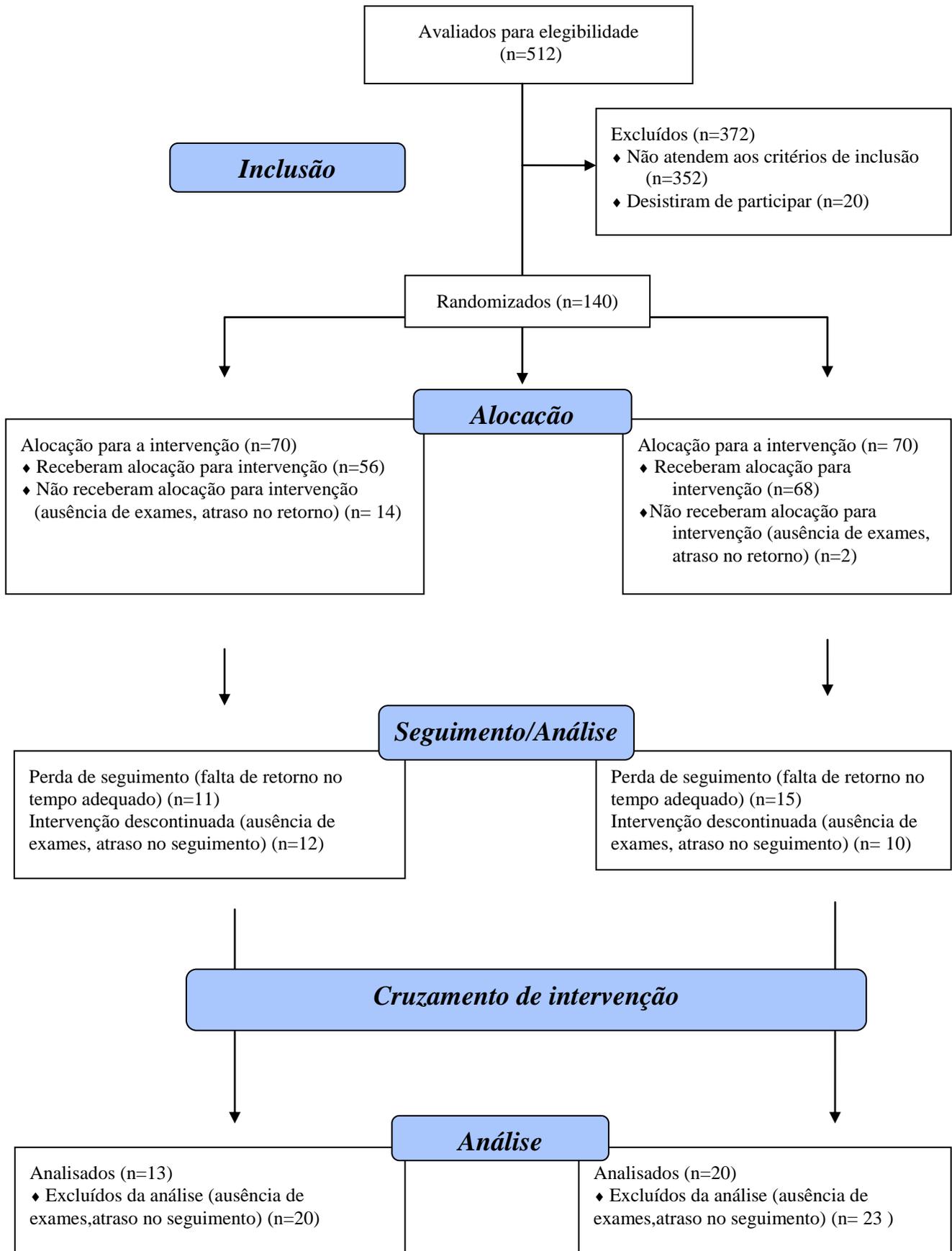


Figura 1 – Fluxograma de rastreamento da amostra conforme Consort (2010)

Fonte: do autor.

4.3.1 Critérios de inclusão

Como critérios de seleção, foram considerados indivíduos que tinham diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, conforme os critérios da *American Diabetes Association*, entre 20 e 70 anos de idade, de ambos os sexos, em tratamento dietoterápico ou com antidiabéticos orais, que possuíam também o diagnóstico de deficiência de vitamina D, definido como concentrações plasmáticas de 25-hidroxivitamina D abaixo de 30 ng/mL, acompanhados no serviço de endocrinologia do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Região dos Lagos (CISLAGOS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos indivíduos com doença renal crônica grau 4 ou superior ou em uso de insulina, e com níveis de cálcio ou fósforo acima dos valores considerados normais (cálcio acima de 10,5 mg/dl e fósforo acima de 5,5 mg/dl) (MELMED, 2012). Os primeiros, devido ao fato de o metabolismo da vitamina D se encontrar deturpado nesse grupo de pacientes, visto que parte importante de seu metabolismo ocorre no rim, e os segundos, devido ao fato de o uso de insulina interferir nas dosagens da mesma e no cálculo do índice HOMA-IR e HOMA- β (AL-BADR et al., 2008). Como a vitamina D influencia os níveis de cálcio e fósforo, podendo elevá-los, valores normais desses íons são essenciais para o início do tratamento.

4.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os dados foram colhidos durante consulta com endocrinologista, inicialmente, após serem avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão e concordarem participar do estudo. Os exames foram solicitados na primeira consulta do estudo e reavaliados em retorno. Após os exames basais, os voluntários foram aleatorizados para receberem placebo ou tratamento com vitamina D₃, e reavaliados dentro de três meses, quando novos exames foram coletados e nova avaliação física realizada. Neste momento, tiveram a intervenção alternada, ou seja, os grupos foram cruzados e novamente avaliados após mais 3 meses, oportunidade em que foram coletados novos dados, encerrando o seguimento.

4.4.1. Seleção da amostra

Foram selecionados pacientes da clínica de endocrinologia do Consórcio Intermunicipal de Saúde dos Municípios da Região dos Lagos (CISLAGOS) com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, de acordo com os critérios da WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006), que não estavam em insulino terapia. Foram solicitados os seguintes exames laboratoriais para avaliar se o paciente se enquadraria nos critérios de inclusão e iniciar o estudo: dosagens de 25 OH vitamina D, cálcio, fósforo, magnésio, glicemia de jejum, peptídeo C, insulinemia de jejum, PCR ultrasensível e perfil lipídico no plasma, creatinina, relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina e calculado o índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*), para definição do grau de resistência insulínica e HOMA- β , para estimativa da secreção pancreática de insulina.

Os voluntários em que foi diagnosticada a deficiência de vitamina D, definida como uma concentração plasmática de 25(OH) vitamina D abaixo de 30 ng/ml (HOLLIS, 2005), foram convidados para participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

4.4.2 Avaliação inicial

A avaliação consistiu em anamnese e exame físico, que foi realizado por um único examinador mascarado para a distribuição da amostra nos grupos. A anamnese consistiu de dados necessários para a caracterização da amostra como tempo de diabetes, tipo de medicamentos em uso, se realizava atividades físicas, frequência dessas atividades físicas, tabagismo, etilismo, hipertensão arterial sistêmica. Nos quesitos atividade física, tabagismo ou etilismo, foi dada resposta sim caso houvesse qualquer nível de atividade física regular, de consumo de cigarros, charutos ou cachimbo, e consumo de bebidas alcólicas pelo menos uma vez ao dia, respectivamente. Nos outros casos, foi dada a resposta não. Em seguida foi aplicada a versão simplificada do Escore de Sintomas Neuropático (APÊNDICE B), criada por Young e colaboradores, que consiste em uma ferramenta com 6 itens, traduzida para o português e testada sua confiabilidade por Moreira (2005). Tal instrumento permite avaliar os sintomas neurológicos como: fraqueza muscular, distúrbios sensitivos e sintomas autonômicos.

