
EFEITOS DA VITAMINA D NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS CLÍNICOS E OBSERVACIONAIS

EFFECTS OF VITAMIN D ON GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW OF EXPERIMENTAL AND OBSERVATIONAL STUDIES

Gabriela Rafaeli Quaglio¹

Gabrielli Bernardo Pigosso²

Guilherme Henrique Dantas Palma³

Adriana Bragantine⁴

RESUMO

O diabetes mellitus gestacional é caracterizado por uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação trazendo riscos tanto para a mãe como para o bebê. Devido às complicações associadas ao DMG, abordagens nutricionais para prevenção e manejo da condição têm sido estudadas, com destaque para a vitamina D como objeto de investigação, embora os efeitos ainda apresentem-se inconclusivos. O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura científica, sobre os efeitos da vitamina D na prevenção e controle de DMG. Foi utilizada a base de dados *Medline*, por meio do motor de busca *PubMed*, para busca dos artigos que compõem a presente revisão sistemática. Foram encontrados, inicialmente, 319 estudos; após o processo de seleção, 40 compuseram o presente estudo. A suplementação de vitamina D e a manutenção de níveis séricos adequados dessa vitamina pode constituir-se como medida preventiva para o desenvolvimento de DMG e levar a uma melhora do metabolismo da glicose durante a gestação.

339

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Diabetes gestacional. Nutrição. Alimentos. Gestação. Vitamina D.

ABSTRACT

Gestational diabetes (GD) is a variable carbohydrate intolerance that begins during pregnancy and carries risks for both mother and baby. Associations between the role of Vitamin D in GD has been investigated. The aim of this study was to systematically review the scientific literature on the effects of vitamin D on GDM. The Medline database was used through the PubMed search engine to search for articles that make up this systematic review. We found 319 studies, initially. After selection process, 40

¹ Discente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia.

² Discente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia

³ Orientador, Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia. E-mail: guilherme.dantas@unifil.br

⁴ Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia.

studies composed this review. We concluded that vitamin D supplementation and adequate levels of this vitamin may be a good alternative to prevent GD and improve glucose metabolism during pregnancy.

Keywords: diabetes mellitus; gestational diabetes; nutrition; food; pregnancy; vitamin D.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. Em 2015, a Federação Internacional de Diabetes estimou que 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade (415 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Se as tendências atuais persistirem, estima-se que o número de pessoas com diabetes poderá ser superior a 642 milhões em 2040. O aumento da prevalência do diabetes está associado a diversos fatores, como a urbanização, estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional, característicos da mudança do padrão demográfico, epidemiológico e nutricional da população brasileira e, também, à maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes (IDF, 2017).

O DM é caracterizado como um conjunto de distúrbios endócrinos e metabólicos cuja característica comum é a hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo e pode ser subdividido em três categorias: tipo 1, tipo 2 e diabetes gestacional (DMG) (OLIVEIRA; MONTENEGRO JÚNIOR; VENCIO, 2018).

O DMG é caracterizado por uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se inicia durante a gestação; a presença da condição coloca em riscos tanto a mãe como o bebê, sendo geralmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gestação, podendo apresentar característica transitória ou persistir após o parto (NEGRATO; ZAJDENVERG; MONTENEGRO JÚNIOR, 2016).

Devido às complicações associadas ao DMG, como macrosomia fetal, hipertensão gestacional e parto prematuro, e também ao aumento da sua prevalência

(OLIVEIRA; MONTENEGRO JÚNIOR; VENCIO, 2018), observou-se aumento do volume de publicações que objetivaram verificar estratégias nutricionais para prevenção e tratamento, com o intuito de reduzir a morbimortalidade associada à DMG. Nesse contexto, destaca-se o papel da vitamina D como objeto de investigação.

A vitamina D tem como função primordial a regulação da homeostase do cálcio e fósforo, em interação com as paratireoides, rins e intestinos (JÚNIOR et al., 2014). Para além de suas funções biológicas clássicas, evidências acumulativas relataram uma ligação entre a deficiência de vitamina D e o metabolismo anormal da glicose (ASEMI et al., 2013; SHAHGHEIBI; FARHADIFAR; POUYA, 2016; SOHEILYKHAH et al., 2013). Estudos epidemiológicos também verificaram que mulheres grávidas com DMG instalada eram mais propensas a apresentarem menores níveis séricos de vitamina e que a deficiência materna de vitamina D na gravidez parece estar associada ao risco de desenvolvimento de DMG na gestação atual (BENER; AL-HAMAQ; SALEH, 2013; ZUHUR et al., 2013). Outro estudo concluiu que mulheres com níveis de vitamina D menores que 25nmol/L tem mais chances de desenvolver diabetes mellitus gestacional (BURRIS et al., 2012).

Adicionalmente, estudos clínicos têm demonstrado que a suplementação de vitamina D parece melhorar os resultados da gravidez de pacientes com DMG. Asemi et al. (2013) identificou que a ingestão de suplementos de vitamina D levou a uma diminuição das concentrações de glicose plasmática em jejum e insulina sérica. O perfil insulínico de mulheres com diagnóstico de DMG foi melhor quando suplementadas com vitamina D (ZHANG et al., 2016).

Com o aumento de publicações sobre os efeitos da vitamina D e DMG, diversas revisões sistemáticas, com o tratamento metanalítico ou não, foram publicadas com resultados ainda conflitantes. Rajput et al. (2019) em sua revisão, encontrou que a deficiência de vitamina D no segundo trimestre da gravidez está significativamente associada ao risco elevado de desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional. Já o estudo de Rodrigues et al. (2019) identificou que não houve evidências de qualidade alta ou moderada indicando que a suplementação de vitamina D, quando comparada ao placebo, melhora o metabolismo da glicose em mulheres com diabetes mellitus

gestacional. Mesmo com essas evidências, ressalta-se que, usualmente, as revisões não incluem sistematicamente estudos observacionais e clínicos.

Dessa forma, torna-se oportuno revisar sistematicamente a literatura sobre os efeitos da vitamina D no DMG, por meio da verificação de estudos clínicos e observacionais, com o intuito de subsidiar estratégias de intervenção para o profissional da saúde e guiar estudos posteriores sobre essa temática.

Assim, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura científica, sobre os efeitos da vitamina D no DMG.

MÉTODOS

Definição da base de dados e estratégia de busca

Foi utilizada a base de dados *Medline*, por meio do motor de busca *PubMed*, para busca dos artigos que compõem a presente revisão sistemática. A definição de uma base de dados reside no fato de que a mesma se configura como a principal base de dados para a área da saúde. O período de busca estipulado foi inicialmente até agosto de 2018, com posterior atualização até julho de 2019. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca, baseada na combinação de termos MeSH e sinônimos:

("Diabetes, Gestational"[MeSH Terms] OR "Diabetes, Pregnancy-Induced" OR "Diabetes, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Diabetes" OR "Gestational Diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Gestational" OR "Gestational Diabetes Mellitus") AND ("vitamin D") AND (pregnancy OR gestational).

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram considerados critérios de inclusão: estudos com humanos, com grupo controle e/ou placebo, idioma inglês, dose de vitamina D (ingerida por alimento ou suplemento, frequência, tempo, amostra de sangue venoso), gestante, qualquer idade e apresentação de valores de glicemia como resultados.

Foram excluídos os estudos de revisão de literatura (metanálise, revisão sistemática, carta ao editor, revisão simples, etc), indivíduos com déficit cognitivo e/ou limitações físicas e atletas.

Seleção dos estudos

Primeiramente foram excluídos os estudos, que por meio da leitura dos títulos e resumos, claramente se apresentaram contrários aos objetivos desta revisão e/ou não atenderam aos critérios de inclusão. Posterior a essa primeira seleção, os estudos que não apresentaram clareza quanto à sua elegibilidade para esta revisão foram analisados na íntegra. Por fim, foram definidos todos os estudos que, ao preencherem todos os critérios de inclusão, fariam parte desta revisão sistemática. Dúvidas quanto à inclusão/exclusão dos estudos foram solucionadas pelos autores em conjunto.

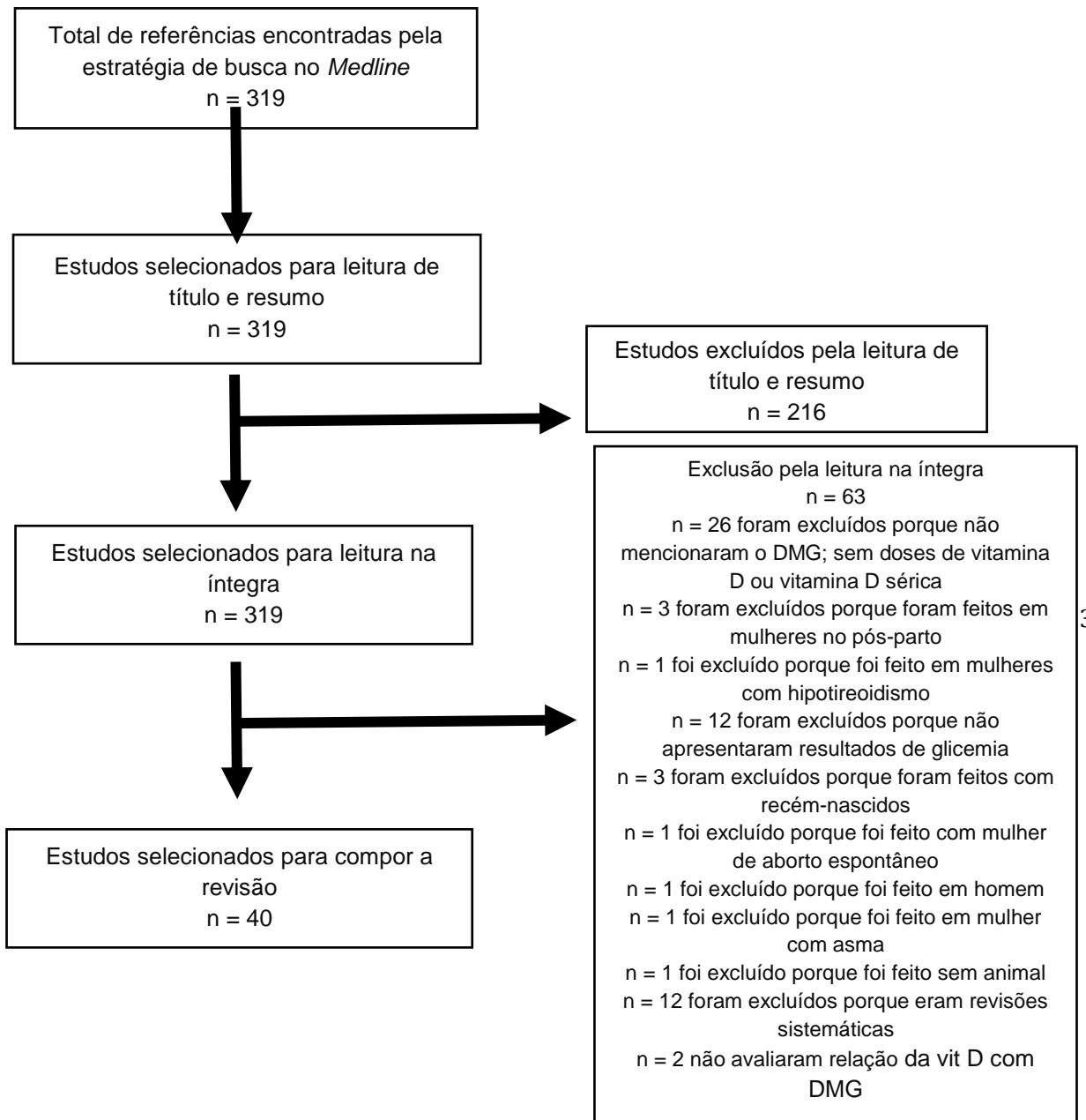
As informações dos estudos foram compiladas em duas tabelas, de forma que as informações foram extraídas de acordo com o delineamento do estudo, sendo 1) estudos experimentais: autor, fator de impacto da revista, amostra, procedimentos (aleatorização, cegamento, dose e período da oferta de vitamina D) e resultados principais; e 2) estudos observacionais: autor, fator de impacto da revista, amostra, procedimentos (como ocorreu as definições dos grupos analisados, como exposição e desfecho) e resultados principais.

343

RESULTADOS

Os processos de busca, inclusão, exclusão e seleção dos estudos estão descritos no *Flowchart* apresentado a seguir (Figura 1).

Figura 1 – Flowchart do processo de seleção e inclusão.



Estudos Clínicos

Características dos Estudos

Os 10 estudos incluídos nessa revisão são datados entre 2013 e 2017 (Tabela 1).

Todos os estudos apresentaram alocação aleatória nos grupos que receberam intervenção e aqueles que não receberam ou receberam placebo. Dos 10 estudos, 6 relataram duplo-cegamento do estudo, os demais relataram que os pesquisadores e

os participantes não foram cegados. Ainda, 6 relataram que controlaram o estudo por meio de placebo.

Características dos sujeitos

Um total de 1474 mulheres grávidas participaram do estudo, com faixa etária entre 18 e 40 anos.

Dentre os estudos que foram inclusos, 7 foram realizados com mulheres gestantes com DMG instalada, 2 com mulheres gestantes saudáveis e 1 realizado com mulheres gestantes com um fator de risco para desenvolvimento de DMG.

Oferta de Vitamina D

A forma predominantemente escolhida para se administrar vitamina D foi por meio de cápsulas de vitamina D (9 estudos); outras fontes de vitamina D foram constituídas por ingestão de iogurte suplementado com vitamina D (1 estudo).

345

As doses administradas de vitamina D variaram de 200 UI a 700.000 UI. Todas as doses administradas via oral.

Os estudos utilizaram suplementação crônica. Durante a suplementação crônica, a suplementação foi acompanhada de 2 dias até durante toda a gestação das participantes.

Resultados nos marcadores glicêmicos e/ou insulínicos

No total, 8 estudos demonstraram resultados positivos em relação a suplementação de vitamina D em gestantes saudáveis e gestantes com diabetes mellitus gestacional, que levou a uma diminuição das concentrações de glicose plasmática em jejum, insulina sérica, FPG (glicemia em jejum) e HOMA-IR (indicador de sensibilidade à insulina e função da célula beta). Dois estudos demonstraram que nos casos de DMG, mesmo com a suplementação da dose mais alta não afetou o nível de glicose no plasma e resistência à insulina, bem como também não impactou nos riscos de DMG.