No exame físico foram avaliados os seguintes indicadores: dados antropométricos, tais como altura, peso, IMC, medida da circunferência abdominal, medida da pressão arterial,

avaliação da sensibilidade tátil, avaliação motora dos movimentos de tornozelo e dedos dos pés, conforme Apêndice 2.

Para verificar todos esses indicadores foram utilizados sempre os mesmos instrumentos descritos a seguir: para aferir a altura e o peso foi utilizada uma balança *Welmy*[®] mecânica com régua antropométrica, capacidade de 150 Kg e divisão de 100g; para verificar a circunferência abdominal foi utilizada uma fita métrica comum; e a pressão arterial foi aferida com um esfigmomanômetro *WelchAllyn*.

4.4.3 Distribuição dos grupos e Intervenção

Após coleta inicial de dados, os pacientes diabéticos tipo 2 que apresentavam deficiência ou insuficiência de vitamina D (25 OH vitamina D abaixo de 30ng/mL) foram divididos em dois grupos aleatoriamente e de forma duplo-cega: um grupo iniciou com placebo e outro, com tratamento, que recebeu reposição de vitamina D, na dose de 5000 U diárias de vitamina D₃ uma vez ao dia, objetivando atingir níveis normais de 25 OH vitamina D, conforme critérios definidos em diretrizes de reposição de vitamina D da *Endocrine Society* (HOLLIS, 2005; BISCHOFF, FERRARI et al., 2006; HOLICK et al., 2011). Na metade do estudo, após um breve período de *wash out* de 2 semanas, os grupos trocaram de intervenção, e o que havia iniciado com placebo, passou a receber o tratamento e vice-versa.

Os frascos de vitamina D foram aleatorizados por pesquisadores, sem o conhecimento do pesquisador examinador, e numerados sequencialmente, de forma que o examinador e o paciente não sabiam se o frasco possui vitamina D ou placebo, tendo acesso a esse conhecimento somente os pesquisadores que realizaram a aleatorização, através dos números dos frascos.

4.4.4 Reavaliação

Após 3 e 6 meses de seguimento, os pacientes repetiram os exames laboratoriais e a avaliação física, sendo novamente colhidos os mesmos dados obtidos inicialmente para reavaliação e comparação, por meio de análise estatística apropriada.

Foi avaliada a diferença entre os níveis iniciais de 25 OH vitamina D e os níveis desse marcador após três e seis meses de intervenção. Também foram analisados os níveis de: glicemia de jejum, insulinemia de jejum, peptídeo C, índice HOMA-IR, HOMA- β , PCR ultrasensível plasmática, creatinina plasmática, relação albumina: creatinina em amostra

isolada de urina e escore de sintomas neuropáticos, conforme questionário e exame clínico padronizados, apresentados no apêndice B. Tais variáveis também foram avaliadas no início do estudo e reavaliadas após 3 e 6 meses de acompanhamento.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da UNIFAL-MG (CAAE nº 12583513.4.0000.5142 , de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO B).

Os voluntários receberam informações sobre a participação na pesquisa assegurando o sigilo de sua identidade e facultando o direito de aceitar ou recusar-se em participar da mesma. Após todos os esclarecimentos sobre o objetivo e sua aceitação, foi solicitada sua assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

Foi obtida a permissão do responsável pelo Consórcio Intermunicipal de Saúde da Região dos Lagos (CISLAGOS). (ANEXO A).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após coleta dos dados, os mesmos foram alocados em uma planilha eletrônica para organização e construção do banco de dados.

Para a comparação entre os grupos das características descritivas da população em estudo foi utilizado o teste t pareado com 5% de significância.

Para análise dos dados obtidos por meio do escore de sintomas neuropáticos, foi utilizado o teste de Wilcoxon pareado.

Demais dados receberam tratamento estatístico com o programa SAS versão 9.0 usando PROC GLM, sendo realizada análise em *cross-over*, ou seja, uma ANOVA considerando o delineamento em quadrado latino. Todos os testes foram aplicados usando 5% de significância.

O modelo estatístico para o delineamento quadrado latino foi:

$$y_{ijks} = \mu + \alpha_s + \delta_{s(k)} + \tau_i + \beta_j + \epsilon_{ijks},$$

em que:

y_{ijks} é o valor observado no i -ésimo tratamento, no j -ésimo período, no k -ésimo indivíduo, da s -ésima sequência;

μ é a média geral;

α_s é o efeito da s -ésima sequência $\{s = 1, 2\}$;

$\delta_{s(k)}$ é o efeito aleatório do k -ésimo indivíduo que recebeu o s -ésimo sequência, i.i.d. $N(0, \sigma_s^2)$;

τ_i é o efeito do i -ésimo tratamento $\{i = 1, 2\}$;

β_j é o efeito da j -ésimo período $\{j = 1, 2\}$;

ϵ_{ijks} é um componente do erro aleatório, associado ao i -ésimo tratamento, j -ésimo período, k -ésimo indivíduo na s -ésima sequência.

O ponto forte de nosso estudo é seu desenho tipo *cross-over* e sua análise estatística derivada desse modelo, feita com ANOVA para o delineamento em quadrado latino, o que amplia em muito seu poder estatístico, visto que os voluntários são seus próprios controles.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO AMOSTRAL PRÉ-INTERVENÇÃO

Os dados de caracterização da amostra, antes do início da intervenção, são apresentados na Tabela 1, em que é observada homogeneidade entre os grupos, com exceção da pressão arterial diastólica.

Tabela 1 - Características dos voluntários no início do estudo (média \pm desvio padrão)

Variáveis	Média \pm Desvio Padrão		Valor p
	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=13)	
Idade (anos)	55,65 \pm 9,60	53,92 \pm 10,75	0,55
IMC (Kg/m ²)	29,89 \pm 6,09	30,09 \pm 3,45	0,91
PAS (mmHg)	137,00 \pm 24,30	140,00 \pm 22,36	0,72
PAD (mm Hg)	77,00 \pm 9,23	89,23 \pm 9,54	<0,01*
HbA _{1c} (%)	6,73 \pm 1,53	6,95 \pm 1,28	0,78
25OHVD (ng/mL)	19,67 \pm 5,01	18,87 \pm 5,60	0,43
Tempo do DM2 (anos)	4,71 \pm 4,72	6,85 \pm 6,65	0,29
Hipertensão arterial (n° de voluntários)	15	12	0,36
Tabagismo (n° de voluntários)	2	2	1,00
Etilismo (n° de voluntários)	0	0	1,00
Atividade física (n° de voluntários)	11	6	0,73

* significativo a 1%

IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HbA_{1c}, hemoglobina Glicada e DM2, diabetes *mellitus* tipo 2.

Fonte: do autor.

5.2 EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DA VITAMINA D

Em seguida serão apresentados os resultados do efeito da utilização da Vitamina D sobre as variáveis analisadas. É importante salientar que foi comprovado pela análise

estatística que não houve o efeito específico da sequência de intervenção (tratamento-placebo ou placebo-tratamento) ou efeito *carry-over* ($P>0,05$) sobre todas as variáveis.

5.2.1. Comparação das variáveis de caracterização amostral antes e após a intervenção

Durante todo o período de realização das intervenções, os voluntários dos dois grupos não apresentaram modificações no IMC, na circunferência abdominal (CA), nas pressões diastólica e sistólica, função tireoidiana ou no perfil lipídico (TABELA 2).