Tabela 1 – Estudos experimentais incluídos

(Continua)

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(ASEMI et al., 2013)	6.549	54 mulheres gestantes com DMG	Estudo clínico aleatorizado, duplo-cego; indivíduos foram alocados PLA e EXP. EXP: recebeu cápsulas de vitamina D (50.000UI) 2x durante o estudo. Duração: 6 sem.	O grupo EXP apresentou diminuição das concentrações de glicose plasmática em jejum e insulina sérica. Foi estatisticamente significativo.
(ASEMI; KARAMALI; ESMAILLADEH, 2014)	2.560	45 mulheres grávidas diagnosticadas com DMG com 24 a 28 sem de gestação	Estudo clínico aleatorizado, duplo-cego; indivíduos foram alocados em: PLA e EXP. EXP: recebeu cápsulas de vitamina D (50.000UI) 2x durante o estudo. Duração: 6 sem.	Resultou em diminuição da concentração sérica níveis de insulina e resistência à insulina. Foi estatisticamente significativo.
(HOSSAIN et al., 2014)	5.789	193 grávidas IG < 20 sem critérios: gravidez única, normoglicêmicas e normotensas.	Estudo único, aberto, controlado, aleatorizado. GRUPO A: 600mg de sulfato ferroso + Cálcio por dia. GRUPO B: suplementação com vitD (4000 UI) diariamente. Duração: da 20ª sem até fim da gestação.	A suplementação com vit. D não teve impacto nos riscos de DMG entre os grupos. Não foi estatisticamente significativo.
(SOHEILYKHAH et al., 2013)	1.453	120 mulheres grávidas até 12 semanas	Estudo clínico aleatorizado. Sujeitos foram divididos em 3 grupos. GRUPO A (controle): 200 UI/dia de vit. D; GRUPO B: 50 000 UI/mês (2000 UI/ dia). GRUPO C: 50 000 UI a cada 2 sem (4000 UI/dia). A suplementação foi iniciada na 12ª semana de gravidez e continuou até o parto. 346	Níveis de insulina foram menores nos grupos B e C. Insulina e HOMA-IR antes e após a intervenção para os grupos A e C foi significativa. Não foram observadas essas diferenças entre os outros grupos. Foi estatisticamente significativo.

(Continuação)

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais

(ZHANG et al., 2016)	1.410	133 mulheres grávidas com DMG durante 24-28 sem da gravidez	Estudo aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo; os pacientes foram divididos em 4 grupos. PLA: (sacarose; 1 grânulo/dia). GRUPO DE BAIXA DOSAGEM: 200 UI de vit D/dia. GRUPO DOSAGEM MÉDIA: 50.000 UI/mês (2.000 UI/dia por 25 dias). GRUPO ALTA DOSAGEM.: 50.000 UI a cada 2 semanas (4.000 UI/dia por 12,5 dias).	Doses altas e médias reduziram os níveis de insulina e HOMA-IR em pacientes com DMG quando comparado com PLA. Não foi estatisticamente significativo.
(SHAHGHEIBI; FARHADIFAR; POUYA, 2016)	1.391	90 mulheres grávidas que tinham pelo menos um fator de risco para DMG	Estudo aleatorizado, duplo-cego e controlado por placebo; dividido em 2 grupos. GRUPO EXP: 5000 UI de vit. D/dia. GRUPO PLA: tomou placebo até as 26 semanas de gravidez.	Os resultados mostraram que o TTOG anormal no grupo placebo foi estatisticamente maior do que no grupo intervenção. Foi estatisticamente significativo.
(JAMILIAN et al., 2017)	3.580	140 mulheres com DMG com idade entre 18-40 anos e IG de 24-28 sem	Estudo aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo; divididos em 4 grupos. G1: 360mg de ômega-3 de ácido eicosapentanóico e 240mg de DHA duas vezes ao dia + vitamina D placebo. G2: 50.000UI vit D a cada 2 sem + placebo de ômega 3. G3: 50.000UI vit D a cada 2 sem + 1000mg de ômega 3 2x/dia. G4: placebo de vit D + PLA ômega 3. Duração: 6 sem.	A co-suplementação de vit.D e ômega-3 por 6 semanas em mulheres com DMG teve efeitos benéficos na glicemia de jejum e insulina. Foi estatisticamente significativo.
(VALIZADEH et al., 2016)	1.712	96 mulheres com DMG de 12 a 32 semanas de gestação, idade materna > 16 anos e gravidez única	Estudo clínico aleatorizado; dividido em 2 grupos: EXP e PLA. GRUPO EXP: 200.000 UI de vit D por cada um dos primeiros dois dias e depois 50.000 UI por semana a partir de então, até 700.000 UI no total.	Não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e controle nos níveis de glicemia em

jejum, TTOG e HOMA-IR. Não foi estatisticamente significativo.

(LI; XING, 2016)	3.051	103 mulheres com DMG no 2º trimestre de gestação; idade: 24-32 anos	Ensaio clínico, duplo-cego; aleatoriamente designados para consumir iogurte natural ou VDY. Consumiram 2 porções (100 g por porção) de bebida de iogurte natural (PY) (sem vit D) ou bebida de VDY (suplementada com 500 UI de vit D) com uma dose no café da manhã e o outro no jantar, diariamente, por um período de 16 semanas.	O consumo diário da bebida de vitamina D melhora a resistência à insulina em mulheres com DMG. Os níveis de glicemia em jejum e insulina sérica foram mais baixos nos participantes do grupo que tomou VDY. Foi estatisticamente significativo.
(MOJIBIAN et al., 2015)	0.452	500 mulheres com idade gestacional de 12 a 16 semanas e vit D menor que 30 ng/ml	Estudo clínico aleatorizado; dividido em 2 grupos. GRUPO A: 400 UI de vitamina D diariamente. GRUPO B: 50.000 UI de vitamina D a cada 2 semanas por via oral até o parto.	A média de glicemia em jejum, glicemia de 1h, 2h e 3h na TTOG foi significativamente menor no grupo B do que no grupo A. A ocorrência de DMG no grupo B foi significativamente menor do que no grupo A. O consumo de 50.000 UI de vit. D a cada 2 semanas, desde as 12 semanas de gravidez até o parto, reduziu a incidência de DMG. Foi estatisticamente significativo.

FI: fator de impacto; EXP: experimental; PLA: placebo; TTOG: teste de tolerância oral à glicose; VDY: vitamina D yogurt (iogurte de vitamina D); DHA: Ácido docosa-hexaenoico (ácido graxo tipo ômega-3); Vit.D: Vitamina D.

Estudos observacionais

Características dos estudos

Ao todo foram 30 estudos observacionais, datados entre 2008 e 2019 (Tabela 2), sendo 11 estudos transversais (cross-sectional), 11 optaram por estudos de coorte, 8 estudos de caso-controle.

As principais maneiras de avaliar a glicemia foram amostras de sangue e teste oral de tolerância à glicose.