Tabela 2 - Comparação das variáveis de caracterização amostral (médias \pm desvios padrão) antes e após a intervenção

Variável	Grupo Tratado (n=33)			Grupo Controle (n=33)			Valor p
	Inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença	
IMC (Kg/m ²)	30,04 \pm 5,23	29,94 \pm 5,18	0,11 \pm 0,69	29,94 \pm 5,19	29,87 \pm 5,16	0,07 \pm 0,82	0,55
CA (cm)	99,76 \pm 10,47	99,61 \pm 10,58	0,15 \pm 2,65	99,15 \pm 10,99	98,70 \pm 10,23	0,45 \pm 3,30	0,88
PAS (mmHg)	136,36 \pm 23,96	128,79 \pm 16,73	7,58 \pm 15,21	132,42 \pm 19,53	127,27 \pm 17,73	5,15 \pm 9,39	0,54
PAD (mmHg)	85,77 \pm 9,09	81,52 \pm 9,72	-1,06 \pm 10,14	84,55 \pm 10,63	81,36 \pm 9,46	3,18 \pm 6,83	0,13
T4L (ng/dL)	1,24 \pm 0,35	1,25 \pm 0,29	0,01 \pm 0,28	1,22 \pm 0,30	1,21 \pm 0,29	0,01 \pm 0,28	0,69
TSH (mUI/L)	2,00 \pm 1,30	1,62 \pm 1,06	0,24 \pm 1,36	2,35 \pm 3,32	1,79 \pm 1,16	0,56 \pm 3,25	0,64
CT (mg/dL)	181,12 \pm 48,34	183,18 \pm 45,08	-6,04 \pm 28,57	182,38 \pm 44,31	188,83 \pm 47,52	-6,45 \pm 32,40	0,81
HDL (mg/dL)	42,02 \pm 16,16	41,62 \pm 9,81	1,96 \pm 10,72	42,86 \pm 10,21	43,94 \pm 14,52	-1,08 \pm 11,41	0,78
LDL (mg/dL)	109,06 \pm 36,07	108,52 \pm 41,66	-7,04 \pm 27,43	108,31 \pm 40,86	110,06 \pm 39,04	-1,75 \pm 25,32	0,85
TGR (mg/dL)	164,20 \pm 87,42	164,74 \pm 84,71	1,13 \pm 57,11	156,09 \pm 79,96	178,62 \pm 102,67	-22,54 \pm 67,55	0,61

IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; T4L, tiroxina livre; TSH, hormônio tireotrófico; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TGR- triglicérides.

Fonte: do autor.

5.2.2. Comparação dos parâmetros utilizados para verificar o controle da Vitamina D antes e após a intervenção

Não houve interferência estatisticamente significativa nos indicadores de metabolismo do cálcio, fósforo e magnésio e inclusive na própria 25-hidroxivitamina D, demonstrando que,

apesar do uso de acordo com a diretriz de suplementação de vitamina D da Endocrine Society, não houve impacto significativo sobre a dosagem plasmática da mesma (TABELA 3).

Tabela 3 - Comparação dos parâmetros utilizados para verificar o controle da Vitamina D pré e pós-intervenção (médias \pm desvios padrão).

Variável	Grupo Tratado (n=33)			Grupo Controle (n=33)			Valor p
	Inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença	
25OHVit D (ng/mL)	21,62 \pm 5,59	27,46 \pm 9,77	-5,84 \pm 9,01	24,02 \pm 9,49	26,66 \pm 7,27	-2,64 \pm 10,84	0,55
Cálcio (mg/dL)	9,60 \pm 0,64	9,53 \pm 0,78	-0,06 \pm 0,87	9,57 \pm 0,65	9,60 \pm 0,65	-0,02 \pm 0,62	0,88
Fósforo (mg/dL)	3,19 \pm 0,36	3,29 \pm 0,61	0,07 \pm 0,56	3,40 \pm 0,55	3,27 \pm 0,68	0,13 \pm 0,61	0,80
Magnésio (mg/dL)	1,89 \pm 0,19	2,03 \pm 0,27	-0,03 \pm 0,38	1,99 \pm 0,23	2,00 \pm 0,22	-0,01 \pm 0,26	0,54

25OHVit D, 25-hidroxivitamina D.

Fonte: do autor.

5.2.3. Comparação dos parâmetros utilizados para verificar o controle glicêmico antes e após a intervenção

Após o ensaio clínico, as variáveis de controle glicêmico, tais como, glicemia de jejum (GJ), insulinemia de jejum (IJ), hemoglobina glicada (HbA1c), índice HOMA-IR, HOMA- β e peptídeo C (PEP C), não demonstraram nenhuma mudança significativa em seus valores. O parâmetro de avaliação do *status* inflamatório, a proteína C reativa ultrasensível (PCRus), também não se alterou de forma significativa (TABELA 4).

Tabela 4. Comparação dos parâmetros de controle glicêmico e de inflamação sistêmica pré e pós-intervenção (médias \pm desvios padrão).

Variável	Grupo Tratado (n=33)			Grupo Controle (n=33)			Valor p
	Inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença	
IJ (μ UI/mL)	10,09 \pm 9,37	11,22 \pm 8,43	-0,43 \pm 5,24	11,28 \pm 8,94	11,03 \pm 8,04	0,25 \pm 5,30	0,86
GJ (mg/dL)	121,77 \pm 21,00	135,13 \pm 58,04	-11,20 \pm 39,25	129,19 \pm 50,83	130,53 \pm 37,82	-1,34 \pm 28,41	0,27
HbA1c (%)	6,95 \pm 0,88	7,42 \pm 2,23	-0,61 \pm 1,62	7,40 \pm 1,99	7,13 \pm 1,37	0,27 \pm 1,38	0,11
HOMA-IR	2,99 \pm 2,69	3,79 \pm 3,20	-0,38 \pm 2,21	3,62 \pm 3,14	3,61 \pm 2,85	0,01 \pm 1,62	0,96
HOMA- β	70,14 \pm 66,02	104,39 \pm 140,82	-20,72 \pm 83,93	106,20 \pm 142,82	72,50 \pm 57,94	33,70 \pm 125,46	0,25
PEP C (ng/mL)	2,79 \pm 1,09	2,95 \pm 1,27	-0,15 \pm 0,73	2,81 \pm 1,21	2,84 \pm 1,03	-0,03 \pm 0,98	0,95
PCRus (mg/dL)	3,23 \pm 3,07	3,55 \pm 4,07	0,22 \pm 2,92	3,93 \pm 4,22	3,18 \pm 2,72	0,74 \pm 3,55	0,58

GJ, glicemia de jejum; IJ, insulinemia de jejum; HbA1c, hemoglobina glicada; PEP C, peptídeo C e PCRus, proteína C reativa ultra-sensível.

Fonte: do autor.

5.2.4. Comparação dos parâmetros de nefropatia

A creatinina plasmática e a relação albumina/creatinina, definidoras do *status* renal também não se modificaram com a intervenção (TABELA 5).

Tabela 5- Parâmetros de nefropatia pré e pós-intervenção (médias \pm desvios padrão)

Variável	Grupo Tratado (n=33)			Grupo Controle (n=33)			Valor p
	Inicial	Final	Diferença	Inicial	Final	Diferença	
Creat (mg/dL)	0,75 \pm 0,13	0,80 \pm 0,15	-0,03 \pm 0,13	0,79 \pm 0,16	0,99 \pm 1,09	-0,19 \pm 1,12	0,22
Alb/Creat	32,82 \pm 49,86	27,57 \pm 57,73	-2,80 \pm 39,14	21,34 \pm 29,41	23,18 \pm 37,68	-1,84 \pm 25,77	0,85
Albumina (g/dL)	4,05 \pm 0,16	4,15 \pm 0,47	-0,02 \pm 0,48	4,19 \pm 0,39	4,09 \pm 0,28	0,10 \pm 0,48	0,65

Creat, creatinina; Alb/Creat, relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina.