Características dos sujeitos

Um total de 22.044 mulheres grávidas, com faixa etária entre 18 e 40 anos participaram dos estudos que foram inclusos. Do total, 20 foram realizados apenas com mulheres gestantes saudáveis, 9 com mulheres gestantes divididas em dois grupos: com diabetes mellitus gestacional e saudável e 1 estudo com mulheres grávidas divididas em três grupos: mulheres com DMG, mulheres com 1 teste de tolerância à glicose oral anormal e mulheres sem diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.

349

Oferta de Vitamina D

Os níveis séricos considerados deficientes foram de <20ng/ml (19 estudos; 62%), outros classificaram a deficiência de vitamina D entre 10ng/ml-14ng/ml (5 estudos; 16%) e outros não classificaram os valores deficientes (7 estudos; 22%). Os níveis séricos de vitamina D considerados suficientes para prevenção e tratamento de diabetes mellitus gestacional foram de ≥30 ng/ml (16 estudos; 52%), outros estudos classificaram suficiente ≥20 ng/ml (6 estudos; 20%), os demais consideraram suficiente entre 30-80 ng/ml (1 estudo; 3%) e > 14ng/ml (1 estudo; 3%). O restante não classificou os níveis suficientes (7 estudos; 22%).

Tabela 2 – Estudos observacionais inclusos

(Continua)

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(PEREZ-FERRE et al., 2012)	3.805	266 mulheres gestantes com DMG e idade gestacional entre 24-28 sem	Observadas durante a exposição solar máxima na Espanha (junho a setembro).	Concentrações de Vit.D superiores a 20ng/mL foram associadas a melhores resultados de hemoglobina glicada, glicemia de jejum e TTOG comparadas a contrações inferiores a 20ng/mL. Foi estatisticamente significante.
(LACROIX et al., 2014)	3.126	655 participantes mulheres	Estudo de coorte; foi testado as associações entre os níveis de vit D no primeiro trimestre e: 1) o risco de desenvolver DMG; 2) resistência à insulina; os participantes foram vistos no primeiro (6 a 13 semanas) e no segundo (24 a 28 semanas) trimestres para amostras de sangue.	Os baixos níveis de Vit.D no 1º trimestre estão associados a maior risco de desenvolvimento de DMG, a maior resultado de HOMA-IR e associado resistência à insulina no segundo trimestre. Foi estatisticamente significante.
(ARNOLD et al., 2015)	2.508	135 mulheres com DMG e 517 controles com não DMG	Estudo de caso-coorte aninhado; foi medido o status da vitamina D no soro materno no início da gravidez (16 semanas em média).	Mulheres com DMG apresentaram menores concentrações de Vit. D em comparação com mulheres que não desenvolveram DMG. Não foi estatisticamente significante.
(BENER; AL-HAMAQ; SALEH, 2013)	2.097	1.873 mulheres com qualquer complicação materna.	Estudo de coorte realizado em clínicas pré-natais; os dados foram recuperados dos prontuários médicos e por meio de entrevistas presenciais por enfermeiros, utilizando um questionário validado no idioma local.	A deficiência severa de vitamina D foi significativamente maior em gestantes com DMG. A deficiência de Vit.D na gravidez está associada ao risco elevado de DMG. Foi estatisticamente significante.

(Continuação)

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais

(BURRIS et al., 2012)	5.732	1314 mulheres; critérios de inclusão: fluência em inglês, gravidez única e idade gestacional menos que 22 sem.	Estudo de coorte; foi medido os níveis de Vit.D entre 26-28 semanas de gestação durante a triagem de DMG usando TTOG.	Mulheres com níveis de Vit.D menores que 25 nmol/L tem mais chances de desenvolver DMG. Foi estatisticamente significante.
(PARLEA et al., 2012)	3.132	Gestantes de março de 2008 a dezembro de 2009, submetidas a triagem pré-natal entre 15 e 18 semanas de gestação e subsequente teste de tolerância à glicose.	Estudo de caso-controle aninhado; A Vit.D sérica foi medida a partir de amostras pré-natais armazenadas e comparada entre casos e controles.	Mulheres com DMG apresentaram níveis séricos menores de Vit.D em comparação com os indivíduos controle. O baixo nível de Vit.D no início da gravidez foi associado a um risco significativamente aumentado de DMG. Foi estatisticamente significante.
(ZUHUR et al., 2013)	5.220	234 mulheres com DMG e 168 controles.	Foram analisados os níveis séricos de Vit.D e o hormônio da paratireoide. Para definir o status de deficiência, os níveis de Vit.D foram classificados em grupos gravemente deficientes, deficientes, insuficientes e suficientes.	Mulheres com DMG tem níveis de Vit.D mais baixos do que o grupo controle. O risco para desenvolvimento de DMG foi aumentado somente em mulheres com níveis severamente deficientes, já em mulheres com níveis insuficientes e deficientes de Vit.D não foi significativo. Não foi estatisticamente significante.
(MUTLU et al., 2015)	0.842	21 mulheres com DMG + 43 gestantes saudáveis.	Coorte; três grupos: 1) mulheres com DMG, 2) resultados normais TTOG de 50g e 100g e 3) result. positivo após TTOG de 50g, mas negativo após 100g.	Deficiência de Vit.D, DMG e resistência à insulina estão interrelacionadas. Foi estatisticamente significante.
(Continuação)				
Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(SOHEILYKHAH et al., 2010)	2.591	54 mulheres com DMG + 39 mulheres com 1 teste de tolerância à glicose oral anormal + 111	Estudo caso-controle; 54 mulheres com DMG, 39 mulheres com 1 valor anormal de TTOG no TTOG de 3 horas de acordo com os critérios da ADA e 111 mulheres grávidas saudáveis	Mulheres com DMG tiveram um risco 2,66 vezes maior de deficiência de vit. D comparação com o grupo controle. Foi estatisticamente significante.

		mulheres sem controle de DMG.	com níveis séricos normais de TTOG como grupo controle.
(WALSH et al., 2013)	2.548	60 gestantes caucasianas e secundigravidas, tiveram 1 gravidez prévia sem complicações e tiveram um bebê com peso superior a 4 kg e, portanto, selecionados como coorte com risco de intolerância à glicose e macrosomia.	Estudo de coorte prospectivo; as concentrações de vit D, glicose, insulina e leptina foram medidas no início da gravidez e às 28 semanas. No momento do parto, a Vit.D fetal e glicose foram medidos no sangue do cordão umbilical.
(WANG et al., 2012)	2.518	200 indivíduos com DMG e 200 indivíduos com tolerância normal à glicose	Estudo de caso-controle aninhado; os dados clínicos e bioquímicos foram analisados.
			As taxas de deficiência ou insuficiência de Vit.D foram maiores no grupo com DMG do que no grupo saudável. Indivíduos com baixos níveis de Vit.D tiveram um risco maior de DMG em comparação com indivíduos com níveis altos de vit D. A baixa Vit.D pode ser associada à resistência à insulina e risco elevado para DMG. Foi estatisticamente significativa.