5.2.5 Comparação dos parâmetros utilizados para avaliar a neuropatia.

O escore de sintomas neuropáticos, após análise por meio do teste de Wilcoxon pareado, também não evidenciou diferença significativa intra e entre os grupos com a intervenção ($p = 0,94$).

6 DISCUSSÃO

Na avaliação inicial dos voluntários deste estudo, observou-se que os mesmos apresentavam alteração do perfil metabólico, além de sobrepeso ou obesidade, com perfil lipídico (lipoproteínas de baixa e alta densidade e triglicérides) acima dos níveis plasmáticos considerados normais, já que são fatores de risco relacionados à hipovitaminose D, condizendo com a literatura (FORREST et al., 2011).

Importante destacar que a dose e posologia utilizadas neste estudo (5000 IU diárias por 3 meses) foram baseadas em diretrizes e estudos sobre a suplementação e reposição de vitamina D (JACOBUS et al., 1992; MALABANAM et al., 1998; KOUTKIA et al., 2001; VIETH et al., 2001; HOLLIS, 2005; HOLICK, 2005; 2006). No entanto, tal esquema de reposição não foi capaz de causar elevação significativa da concentração sérica de 25-hidroxivitamina D.

Deve ser ressaltado o fato de o estudo ter se iniciado no verão, quando a exposição aos raios solares é bem maior, e ter terminado no outono, momento em que a exposição solar reduz-se significativamente. Conforme já verificado em estudos anteriores (CAMPBELL et al., 1975; BEHALL et al., 1984), existe variação sazonal no perfil de controle glicêmico e nos níveis de 25-hidroxivitamina D. O controle glicêmico apresenta melhora nas estações em que há maior insolação, como o verão e a primavera. Dessa forma, haveria a tendência de redução da concentração de 25(OH)vitamina D ao longo do estudo de acordo com a variação sazonal. No entanto, houve aumento desses níveis, embora o aumento tenha sido estatisticamente não significativo. Tal sazonalidade poderia ter contribuído para a ausência de efeito significativo da reposição sobre a concentração plasmática de 25(OH)vitamina D.

Apesar de estudos observacionais mostrarem uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e diabetes *mellitus*, os ensaios clínicos randomizados com a suplementação de vitamina D são de curta duração, com pequeno número de pacientes, e pequenas doses de vitamina, não permitindo conclusões definitivas (CHACKO, et al., 2011; BRENNER et al., 2011; PARK et al., 2012).

Alguns estudos que demonstraram melhora de parâmetros de controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2, utilizaram doses e posologia de vitamina D diferentes das utilizadas no nosso estudo. Tais doses geralmente superam 6000 UI diárias, em tratamentos de 8 a 12 semanas ou utilizam posologia semanal de cerca de 50000UI por 6 a 8 semanas (KELISHADI et al., 2014; NWOSU et al., 2014; TALAEI et al., 2014). Em estudo que avaliou pacientes com diabetes gestacional, houve redução da resistência insulínica, da

glicemia de jejum, da insulinemia e do HOMA-IR, após duas doses de 50000 UI de vitamina D3, com intervalo de 21 dias.

Ao mesmo tempo, há um estudo em voluntários saudáveis que não demonstrou repercussão da reposição de vitamina D sobre metabolismo glicêmico em voluntários saudáveis, após receberem três doses de 120000 UI de vitamina D3 (NAGPAL et al., 2009). Outro estudo, realizado em pessoas que possuíam risco aumentado de desenvolver diabetes *mellitus*, não evidenciou redução da resistência insulínica ou melhora na função das células beta pancreáticas, com a administração de 1200 UI diárias durante 16 semanas (OOSTERWERFF et al., 2014). Além destes, há ainda outros estudos que não evidenciam impacto da reposição de colecalciferol sobre indicadores do metabolismo glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2 (JORDE et al., 2009; WITHAM et al., 2010).

Não obstante tais achados, existem evidências de que a deficiência de vitamina D está associada a fatores de risco de doenças não transmissíveis, incluindo componentes da síndrome metabólica e de outros fatores de risco cardiometabólico (PACIFICO et al., 2011; NAM et al., 2012). A resistência à insulina é considerada uma das principais causas subjacentes da síndrome metabólica, que engloba o diabetes *mellitus* tipo 2. Achados de alguns estudos mostraram uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e a resistência tecidual à insulina (PETCHEY et al., 2009; PARK et al., 2012).

Portanto, esperar-se-ia um aumento significativo do índice HOMA- β e uma redução do HOMA-IR, caso houvesse elevação da concentração de 25(OH) vitamina D. O estudo apresentou resultado coerente nesse sentido, visto que não provocou elevação do HOMA- β , ou seja, da secreção insulínica, nem redução do HOMA-IR, isto é, da resistência insulínica, mas também não elevou significativamente os níveis plasmáticos de 25(OH) vitamina D. Há evidências adicionais de que existe uma relação entre o metabolismo de vitamina D e o diabetes. A vitamina D está envolvida na secreção de insulina e, provavelmente, em sua função, regulação da hipófise, bem como homeostase da glicose, que eventualmente pode levar ao desenvolvimento da síndrome metabólica (DELVIN, 2011). Pode-se sugerir que um baixo nível sérico de vitamina D pode aumentar a resistência à insulina e, por sua vez, o risco de diabetes tipo 2, com o passar do tempo (MULDOWNEY et al., 2011).

A redução da produção de citocinas inflamatórias é considerada um dos mecanismos efetivos da vitamina D sobre a resistência à insulina, já que citocinas inflamatórias estão associadas à obesidade e resistência insulínica (MULDOWNEY et al., 2011).

Estudos observacionais de coorte detectaram associação inversa entre concentrações de 25-hidroxivitamina D e de proteína C reativa ultrasensível (NGO et al., 2010), sendo que

alguns definiram essa relação somente em concentrações de 25-hidroxivitamina D abaixo de 21 ng/mL (AMER et al., 2012). Outro estudo que avaliou indicadores de inflamação, como a própria proteína C reativa, atividade de NF- κ B e expressão de receptor Toll-like de monócitos, em pacientes diabéticos tipo 1, demonstrou correlação negativa entre a 25-hidroxivitamina D e PCRus (DEVARAJ et al., 2011). Ensaio clínico duplo cego controlado demonstrou efeito da reposição de vitamina D3 sobre a PCRus, gerando sua redução, utilizando dose de 100.000UI de vitamina D3 a cada 2 meses durante 4 meses (WITHAM et al., 2013). Entretanto, neste estudo não houve influência da reposição de vitamina D3 sobre a PCRus. Assim, provavelmente, a associação entre concentrações de 25-hidroxivitamina D e PCRus provavelmente depende do grau de deficiência de vitamina D encontrado inicialmente e das dosagens e posologia adotados na reposição de vitamina D3.

No que se refere ao perfil lipídico, estudos de intervenção com vitamina D evidenciam a capacidade da reposição de vitamina D3 em provocar redução significativa dos níveis de colesterol total e triglicérides (QIN et al., 2014). Enquanto outros estudos, estes observacionais, não detectaram nenhuma associação entre os níveis de 25-hidroxivitamina D e os níveis plasmáticos de lípidos ou risco aumentado de hiperlipidemia (CHEN et al., 2014). Revisão recente de vários ensaios clínicos de suplementação com vitamina D, que avaliaram o impacto da elevação dos níveis de 25-hidroxivitamina D sobre o perfil lipídico, realizados entre 1987 e 2014, não evidenciaram nenhuma influência da reposição de vitamina D sobre as concentrações de lípidos (CHALLOUMAS, 2014). Em consonância com tal revisão, nosso estudo não demonstrou qualquer relação entre a suplementação com vitamina D e a redução das concentrações plasmáticas de lípidos.

A segurança da posologia utilizada ficou demonstrada pelas dosagens de cálcio, fósforo e magnésio, que mantiveram-se estáveis, conforme descreve a literatura (HOLLIS, 2005; HOLICK, 2005; 2006).

No que se refere à relação entre a deficiência de vitamina D e a nefropatia diabética, existem evidências de relação direta entre as duas condições, revelando a primeira como fator de risco para a segunda (ZHANG et al., 2008; LI et al., 2013). Além disso, a deficiência de vitamina D está ligada às complicações microvasculares em pacientes diabéticos, como a nefropatia diabética (USLUOGULLARI et al., 2014). Porém, no presente estudo, não existiu qualquer influência da reposição de vitamina D3 sobre as concentrações plasmáticas de creatinina ou sobre a relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina, visto que os voluntários deste estudo não apresentavam sinais de nefropatia. Desse modo, a ausência de

alterações de tais variáveis não permitiu a avaliação do impacto da suplementação de vitamina D sobre a mesma.

Quanto ao aspecto da neuropatia diabética, há também bons indícios de que a vitamina D desempenhe papel protetor, reduzindo o risco e gravidade da mesma. Ou seja, a deficiência de vitamina D significa um fator de risco independente para neuropatia diabética (SHEHAB et al., 2012; SODERSTROM et al., 2012; PUTZ et al., 2014). Apesar disso, visto que os voluntários participantes deste estudo possuíam tempo curto de duração do diabetes, poucos voluntários apresentavam sintomas sugestivos de neuropatia, não sendo verificada nenhuma influência da reposição da vitamina D3 sobre o escore de sintomas neuropáticos neste estudo.

Há indícios da relação entre a insuficiência e/ou deficiência de vitamina D e perfil glicêmico, resistência insulínica, secreção insulínica, marcadores da inflamação, neuropatia e nefropatia diabéticas. Porém, tais achados são predominantemente oriundos de estudos observacionais, que não possuem condições de determinar relação causal entre tais fatores (BOUCHER et al., 1995; SCRAGG et al., 1995b; 2004; ISAIA et al., 2001; LUCAS et al., 2005; DI CESAR et al., 2006; PITTAS et al., 2007; FOROUHI et al., 2008; KAYANIYIL et al., 2011; SHEHAB et al., 2012). Isto é, estudos observacionais apenas verificam uma associação entre algumas variáveis e algumas condições, mas essa associação pode ser devida a vários motivos, não estabelecendo um fator como causa de outro.

Neste ponto torna-se veemente a realização de estudos de intervenção, tais como os ensaios clínicos, nos moldes deste estudo, que podem verificar a existência de relação causal entre as variáveis estudadas, no caso, entre a deficiência ou insuficiência de vitamina D e indicadores do metabolismo glicêmico e suas complicações.

Questões persistem sobre o nível ideal de 25-hidroxivitamina D, dose e posologia adequadas de vitamina D3 para prevenir o risco de desenvolver diabetes *mellitus* ou melhorar o controle glicêmico e a resistência insulínica associada a esta doença, além de suas complicações características. Portanto, grandes estudos clínicos de longo prazo são necessários para esclarecer essas questões. Caso se confirme seu benefício na prevenção e tratamento de diabetes, a vitamina D3 terá um grande impacto na saúde pública.

7 CONCLUSÕES

A reposição de vitamina D3 na dose de 5.000 UI diárias por 3 meses não foi capaz de elevar significativamente a concentração plasmática de 25-hidroxitamina D nos indivíduos analisados.

Portanto, como tal suplementação de vitamina D3 não foi capaz de elevar as concentrações plasmáticas de 25-hidroxitamina D, nem de interferir nos indicadores de metabolismo glicêmico, de inflamação sistêmica ou de nefropatia e neuropatia diabéticas, conclui-se que a reposição de vitamina D3 na dose de 5.000 UI diárias durante 3 meses não causa influência sobre tais variáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES STUDY GROUP. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, v. 358, p. 2545–2559, 2008.

ADAMS, J. S.; HEWISON, M. Update in vitamin D. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, p.471–478, 2010.

ADVANCE COLLABORATIVE GROUP. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med**, v. 358, p. 2560–2572, 2008.

AL-BADR, W.; MARTIN, K. J. Vitamin D and kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.3, p. 1555–1560, 2008.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes - 2012. **Diabetes Care**, v. 35, p. S11-S63, 2012.

ARMAS, L. A.; HOLLIS, B. W.; HEANEY, R. P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, p. 5387–5391, 2004.

ASEMI, Z.; KARAMALI, M.; ESMAILZADEH, A. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. **Diabetologia**, v. 57, p. 1798-1806, 2014.

BEHALL, K. M.; SCHOLJELD, D. J.; HALLFRISCH, J. G. et al. Seasonal variation in plasma glucose and hormone levels in adult men and women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 40, p. 1352-1356, Dez. 1984.

BIKLE, D. Nonclassic actions of vitamin D. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 1, p. 26–34, 2008.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxivitamin D for multiple health outcomes. **Am J Clin Nutr**, v. 84, p.18-28, 2006.

BOLAND, R. L. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. **Mol Cell Endocrinol**, v. 347, n. 1-2, p. 11-16, 2011.

BORISSOVA, A. M. et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. **International journal of clinical practice**, v. 57, n. 4, p. 258-261, 2003.

BOUCHER, B. et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in East London Asians. **Diabetologia**, v. 38, p. 1239-1245, 1995.

BOUILLON, R.; OKAMURA, W. H.; NORMAN, A. W. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. **Endocr Rev**, v. 16, p. 200-257, 1995

BOULTON, A. J. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. **Diabetes Metab**, v. 24, s. 3, p. 55-65, Nov. 1998.

CAMPBELL, I. T.; JARRETT, R. J.; KEEN, H. Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance: studies in the Antarctic. **Diabetologia**, v. 11, n. 2, p. 139-145, 1975.

CAVALIER, E. et al. Vitamin D and type 2 diabetes *mellitus*: Where do we stand? **Diabetes & Metabolism**, v. 37, p. 265–272, 2011.

CHACKO, S. A. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. **Am J Clin Nutr**, v. 94, p. 209-217, 2011.

CHAGAS, C. E. A. et al. Focus on Vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. **Nutrients**, v. 4, p. 52-67, 2012.

CHIU, K. C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. **Am J Clin Nutr**, v. 79, p. 820-825, 2004

CLARK, S. A. et al. Target cells for 1,25- dihydroxyvitamin D3 in the pancreas. **Cell Tissue Res**, v. 209, p. 515–520, 1980.

DELVIN, E. E. Importance of vitamin D in insulin resistance. **Bull Acad Natl Med**, v. 195; p. 1091-1103, 2011.

DI CESAR, D. J. et al. Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, p. 174, 2006.

DUCKWORTH, W. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. **N Engl J Med**, v. 360, p. 129–139, 2000.

FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, B. et al. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. **Minerva Med.**, v. 103, n. 4, p. 219-34, 2012.

FOROUHI, N. et al. Baseline serum 25-Hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance. **Diabetes**, v. 57, p. 2619-2625, 2008.