352

(Continuação)

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(ZHANG et al., 2008)	2.766	Coorte prospectiva de 953 mulheres grávidas. Entre eles, 57 casos incidentes de DMG e 114 sem diagnóstico de DMG	Estudo de caso-controle aninhado; 57 casos incidentes de DMG foram verificados e 114 mulheres que não foram diagnosticadas com DMG foram selecionadas como controle. Uso de questionários e prontuários. As mulheres grávidas foram examinadas com 24 a 28	As concentrações plasmáticas de Vit.D foram menores em mulheres com DMG comparadas aos controles. A deficiência de Vit.D está associada ao risco aumentado de DMG. Foi estatisticamente significativa.

			semanas de gestação, usando um teste de 50 gramas por 1 hora de glicose oral.	
(HAIDARI et al., 2016)	2.027	45 mulheres com GDM e 45 mulheres controles saudáveis na semana 20-30 de gestação	Estudo transversal; foi realizado em dois grupos de mulheres grávidas (DMG e controle saudável). Os níveis séricos de Vit.D, insulina, glicose, HOMA-IR, hs-CRP e TNF- α foram medidos.	Os níveis séricos de Vit.D foram mais baixos no grupo DMG em comparação ao grupo controle. Os níveis de insulina e TNF- α não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Foi estatisticamente significativa.
(LOY et al., 2015)	2.766	940 mulheres de um estudo de coorte de filhos de mães de Cingapura com 26 a 28 semanas de gestação.	Coorte; concentrações plasmáticas de Vit.D, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial de 2 horas foram medidas em 940 mulheres de um estudo de coorte de filhos de mães de Cingapura com 26 a 28 semanas de gestação.	A inadequação materna de Vit.D foi associada a maiores concentrações de glicemia em jejum, mas não associado a glicemia pós-prandial e ao risco de DMG. Não foi estatisticamente significativa.
(JAFARZADEH et al., 2015)	0.93	155 mulheres grávidas que ainda estão no primeiro trimestre de gravidez (menos de 12 semanas de gestação).	Transversal; aleatorizados dois grupos: alto e baixo risco para DMG. Foram feitos testes de HbA1C, Vit.D, insulina, um exame antes das 12 semanas de gestação e outro exame durante 24-28 semanas. O TTOG foi utilizado para diagnosticar a DMG nas 24-28 semanas.	Os níveis séricos de Vit.D no 2º trimestre de gravidez foram inferiores aos do 1º trimestre. Os níveis séricos de Vit. D têm uma relação com a hemoglobina glicada no início da gravidez e com a insulina e glicemia 2 horas após a ingestão de 7 g de glicose nas 24-28 semanas de gestação.

(Continuação)

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(SAHIN et al., 2019)	1.453	120 mulheres grávidas com uma gravidez única na idade gestacional de 26 a 28 semanas.	Estudo de caso-controle transversal; os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com os níveis de Vit.D: deficiência (<25 nmol/L) e grupos controle (50-75 nmol/L); para diagnóstico da DMG, foi feito o TTOG.	A prevalência de DMG foi maior no grupo com deficiência de Vit.D. comparado ao grupo controle. Os níveis de glicemia em jejum, glicose no plasma em 1h e HOMA-IR foram maiores no grupo com deficiência de Vit.D. Baixos níveis de Vit.D foram associados à resistência à insulina. Foi estatisticamente significativa.

(BENAIM et al., 2019)	3.657	181 mulheres brasileiras grávidas e saudáveis. Critérios de elegibilidade: entre 5 e 13 semanas de IG, c/ idade entre 20 -40 anos; sem doenças infecciosas ou crônicas não transmissíveis conhecidas (exceto obesidade).	Estudo de coorte prospectiva; 181 mulheres brasileiras grávidas e saudáveis foram acompanhadas nas 5 ^a -13 ^a , 20 ^a -26 ^a e 30 ^a e 36 ^a semanas de gestação. As concentrações de Vit.D foram analisadas usando cromatografia líquida hy-tandem MS. O status da vitamina D foi categorizado como suficiente ou insuficiente usando as Diretrizes da Prática da Sociedade Endócrina (≥ 75 / < 75 nmol/l) e os limites do Institute of Medicine (≥ 50 / < 50 nmol/l).	Concluiu-se que gestantes com níveis de Vit.D < 75 nmol/l apresentaram menores concentrações de insulina durante a gravidez comparado com aquelas com níveis ≥ 75 nmol/l. Foi estatisticamente significativa.
(EDE et al., 2019)	1.453	40 mulheres com DMG e 40 gestantes saudáveis, com idades entre 20 e 40 anos e no segundo trimestre.	Estudo observacional transversal; foram feitas medições antropométricas e amostras de sangue durante o segundo trimestre. Também selecionaram aleatoriamente 40 gestantes saudáveis com níveis séricos normais de glicose, que também estavam no segundo trimestre.	Os níveis séricos de 25 (OH) D em mulheres com DMG foram significativamente inferiores aos de mulheres saudáveis. Foi estatisticamente significativa.

(Continuação)

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(KIM et al., 2018)	1.493	32 pacientes com DMG e 55 gestantes sem DMG.	Cerca de 3 mL de sangue materno de cada gestante foram coletados antes do início do trabalho de parto.	Os níveis de Vit.D materno foram menores em mulheres com DMG. Não foi estatisticamente significativa.
(WEN et al., 2017)	5.151	718 gestantes, que estavam participando da triagem do segundo e terceiro trimestres. Os controles foram derivados do restante das amostras na caixa.	Estudo de caso-controle aninhado, as informações maternas para amostras de soro foram derivadas das bases de dados do laboratório e os resultados da gravidez foram obtidos por meio de coleta eletrônica de registros médicos e extração de informações. A vit D foi medido usando um kit de	As concentrações de Vit.D foram menores nas mulheres com DMG comparado aos controles. Mulheres com baixas concentrações de Vit.D tiveram riscos aumentados para DMG. Foi estatisticamente significativa.

			imunoensaio de enzimas para diagnóstico in vitro.	
(WALSH; BÄREBRING; AUGUSTIN, 2019)	4.095	1928 mulheres grávidas.	Coleta de sangue em quatro momentos; no registro do pré-natal (T1, semanas gestacionais 4-16), no 2º trimestre da gravidez (T2, semanas gestacionais 17-27), no início do 3º trimestre (T3a, semanas gestacionais 28-35) e no final do 3º trimestre (T3b, semanas gestacionais 36-42). Em T1 e T3a, as mulheres também coletaram sangue p/ análise da Vit.D.	No grupo T1, a Vit.D não foi associada à glicemia. Não houve alteração nos outros grupos. Foi estatisticamente significativa.