FOROUHI, N. G. et al. Baseline serum 25-hydroxy-vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance. **Diabetes**, v. 57, p. 2619-25, 2008.

FORREST, K. Y.; STUHLBREHER, W. L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. **Nutr Res**, v. 31, n. 1, p. 48-54, 2011.

FORTI, A. et al. Diabetes *Mellitus* - classificação e diagnóstico. In: VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p. 585-605.

GAGNON, C. et al. Low serum 25-hydroxy-vitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 6, p. 1953–1961, 2012.

GEORGE, P. S.; PEARSON, E. R.; WITHAM, M. D. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. **Diabetic Medicine**, v. 29, p. 142-150, 2012.

GRANT, W. B. et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. **Prog Biophys Mol Biol**, v. 99, p. 104–113, 2009.

HARINARAYAN, C. V. et al. Efficacy and safety of cholecalciferol supplementation in vitamin D deficient subjects based on Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. **Endocrinol Metabol Syndrome**, 2012.

HARINARAYAN, C. V. et al. Improvement in pancreatic β -cell function with vitamin D and calcium supplementation in vitamin D-deficient nondiabetic subjects. **Endocrine Practice**, v. 20, n. 2, p. 129-138, 2014.

HAUSSLER, M. R. et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. **J Endocrinol**. v. 154, p. 57-73, 1997.

HAUSSLER, M. R. et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. **J Bone Min Res**, v. 13, n. 3, p. 325-349, 1998.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, p. 266–281, 2007.

HOLICK, M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. **Mayo Clin Proc**, v. 81, p. 353-373, 2006.

HOLICK, M. F. Vitamin D: extraskeletal health. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 39, n. 2, p. 381-400, 2010.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, Jul. 2011.

HOLICK, M. F.; CHEN, T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 4, p. 1080S-1086S, 2008.

HOLLIS, B. W. Circulating 25-hydroxy-vitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. **J Nutr**, v. 135, p. 317-322, 2005.

HURSKAINEN, A; VIRTANEN, J. K.; TUOMAINEN, T. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 28, p. 418-423, 2012.

HYPONEN, E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **Lancet**. v. 358, p. 1500–1503, 2001.

INZUCCHI, S. E. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetologia**, v. 55, n. 6, p.1577-1596, 2012.

ISAIA, G.; GIORGINO, R.; ADAMI, S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1496, 2001.

JACOBUS, C. H. et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. **N Engl J Med**, v. 326, p. 1173-1177, 1992.

JORDE, R.; FIGENSCHAU, Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. **Eur J Nutr**, v. 48, p. 349-354, 2009.

KELISHADI, R.; SALEK, S.; SALEK, M. et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **J Pediatr**, v. 90, p. 28-34, 2014.

LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R.; HERMANS, M. P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. **Diabetes Care**, v. 21, n. 12, p. 2191-2192, 1998.

KAYANIYIL, S. et al. Prospective associations of vitamin D with β -cell function and glycemia. **Diabetes**, v. 60, p. 2947-2953, 2011.

KELISHADI, R. et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **J Pediatr**, v. 90, p. 28-34, 2014.

KOUTKIA, P.; CHEN, T. C.; HOLICK, M. F. Vitamin D intoxication with an over-the-counter supplement. **N Engl J Med**, v. 345, p. 66-67, 2001.

LANNOTTI, J. P. Growth plate physiology and pathology. **Orthopedic Clinics of North America**, v. 21, p. 1-17, 1990.

LEE, S. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. **Endocrinology**, v. 134, n.4, p.1602-1610, 1994.

LUCAS, J. A. et al. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. **Osteoporosis Int**, v. 16, p. 1641-1648, 2005.

MALABANAN, A.; VERONIKIS, I. E.; HOLICK, M. F. Redefining vitamin D insufficiency. **Lancet**, v. 351, p. 805–806, 1998.

MATHIEU, C. et al. Vitamin D and diabetes. **Diabetologia**, v. 48, p. 1247–1257, 2005.

MATHIEU, C. et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as modulators in the immune system. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 89-90, p. 449-452, 2004.

MECHICA, J. B. Raquitismo e osteomalácia. **Arq Brasil Endocrin Metab**, v. 43, n. 6, p. 457-466, 1999.

MITRI, J. et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic b cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes *Mellitus* (CaDDM) randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**, v. 94, p. 486-494, 2011.

MOHAMED, Q.; GILLIES, M. C.; WONG, T. Y. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. **JAMA**, v. 298, n. 8, p. 22-29, 2007.

MOREIRA, D.; ALVAREZ, R. R. A. Utilização dos monofilamentos de Semmes-Weinstein na avaliação de sensibilidade dos membros superiores de pacientes hansenianos atendidos no Distrito Federal. **Hansenologia Internationalis**, v. 24, n. 2, p. 121-128, 1999.

MOREIRA, R. O. et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 49, n. 6, dez. 2005.

MORRISSEY, R.L. et al. Calcium binding protein: its cellular localization in jejunum, kidney and pancreas. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 149, p. 56-60, 1975.

MULDOWNEY, S. et al. Relationships between vitamin D status and cardio-metabolic risk factors in young European adults. **Ann Nutr Metab**, v. 58, p. 85-93, 2011.

MUNGER, K. L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. **JAMA**, v. 296, p. 2832-2838, 2006.

NEMERE, I. et al. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D which mediates rapid activation of protein kinase C. **J Bone Min Res**, v. 13, n. 9; p. 1353-1359, 1998.

NAGPAL, J.; PANDE, J. N.; BHARTIA, A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D₃ supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. **Diabetic Medicine**, v. 26, p. 19-27, 2009.

NAM, G. E. et al. 25-Hydroxyvitamin D insufficiency is associated with cardiometabolic risk in Korean adolescents: the 2008-2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). **Public Health Nutr**, p. 1-9, 2012.

NWOSU, B. U.; MARANDA, L. The effects of vitamin D supplementation on hepatic dysfunction, vitamin D status, and glycemic control in children and adolescents with vitamin D deficiency and either type 1 or type 2 diabetes *mellitus*. **Plos One**, v. 9, n. 6, 2014.

OHKUBO, Y. et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes *mellitus*: a randomized prospective 6-year study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 28, p. 103–117, 1995.

OOSTERWERFF, M. M. et al. Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D deficient non-Western immigrants in the Netherlands: a randomized placebo - controlled trial. **Am J Clin Nutr**, v. 100, p. 152-160, 2014.

PACIFICO, L. et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. **Eur J Endocrinol**, v. 165, p. 603-611, 2011.

PARK, H. Y. et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with markers for metabolic syndrome in the elderly: a repeated measure analysis. **J Korean Med Sci**, v. 27, p. 653-660, 2012.

PETCHEY, W. G. et al. The role of 25-hydroxyvitamin D deficiency in promoting insulin resistance and inflammation in patients with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. **BMC Nephrol**, v. 10, p. 41, 2009.

PITTAS, A. G.; DAWSON-HUGHES, D. Vitamin D and diabetes. **J. Steroid Biochem & Mol Biol**, v. 121, p. 425–429, 2010.

PITTAS, 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**, v. 92, n. 6, p. 2017–2029, 2007.

POCOCK, S. J. **Clinical trials: a practical approach**. Chichester: Wiley, 1983.

PRADHAM, A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. **Nutrition Reviews**, v. 65, p. 152-156, 2007.

REPORT OF A WORLD HEALTH ORGANIZATION CONSULTATION. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes *mellitus*. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 93, p. 299-309, 2011.

SCRAGG, R. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes *mellitus*. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 27, p. 181-188, 1995.

SCRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2813–2818, 2004.

SHEHAB, D. et al. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? **Diabet Med**, v. 29, n. 1, p. 43-49, Jan.2012.

SHICHIRI, M. et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 23, s. 2, p. B21 - B29, 2000.

SMITH, A.G.; SINGLETON, J.R., CONTINUUM (MINNEAP MINN). Review update on diabetic kidney disease: the expanding spectrum, novel pathogenic insights and recent clinical trials. **Diabetic neuropathy**, v. 18, n. 1, p. 60-84, 2012.

SONG, S.J. et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. **Public Health Nutr**, v. 16, p. 1-6, 2012.

SOOY, K. et al. Calbindin-D(28k) controls calcium and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and cell lines. **J Biol Chem**, v. 274, p. 34343–34349, 1999

STETTLER, C. et al.: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes *mellitus*: meta-analysis of randomized trials. **Am Heart J**, v. 152, p. 27–38, 2006.

STRATTON, I.M. et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, p. 405–412, 2000.

TAKIISHI, T. et al. Vitamin D and diabetes. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v. 39, p. 419–446, 2010.

TALAEI, A. et al. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 5, p. 1-5, 2013.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes *mellitus*. **N Engl J Med**, v. 329, n. 14, p. 977–986, 1993.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. **N Engl J Med**, v. 342, n. 6, p. 381–389, 2000.

THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES *MELLITUS*. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes *mellitus*. **Diabetes Care**, v. 27, s. 1, p. S5-S10, 2004.

THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES *MELLITUS*. Follow-up report on the diagnosis of diabetes *mellitus*. **Diabetes Care**, v. 26, p. 3160–3167, 2003.

TREMBLAY, A.; GILBERT, J. Milk Products, Insulin Resistance Syndrome and Type 2 Diabetes. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 28, n. 1, 91S–102S, 2009.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **Lancet**, v. 352, n. 12, p. 854–865, 1998.

VIETH, R.; CHAN, P. C.; MACFARLANE, G. D. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. **Am J Clin Nutr**, v. 73, p. 288-294, 2001.

WITHAM, M.D. et al. The effect of different doses of vitamin D3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 53, p. 2112-2119, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition and diagnosis of diabetes *mellitus* and intermediate hyperglycemia. Geneva, 2006. <http://www.who.int>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes *mellitus* and its complications**. Report of a WHO Consultation. Geneva: part 1, 1999.

ZEITZ, U. et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. **The FASEB Journal**, v. 17, n. 3, p. 509-511, 2003.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Alfenas. UNIFAL-MG
Rua Gabriel Monteiro da Silva, 714 Alfenas/MG
CEP 37130-000
Fone: (35) 3299-1000 . Fax: (35) 3299-1063



Apêndice A -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da pesquisa: **AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA REPOSIÇÃO DE VITAMINA D SOBRE DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 E NEUROPATIA E NEFROPATIA DIABÉTICAS**

Pesquisadores responsáveis: **Cristiano de Almeida Correia, Denise Hollanda Iunes e Leonardo César Carvalho**

Local da pesquisa: **Consórcio Intermunicipal de Saúde dos Municípios da Região dos Lagos (CISLAGOS) e Escola de Fisioterapia- UNIFAL-MG**

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

Introdução e objetivos: estamos propondo a você participação voluntária em uma pesquisa que será realizada no CISLAGOS. Esta pesquisa tem por finalidade verificar a eficácia da reposição de vitamina D, associada ou não à atividade física, em pacientes deficientes da mesma sobre indicadores do metabolismo glicêmico e complicações do diabetes, como neuropatia e nefropatia.

Procedimento de Estudo: durante essa pesquisa irá ser realizada a reposição com vitamina D nas pessoas que estiverem deficientes da mesma e possuem o diagnóstico de diabetes *mellitus*, associando essa medida com orientação de atividade física ou não. A reposição de vitamina D seguirá critérios pré-estabelecidos por diretrizes específicas da *Endocrine Society*, uma sociedade médica da área de Endocrinologia, que fornece orientações protocolares a médicos de todo o mundo a respeito do tratamento e prevenção de diversas doenças endocrinológicas, incluindo a própria deficiência de vitamina D.

Riscos e desconfortos: Nas dosagens e formas de reposição adotadas, seguindo os critérios da *Endocrine Society*, não existem riscos de intoxicação, pois os níveis de vitamina D, cálcio e fósforo no sangue serão monitorados periodicamente, durante a reposição, apenas existindo o risco comum a qualquer medicação de hipersensibilidade ao medicamento, o que será investigado pelo médico examinador junto ao paciente antes do início da reposição; sua identidade será mantida em sigilo.

Benefícios: além da própria reposição vitamínica, indicada independentemente do estudo, este estudo irá investigar se existe melhora dessa reposição sobre indicadores do metabolismo glicêmico no diabetes *mellitus* e suas complicações, como nefropatia e neuropatia diabéticas.

Privacidade e segurança: sua participação é voluntária. Assim, poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização ou prejuízo a sua pessoa. Todas as dúvidas e esclarecimentos que desejar serão respondidos pelos pesquisadores, durante o estudo. Seus dados ficarão seguros e serão utilizados de forma anônima no momento em que os resultados forem divulgados.

Declaro ter lido e concordado com o consentimento acima.

Dados referentes ao paciente:

Nome _____ RG _____

Endereço _____

Data: ___/___/___

Assinatura do voluntário ou responsável: _____

Assinatura do pesquisador: Denise Hollanda Iunes : _____

Telefone do responsável pela pesquisa: (35) 3299-1400 - 1185 - 1370

Contato da Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa: comite.etica@unifal-mg.edu.br

Apêndice B - Ficha de avaliação

Nome: _____

Data da avaliação: ____/____/____ Data de nascimento: _____ Idade: _____

Frequência das atividades físicas _____ Tabagismo () Sim () Não

Etilismo () Sim () Não Hipertensão arterial sistêmica () Sim () Não

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____ Kg/m²

Circunferência abdominal: _____ cm

Glicemia: _____ Tempo de diabetes: _____

Faz uso de medicação? () Sim () Não

Medicação(ões) em uso: _____

Já recebeu orientações sobre os cuidados com os pés? () Sim () Não

Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN)

1-O senhor(a) tem experimentado dor ou () Se NÃO, interromper a avaliação desconforto nas pernas?	() Se NÃO, interromper a avaliação () Se SIM, continuar a avaliação	
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? (Descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	() Queimação, dormência ou formigamento () Fadiga, câimbras ou prurido	2 1
3- Qual a localização mais freqüente desse(a) (sintoma descrito)?	() Pés () Panturrilha () Outra localização	2 1 0
4. Existe alguma hora do dia em que este (a) (sintoma descrito) aumenta de intensidade?	() Durante a noite () Durante o dia e a noite () Apenas durante o dia	2 1 0
5. Este(a) (sintoma descrito) já o(a) acordou durante a noite?	() Sim () Não	1 0t
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) o realiza é capaz de diminuir este(a) (sintoma descrito)? (Descrever as manobras para o paciente se ele não citar nenhuma delas)	() Andar () Ficar de pé () Sentar ou deitar	2 1 0

Escore Total: _____ Classificação: Leve / Moderado / Grave

Um escore de 3–4 implica em sintomas leves, 5–6 sintomas moderados e 7–9 sintomas graves.

**SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA
NO CONSÓRCIO INTEMUNICIPAL DE SAÚDE DOS MUNICÍPIOS DA REGIÃO
DOS LAGOS DO SUL DE MINAS - CISLAGOS**

Alfenas, 29 de novembro de 2012.