(Continuação)

Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(AL-SHAIKH et al., 2016)	2.331	Mil mulheres grávidas foram recrutadas durante o trabalho de parto precoce.	Estudo transversal; todos os participantes foram diagnosticados quanto à DMG pela estimativa do TTOG de 75 g entre 24-28 semanas de gestação. Os níveis séricos de Vit.D foram medidos usando um ensaio de imunoabsorção enzimática.	Não houve associação entre DMG e baixos níveis de Vit.D. Não foi estatisticamente significativa.
(AL-AJLAN et al., 2018)	2.331	515 mulheres sauditas (18 a 46 anos) na 24-28ª semana de gravidez, visitando vários hospitais de Riyadh.	Estudo de coorte; a vitamina D (amostra de sangue) sérica e vários parâmetros bioquímicos e antropométricos foram determinados no primeiro trimestre e os recrutados foram diagnosticados quanto à DMG pela TTOG de acordo com os critérios da IADPSG no segundo trimestre.	O risco de DMG foi maior entre as mulheres com deficiência de Vit.D. O nível de glicemia de jejum no 2º trimestre correlacionou-se inversamente com o nível sérico de Vit.D determinado durante o 1º trimestre. Foi estatisticamente significativa.
(XU; MA; WANG, 2018)	3.293	Mulheres com mais de 18 anos, gestações únicas na primeira visita pré-natal da gestação, e essas mulheres não	Foram coletados dados sobre a ingestão alimentar das principais fontes de vitamina D. As gestantes foram testadas quanto à glicemia de jejum (FPG) e Vit.D na 1ª consulta pré-natal com amostras de	A concentração plasmática de Vit.D foi significativamente menor nas mulheres que desenvolveram DMG em comparação com as não desenvolvidas. Foi estatisticamente significativa.

		tinham histórico de parto.	sangue, coletadas após pelo menos 8 horas de jejum.	
(CASEY et al., 2018)	3.132	1585 mulheres grávidas com amostras de soro disponíveis para medição.	Cada participante foi submetida a uma TTOG entre 24 e 32 semanas gestação, com amostragem de glicose plasmática em jejum e 1 hora e 2 horas. A quantificação da ingestão alimentar de vit. D foi baseada apenas em fontes alimentares.	Houve uma associação positiva entre a Vit.D materna e a função das células beta. Não foi estatisticamente significativa.
(Continuação)				
Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos	Resultados principais
(LEE et al., 2017)	2.16	680 mulheres que completaram 37 semanas de gravidez.	Estudo observacional prospectivo; as amostras de sangue materno para o nível de Vit.D foram coletadas na admissão na sala de parto.	Não houve associação entre os níveis de Vit.D e a DMG. Não foi estatisticamente significativa.
(BOYLE et al., 2016)	3.657	1710 mulheres da Nova Zelândia que participaram de um grande estudo observacional.	Estudo observacional; Amostras de soro sem jejum foram coletadas às 15 semanas de gestação. As mulheres foram diagnosticadas quanto à DMG entre 24-28 semanas de gestação com um teste de 50 g de polipose sem jejum em laboratórios comunitário.	Mulheres com baixas concentrações de Vit.D às 15 semanas de gestação apresentaram maior probabilidade de desenvolver DMG do que aquelas com altas concentrações. Não foi estatisticamente significativa.
(TÁNCZER et al., 2017)	2.193	87 pacientes com DMG prévia e 45 controles; idade: 22-44 anos.	Estudo de coorte; dividido em 2 grupos: 1: mulheres com DMG prévia. 2: grupo controle com tolerância normal à glicose durante a gravidez. A sensibilidade à insulina e a secreção de insulina em jejum foram estimadas pelo HOMA e a secreção precoce de insulina pelo índice insulínogênico com base em um teste oral de tolerância à glicose de 75 g.	Não houve diferença significativa nos níveis de Vit.D entre intervenção e controles. Não houve associação significativa entre a secreção de insulina e Vit.D. Foi estatisticamente significativa.

(WEINERT et al., 2016)	2.766	184 mulheres encaminhadas para monitoramento pré-natal especializado.	DMG para	Estudo de coorte; amostras de sangue para medição da Vit.D.	Não houve associação entre DMG e baixos níveis de Vit.D. Não foi estatisticamente significativa.
					(Conclusão)
Autoria, ano	FI	Sujeitos	Procedimentos		Resultados principais
(EGGEMOEN et al., 2018)	2.885	745 gestantes multiétnicas atendidas em unidades de pré-natal em Oslo.	Os dados são de um coorte prospectiva de base populacional. Foi analisado Vit.D entre 15 e 28 semanas de gestação. A DMG foi diagnosticada por um teste de tolerância à glicose oral de 75g nas 28 sem. de gestação.		A deficiência de vitamina D não foi associada ao DMG ou ao metabolismo da glicose. Foi estatisticamente significativa.

FI: fator de impacto; Vit.D: vitamina D; TTOG: teste de tolerância oral a glicose; DMG: diabetes mellitus gestacional; ADA: American Diabetes Association; hs-CRP (High-sensitivity c-reactive protein): Validação da medida de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as); HbA1C: hemoglobina glicada; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.

DISCUSSÃO

A presente revisão da literatura verificou os efeitos da vitamina D em delineamentos experimentais e observacionais. De modo geral, a vitamina D apresentou papel importante na homeostase da glicose durante a gestação, podendo atuar na prevenção e tratamento da DMG.

De todos os estudos, tanto experimentais como observacionais, 26 demonstraram que mulheres com baixas concentrações de vitamina D tiveram riscos significativamente aumentados de diabetes mellitus gestacional. Observamos também que os níveis séricos de vitamina D em mulheres com DMG foram significativamente inferiores aos de mulheres saudáveis. Baixos níveis séricos também foram associados à resistência à insulina; porém, os dados ainda não consensuais: cinco estudos concluíram que a deficiência de vitamina D não se associou a DMG, ao metabolismo da glicose e a secreção de insulina. Ressaltamos, ainda, que as diversidades metodológicas dos estudos publicados podem contribuir para os resultados diversos encontrados na presente revisão.

358

A explicação fisiológica para o potencial benéfico da vitamina D durante a gestação, especialmente no que diz respeito à manutenção da homeostase da glicose, reside no fato de que a vitamina D, indiretamente, parece atuar na regulação do cálcio extracelular e no fluxo deste mineral dentro das células *beta* pancreáticas. A secreção de insulina é um processo mediado pelo cálcio e, portanto, alterações na regulação de seu fluxo podem ser prejudiciais tanto para a função secretória das células pancreáticas como também para a ação propriamente dita da insulina. Dessa forma, tanto a ingestão inadequada de cálcio quanto níveis deficientes de vitamina D poderiam alterar o balanço entre os compartimentos intra e extracelular de cálcio, afetando a liberação normal de insulina (DAZINI; LANNA; MOREIRA, 2018). Alguns estudos descrevem a importância de níveis maternos adequados de vitamina D, já que eles estão associados com a mineralização óssea fetal e o balanço de cálcio entre mãe e feto durante o período gestacional, corroborando com o mecanismo supracitado (SPECKER, 2004).

Vale destacar que as funções fisiológicas da vitamina D são diversas, muito além da manutenção e do desenvolvimento adequado do tecido ósseo e da

homeostase normal do cálcio e do fósforo. Especialmente durante a gestação, evidências recentes sugerem o envolvimento dessa vitamina em diversos processos celulares vitais, como a diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (como no caso da insulina), bem como no sistema imunológico, a sua ação através da diferenciação e regulação dos linfócitos, macrófagos e células natural killer, também interfere na produção de citocinas in vivo e in vitro. Possui efeitos imunomoduladores, diminuindo a produção de interleucina-2, do interferon-gama e do fator de necrose tumoral; inibição da expressão de interleucina-6 e inibição da secreção e produção de auto anticorpos pelos linfócitos B (LEMIRE; INCE; TAKASHIMA, 1992; LINKER-ISRAELI et al., 2001) e em diversas doenças crônicas não transmissíveis (MANE; RAMACHANDRA CHAUDHARI; PRABHAKAR REDDY, 2012).