À:
M. Julieta B. P. da Costa
Secretária Executiva do CISLAGOS.

Eu, Cristiano de Almeida Correia, inscrito no CRM/MG sob o nº 40.609, portador do CPF nº: 042.360.606-98, médico endocrinologista, prestador de serviços médicos ao CISLAGOS através da empresa Cristiano de Almeida Correia e Cia. Ltda., cadastrada no CNPJ sob o nº: 11.729.179/0001, responsável pelo projeto intitulado: "**Avaliação da Influência da reposição de vitamina D sobre diabetes mellitus e nefropatia e neuropatia diabéticas**", que está sendo desenvolvido para fins de conclusão de mestrado junto a UNIFAL. Venho pelo presente, solicitar, autorização, para realização de pesquisa no: Centro de Apoio e Diagnóstico do CISLAGOS "Policlínica CISLAGOS", para o trabalho de pesquisa sob o título acima mencionado, cujo objetivo é a avaliação da repercussão da reposição de vitamina D em pacientes diabéticos e deficientes da vitamina D sobre indicadores de controle glicêmico e complicações do diabetes, como nefropatia e neuropatia.

Na oportunidade, informo que a vitamina D a ser utilizada na presente pesquisa, será fornecida de forma gratuita aos participantes do estudo, e utilizaremos os dados dos prontuários para analisar o efeito da reposição sobre o diabetes e as complicações do diabetes: nefropatia e neuropatia e, ainda, que o tratamento do diabetes dos pacientes assistidos não sofrerão qualquer alteração em decorrência da introdução da respectiva vitamina.

Atenciosamente,



Cristiano de Almeida Correia

Recebi em 29/11/12
mpfreosta
Maria Julieta B. Paulino da Costa
Secretária Executiva - CISLAGOS
CPF - 396.205.146-53

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA REPOSIÇÃO DE VITAMINA D SOBRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E NEFROPATIA E NEUROPATIA DIABÉTICAS

Pesquisador: Cristiano de Almeida Correia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12583513.4.0000.5142

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 238.131

Data da Relatoria: 03/05/2013

Apresentação do Projeto:

Boa apresentação

Objetivo da Pesquisa:

Comparar o efeito da reposição de vitamina D e da orientação de atividade física sobre o diabetes tipo 2 e a neuropatia e nefropatia diabéticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Nas dosagens e formas de reposição adotadas, seguindo os critérios da Endocrine Society, não existem riscos de intoxicação, pois os níveis de vitamina D, cálcio e fósforo no sangue serão monitorados periodicamente, durante a reposição, apenas existindo o risco comum a qualquer medicação de hipersensibilidade ao medicamento, o que será investigado pelo médico examinador junto ao paciente antes do início da reposição.

Benefícios: além da própria reposição vitamínica, indicada, independentemente do estudo, em pessoas que se encontrem deficientes da vitamina D, o que leva a efeitos já bem definidos na melhora do metabolismo do cálcio e fósforo e dos ossos, este estudo irá investigar se existe melhora dessa reposição sobre indicadores do metabolismo glicêmico no diabetes mellitus e suas complicações, como nefropatia e neuropatia diabéticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Critérios de seleção, indivíduos com diagnóstico de DM, conforme a American Diabetes

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700

Bairro: centro

CEP: 37.130-000

UF: MG

Município: ALFENAS

Telefone: (35)3299-1318

Fax: (35)3299-1318

E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

H/ Cassanelli

Association (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006) entre 20 e 70 anos de idade, de ambos os sexos, em tratamento dietoterápico ou com antidiabéticos orais, possuam também o diagnóstico de deficiência de vitamina D, abaixo de 30 ng/ml, acompanhados no serviço de endocrinologia do Consórcio Intermunicipal de Saúde da Região dos Lagos (CISLAGOS), que se proponham a aceitar e assinar Termo de Consentimento e Esclarecimento. Não podem estar em uso de insulina. Serão solicitados exames laboratoriais para avaliar se o paciente se enquadra nos critérios de inclusão: dosagens de 25 OH vitamina D, cálcio, fósforo, glicemia de jejum, insulina de jejum, PCR ultrasensível e perfil lipídico no plasma, creatinina, relação albumina:creatinina em amostra isolada de urina e calculado o índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) para definição do grau de resistência insulínica. Os voluntários em que seja diagnosticada a deficiência de vitamina D, definida como uma concentração plasmática de 25(OH)vitamina D abaixo de 30 ng/ml serão convidados para participar do estudo e assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Será feito anamnese e exame físico, por um único examinador. A anamnese constará de dados necessários para a caracterização da amostra, como tempo de diabetes, tipo de medicamentos em uso, se realiza atividades físicas, frequência das atividades físicas, tabagismo, etilismo, PA. Será aplicada a versão simplificada do Escore de Sintomas Neuropático, criada por Young e colaboradores, que consiste em uma ferramenta com 6 itens, traduzida para o português e testada por Moreira (2005). Tal instrumento permite avaliar os sintomas neurológicos como: fraqueza muscular, distúrbios sensitivos e sintomas autonômicos. No exame físico serão avaliados os seguintes indicadores: dados antropométricos, tais como altura, peso, IMC e medida da circunferência abdominal; avaliação da sensibilidade tátil, avaliação motora dos movimentos de tornozelo e dedos dos pés. Após coleta inicial de dados, os pacientes diabéticos tipo 2 que apresentarem deficiência ou insuficiência de vitamina D (25 OH vitamina D abaixo de 30ng/mL) serão divididos em dois grupos aleatoriamente e de forma duplo-cego: um grupo controle e outro tratamento, que receberá reposição de vitamina D, em torno de 5000 U diárias de vitamina D3 uma vez ao dia, objetivando atingir níveis normais superiores de 25 OH vitamina D, conforme critérios definidos em diretrizes de reposição de vitamina D da Endocrine Society. Cada um desses grupos será subdividido em um subgrupo que receberá orientação de atividade física padronizada (uma hora de caminhada, três vezes por semana) e fará anotação em diário de atividade física e outro subgrupo que não receberá tal orientação, nesse caso, tal divisão não será cegada. Os frascos de vitamina D serão aleatorizados por pesquisadores, sem o conhecimento do pesquisador examinador, e numerados sequencialmente, de forma que o examinador e o paciente não saberão se o frasco possui vitamina D ou placebo, tendo acesso a esse

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700

Bairro: centro

CEP: 37.130-000

UF: MG

Município: ALFENAS

Telefone: (35)3299-1318

Fax: (35)3299-1318

E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

H. O. Gasella

conhecimento somente os pesquisadores que farão a aleatorização, através dos números dos frascos. Ao final do estudo, todos os pacientes se beneficiarão da reposição monitorada de vitamina D, que será realizada pelo pesquisador médico envolvido no estudo, conforme os mesmos critérios da Endocrine Society, garantindo assim que todos os envolvidos tenham seus níveis de 25(OH)vitamina D acompanhados e devidamente normalizados. Após 3 e 6 meses, os paciente repetirão os exames laboratoriais e a avaliação física, sendo novamente colhidos os mesmos dados obtidos inicialmente para reavaliação e comparação, por meio de análise estatística apropriada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Consta do TCLE e Autorização da Instituição

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atende a Resolução 196/96

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP acata o parecer do relator.

ALFENAS, 05 de Abril de 2013



Assinador por:

Maria Betânia Tinti de Andrade
(Coordenador)

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700

Bairro: centro

CEP: 37.130-000

UF: MG

Município: ALFENAS

Telefone: (35)3299-1318

Fax: (35)3299-1318

E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br