A Endocrine Society recomenda que gestantes devem consumir 1500 a 2000 UI/dia de Vit.D, porém até 4000 UI/dia mostra-se seguro e eficaz (HOLICK et al., 2011). Contudo, percebe-se alta frequência de deficiência de vitamina D, principalmente durante a gestação, porque há aumento da demanda devido ao desenvolvimento fetal (STENE et al., 2000), dieta pobre em Vit.D, roupas que cobrem grande parte do corpo, exposição reduzida ao sol, consumo de álcool e aumento da prevalência de obesidade (KARRAS et al., 2014).

359

A deficiência materna de Vitamina D no início da gravidez tem sido associada a um risco elevado de DMG, como observado na presente revisão e em outros estudos (FARRANT et al., 2008; ZHANG et al., 2008). Para nosso conhecimento, não estão disponíveis na literatura científica outras revisões sistemáticas que englobaram estudos clínicos e observacionais. Outras revisões sistemáticas, contudo, objetivaram estabelecer essa associação entre vitamina D e DMG. Uma recente meta-análise, realizada com 10 estudos de caráter transversal, coortes prospectivas e estudos de caso controle cujo desfecho era DMG, verificou que baixos níveis de vitamina D aumentaram o risco de diabetes gestacional em 49% (RONKSLEY; TOUGH; BEIRNE, 2013). Esse estudo não teve por objetivo incluir estudos experimentais, como foi o caso da presente revisão.

Ainda, outra meta-análise conduzida com 5 estudos clínicos identificou que a suplementação de vitamina D em gestantes com diagnóstico de DMG promoveu desfechos positivos, como melhora do perfil lipídico e da glicemia de jejum, embora

não tenha sido observado efeitos na insulinemia e indicadores de resistência à insulina (JAHANJOO et al., 2018), os autores justificam tal achado devido à presença do elemento de resposta à vitamina D no gene da insulina aumenta a transcrição desse hormônio, causando redução dos aumentos glicêmicos (OLIVEIRA et al., 2016; VON HURST; STONEHOUSE; COAD, 2010). Outras evidências observaram que o nível de insulina diminuiu após a administração intravenosa e tratamento oral com vitamina D. A ação da vitamina D na homeostase da glicose na DMG pode envolver o estímulo da expressão de receptores de insulina nos tecidos periféricos, regulando assim a captação de glicose (RUDNICKI; MØLSTED-PEDERSEN, 1997). No presente estudo, foi observado que 26 estudos apontaram que a vitamina D melhorou ou esteve associada a melhores níveis insulinêmicos ou de parâmetros de resistência insulínica. Ainda, destacamos a diversidade metodológica entre os estudos sobre o tema e, embora pareça haver uma associação, a relação de causa e efeito entre vitamina D e a resistência à insulina ainda não está bem estabelecida na literatura científica, como também foi observado por recente meta-análise Ojo et al. (2019), na qual 5 estudos clínicos aleatorizados foram selecionados; os autores identificaram efeitos positivos da suplementação de vitamina D no controle glicêmico para mulheres com DMG, porém apresentou número limitado de estudos, sugerindo cautela na interpretação e na extrapolação dos resultados.

360

Embora esta revisão não tenha sido submetida ao tratamento meta-analítico, foi possível verificar que a literatura científica aponta para papel benéfico da vitamina D na prevenção e tratamento de DMG. Os estudos analisados apontaram que níveis séricos adequados da vitamina D estiveram associados a menor chance de desenvolvimento de DMG na gestação atual, enquanto a suplementação de vitamina D entre as doses de 20ng/ml mínimo e 80 ng/ml máximo, promoveu desfechos positivos em alguns parâmetros de avaliação da homeostase da glicose, especialmente glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Ressaltamos que, embora os resultados apontem para efeitos positivos, eles devem ser interpretados com cautela, especialmente devido à diversidade metodológica dos estudos disponíveis. Sugerimos que futuros estudos conduzam seus estudos com o intuito de se estabelecer dose de suplementação e níveis séricos ótimos de vitamina D com o intuito de se prevenir e/ou tratar DMG, além de estabelecer métodos semelhantes,

para possibilitar comparações meta-analíticas em futuras revisões sistemáticas com maior número de estudos inclusos.

CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática aponta para efeitos positivos entre a relação vitamina D e DMG, por diversos mecanismos fisiológicos e pela análise de estudos observacionais e experimentais. Melhores resultados glicêmicos e insulinêmicos, como glicemia de jejum, HOMA-IR, TTOG e insulinemia, são frequentemente descritos nos estudos analisados, embora ainda não seja consenso. Estudos futuros devem ser conduzidos no sentido de se determinar uma dose ótima de suplementação ou ainda a determinação de um ponto de corte das concentrações séricas maternas de vitamina D pra prevenção da DMG.

REFERÊNCIAS

361

AL-AJLAN, A. et al. Lower vitamin D levels in Saudi pregnant women are associated with higher risk of developing GDM. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.

AL-SHAIKH, G. K. et al. Impact of vitamin D deficiency on maternal and birth outcomes in the Saudi population: A cross-sectional study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2016.

ARNOLD, D. L. et al. Early Pregnancy Maternal Vitamin D Concentrations and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, p. 200–210, 2015.

ASEMI, Z. et al. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: A double-blind randomized controlled clinical trial¹⁻³. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 6, p. 1425–1432, 2013.

ASEMI, Z.; KARAMALI, M.; ESMAILZADEH, A. Favorable Effects of Vitamin D Supplementation on Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. **Hormone and Metabolic Research**, v. 47, n. 8, p. 565–570, 2014.

BENAIM, C. et al. Longitudinal association of 25-hydroxyvitamin D with adipokines and markers of glucose metabolism among Brazilian pregnant women. **British**

Journal of Nutrition, v. 121, n. 1, p. 42–54, 2019.

BENER, A.; AL-HAMAQ, A. O.; SALEH, N. M. Association between vitamin d insufficiency and adverse pregnancy outcome: Global comparisons. **International Journal of Women's Health**, v. 5, n. 1, p. 523–531, 2013.

BOYLE, V. T. et al. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 8, p. 1409–1415, 2016.

BURRIS, H. H. et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 207, n. 3, p. 182.e1-182.e8, 2012.

CASEY, C. et al. Maternal vitamin D and markers of glycaemia during pregnancy in the Belfast centre of the Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome study. **Diabetic Medicine**, v. 35, n. 7, p. 972–979, 2018.

DAZINI, P. O.; LANNA, C. M. M.; MOREIRA, A. P. B. Relação entre vitamina D e cálcio no desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 1 e 2 - Uma revisão de literatura. **HU Revista**, v. 43, n. 2, p. 163–172, 2018.

EDE, G. et al. Lower vitamin D levels during the second trimester are associated with developing gestational diabetes mellitus: an observational cross-sectional study. **Gynecological Endocrinology**, v. 35, n. 6, p. 525–528, 2019.

EGGEMOEN, Å. R. et al. Vitamin D, Gestational Diabetes, and Measures of Glucose Metabolism in a Population-Based Multiethnic Cohort. **Journal of diabetes research**, v. 2018, p. 8939235, 2018.

FARRANT, H. J. W. et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. v. 63, n. 5, p. 646–652, 2008.

H Aidari, F. et al. Comparison of serum levels of vitamin D and inflammatory markers between women with gestational diabetes mellitus and healthy pregnant control. **Journal of Family and Reproductive Health**, v. 10, n. 1, p. 1–8, 2016.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 2011.

HOSSAIN, N. et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: Results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 7, p. 2448–2455, 2014.
IDF. **International Diabetes Federation - Epidemiology & Research**. [s.l: s.n.].

- JAFARZADEH, L. et al. A Comparison of Serum Levels of 25-hydroxy Vitamin D in Pregnant Women at Risk for Gestational Diabetes Mellitus and Women Without Risk Factors. **Materia Socio Medica**, v. 27, n. 5, p. 318, 2015.
- JAHANJOO, F. et al. Maternal and neonatal metabolic outcomes of Vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 73, n. 2, p. 145–159, 2018.
- JAMILIAN, M. et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 11, n. 2, p. 459–468, 2017.
- KARRAS, S. N. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy : the Mediterranean reality. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 8, p. 864–869, 2014.
- KIM, H. S. et al. A comparative analysis of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 31, n. 20, p. 2748–2755, 2018.
- LACROIX, M. et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, v. 51, n. 4, p. 609–616, 2014.
- LEE, C. L. et al. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: Risk factors and pregnancy outcomes. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 31, n. 3, p. 1–8, 2017.
- LEMIRE, J. M.; INCE, A.; TAKASHIMA, M. 1,25-dihydroxyvitamin d3 attenuates of expression of experimental murine lupus of MRL/1 mice. **Autoimmunity**, v. 12, n. 2, p. 143–148, 1992.
- LI, Q.; XING, B. Vitamin D3-supplemented yogurt drink improves insulin resistance and lipid profiles in women with gestational diabetes mellitus: A randomized double blinded clinical trial. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 68, n. 4, p. 285–290, 2016.
- LINKER-ISRAELI, M. et al. Vitamin D3 and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. **Clinical Immunology**, v. 99, n. 1, p. 82–93, 2001.
- LOY, S. L. et al. Association of maternal Vitamin D status with glucose tolerance and caesarean section in a multi-ethnic Asian cohort: The growing up in Singapore towards healthy outcomes study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 11, p. 1–16, 2015.
- MANE, M.; RAMACHANDRA CHAUDHARI, G.; PRABHAKAR REDDY, E. Hypomagnesaemia in Diabetic patients and Biochemical action on the cardiovascular system. **International Journal of Biological & Medical Research Int J Biol Med Res**, v. 3, n. 1, p. 1273–1276, 2012.

MOJIBIAN, M. et al. The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: A randomized clinical trial. **International Journal of Reproductive BioMedicine**, v. 13, n. 11, p. 687–696, 2015.

MUTLU, N. et al. Relation of maternal vitamin D status with gestational diabetes mellitus and perinatal outcome. **African Health Sciences**, v. 15, n. 2, p. 523–531, 2015.

NEGRATO, Carlos Alberto; ZAJDENVERG, Luis; MONTENEGRO JÚNIOR, Rodrigo M.. **Diabetes melito e gestação**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

OF, M.; DISEASE, E. The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with Type 2 1 Diabetes Mellitus: a systematic review and meta-analysis 2 3 Running title: 'Vitamin D & type 2 diabetes, a systematic review. p. 1–15, 2016.

OLIVEIRA, J. E. P.; MONTENEGRO JÚNIOR, R. M. ; VENCIO, S. **Diretrizes 2017-2018**. [s.l: s.n.].

OLIVEIRA, F. et al. Vitamina D associada à resistência insulínica. **HU rev**, v. 42, n. 2, p. 105–109, 2016.

PARLEA, L. et al. Association between serum 25-hydroxyvitaminD in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v. 29, n. 7, p. 25–32, 2012.

PEREZ-FERRE, N. et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. **Endocrine Practice**, v. 18, n. 5, p. 676–684, 2012.

RAJPUT, R. et al. Severe 25(OH)vitamin-D deficiency: A risk factor for development of gestational diabetes mellitus. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 13, n. 2, p. 985–987, 2019.

RODRIGUES, M. R. K. et al. Efficacy of Vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, p. 1–16, 2019.

RONKSLEY, P. E.; TOUGH, S. C.; BEIRNE, M. O. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes : systematic review and meta-analysis of. v. 1169, n. March, p. 1–14, 2013.

RUDNICKI, P. M.; MØLSTED-PEDERSEN, L. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 40, n. 1, p. 40–44, 1997.

SAHIN, E. et al. Effect of vitamin D deficiency on the 75 g oral glucose tolerance test screening and insulin resistance. **Gynecological Endocrinology**, v. 35, n. 6, p. 535–

538, 2019.

SHAHGHEIBI, S.; FARHADIFAR, F.; POUYA, B. The effect of vitamin D supplementation on gestational diabetes in high-risk women: Results from a randomized placebo-controlled trial. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 21, n. 1, p. 8–12, 2016.

SOHEILYKHAH, S. et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 25, n. 5, p. 524–527, 2010.

SOHEILYKHAH, S. et al. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. **Gynecological Endocrinology**, v. 29, n. 4, p. 396–399, 2013.

SPECKER, B. Vitamin D requirements during pregnancy. **The American journal of clinical nutrition**, v. 80, n. 6 Suppl, p. 1740–1747, 2004.

STENE, L. C. et al. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. p. 1093–1098, 2000.

TÄNCZER, T. et al. The Relationship between 25-hydroxyvitamin D Levels, Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Women 3 Years after Delivery. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 41, n. 6, p. 621–627, 2017.

365

VALIZADEH, M. et al. The impact of vitamin D supplementation on post-partum glucose tolerance and insulin resistance in gestational diabetes: A randomized controlled trial. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 14, n. 2, 2016.

VON HURST, P. R.; STONEHOUSE, W.; COAD, J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v. 103, n. 4, p. 549–555, 2010.

WALSH, J. M. et al. The relationship between maternal and fetal vitamin D, insulin resistance, and fetal growth. **Reproductive Sciences**, v. 20, n. 5, p. 536–541, 2013.

WALSH, M.; BÄREBRING, L.; AUGUSTIN, H. Avoiding maternal vitamin D deficiency may lower blood glucose in pregnancy. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 186, p. 117–121, 2019.

WANG, O. et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 25, n. 4, p. 399–406, 2012.

WEINERT, L. S. et al. Vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in gestational diabetes. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p. 1–11, 2016.

WEN, J. et al. Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in second and third trimester with risk of gestational diabetes and other pregnancy outcomes. **International Journal of Obesity**, v. 41, n. 4, p. 489–496, 2017.

XU, C.; MA, H. HONG; WANG, Y. Maternal Early Pregnancy Plasma Concentration of 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. **Calcified Tissue International**, v. 102, n. 3, p. 280–286, 2018.

ZHANG, C. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. **PLoS ONE**, v. 3, n. 11, p. 16–19, 2008.

ZHANG, Q. et al. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 3, p. 1889–1895, 2016.

ZUHUR, S. S. et al. The relationship between low maternal serum 25- hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. **Clinics**, v. 68, n. 5, p. 658–664, 2013.