



VITAMINA D E DIABETES

Gabriela Leite Gazzola¹

Giovana Meira Muller²

Giulia Almiron da Rocha Soares³

Letícia Coelho de Abreu⁴

Luiza Farina Ribeiro⁵

Manuela Navarro Carceles⁶

Christiane Nicolau Coimbra⁷

Eliane Marta Quinones⁸

Ricardo Diniz⁹

Paulo Maccagnan¹⁰

RESUMO

A diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada pelo estado hiperglicêmico crônico, que acomete um grande número de pessoas e tem incidência crescente na atualidade. A vitamina D com seus diversos benefícios têm sido estudados como possível agente na prevenção e tratamento da diabetes tipo 1 e tipo 2 principalmente pela sua propriedade anti-inflamatória e reguladora da célula beta pancreática produtora de insulina. Entretanto, apesar de existir uma relação entre ambas, não há comprovação do benefício da suplementação de vitamina D em

¹ Graduando(a) de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

² Graduando(a) de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

³ Graduando(a) de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

⁴ Graduando(a) de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

⁵ Graduando(a) de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

⁶ Graduando(a) de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

⁷ Docente do curso de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

⁸ Docente do curso de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

⁹ Docente do curso de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

¹⁰ Docente do curso de Medicina na Universidade Metropolitana de Santos, Brasil.

pacientes diabéticos, sendo assim, a vitamina D não deve ser prescrita para esses fins.

Palavras-chave: Vitamina D. Diabetes tipo 1. Diabetes tipo 2.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia. This condition affects a large number of people and has become more common. In the prevention and treatment of type 1 and type 2 diabetes, vitamin D anti-inflammatory properties and regulation of pancreatic b cell properties have indeed been researched. Although studies have found a relationship between vitamin D and diabetes, no evidence shows any advantage of supplementing diabetic patients with vitamin D.

Keywords: Vitamin D. Type 1 diabetes. Type 2 diabetes.

1. INTRODUÇÃO:

A diabetes tipo 2 (DT2) é uma patologia relacionada com a resistência insulínica e hiperglicemia a longo prazo, associada a mau funcionamento das células beta pancreáticas. Por outro lado, a diabetes tipo 1 (DT1) é caracterizada pela falência das células beta pancreáticas de causa autoimune.¹

A vitamina D, na sua forma ativa 1,25 (OH)₂D, tem papel indispensável em diversas funções do organismo como: mineralização óssea, absorção de cálcio, liberação hormonal, funções neuromusculares e ação antioxidante. Além das funções citadas, por meio dos receptores de vitamina D (VDRs), localizados nas células beta pancreáticas, tecido adiposo e muscular, atua na produção de insulina e potencializa sua sensibilidade.^{2,3}

Os receptores da vitamina D estão presentes nas células imunes e ampliam a ação da vitamina D que age como anti-inflamatório nas células beta e evita a sua falência.^{1,4}

De acordo com estudos, a deficiência da vitamina D está relacionada ao aumento dos marcadores glicêmicos e diminuição da sensibilidade à insulina. A epidemiologia correlaciona a carência de vitamina D com o predomínio dos dois tipos de diabetes.^{3,5}

2. OBJETIVOS E MÉTODOS:

O objetivo desta revisão é correlacionar os possíveis benefícios da vitamina D no diabetes.



Para a elaboração desta revisão foram utilizadas publicações de fevereiro de 2015 a março de 2021 das bases de dados PubMed, Cochrane library. A última busca foi realizada em 23 de maio de 2022. A estratégia de busca inclui termos indexados em Medical Subject Headings (MeSH) e palavras-chave, em inglês, da seguinte forma: "vitamin D" OR "25 (OH)D" combinando com Boolean E com os termos "diabetes" OR "diabetes mellitus".

3. DISCUSSÃO

3.1 *Vitamina D e diabetes tipo 2*

A vitamina D possui influência no controle das espécies reativas, responsáveis pelo estresse oxidativo, por ter a propriedade de ajustar a expressão celular antioxidante e sustentar função mitocondrial. A deficiência mitocondrial leva a um aumento da inflamação a longo prazo que por sua vez demonstra ser a principal causa da resistência à insulina.⁶ Essa resistência insulínica a princípio é equilibrada pelo aumento da secreção de insulina, posteriormente, as células beta podem dessincronizar o ritmo de trabalho, resultando em uma diminuição da tolerância à glicose e, assim, desencadeando diabetes.⁵

Estudos observacionais mostram que uma baixa vitamina D aumenta a ocorrência de diabetes tipo 2, essa hipótese é plausível pois estudos in vivo e in vitro demonstram uma provável importância da vitamina D na deficiência funcional das células beta-pancreáticas e sensibilidade à insulina.⁷

Em um dos estudos foi utilizada vitamina D3 10.000UI/dia por 8 semanas em pacientes com pré-diabetes e pode-se observar uma possível melhora da sensibilidade à insulina em pacientes com risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e que também possuíam deficiência de vitamina D. O outro, um estudo piloto randomizado Suíço, usou vitamina D3 parenteral em diabéticos tipo 2 e houve melhora da sensibilidade à insulina e nos níveis de hemoglobina glicada em comparação com o uso de placebo.^{8,9}

Novas pesquisas estão sendo realizadas para coletar informações detalhadas acerca da utilização clínica da vitamina D como prevenção e tratamento do diabetes tipo 2. Até os novos resultados a suplementação com altas doses não é recomendada.⁶

3.2 *Vitamina D e diabetes tipo 1*

Estudos demonstram que existe uma relação sazonal envolvendo a incidência da diabetes tipo 1 que aumenta durante o inverno e diminui durante o verão. Isso ocorreria pois a exposição solar é essencial para o metabolismo da vitamina D. Mecanismos biológicos relacionam também a vitamina D a autoimunidade colaborando para a hipótese.⁴



As propriedades imunomoduladoras e o metabolismo da 25(OH)D são possíveis agentes terapêuticos na prevenção e no tratamento da diabetes tipo 1.⁵

Outra relação existente é entre a diabetes tipo 1 e o metabolismo ósseo, pesquisas demonstraram que indivíduos que vivem mais de 50 anos sendo portadores de diabetes tipo 1 possuem níveis adequados de vitamina D, indicando um papel protetor da vitamina D nesse cenário.⁴

Existe também uma associação entre DT1 e genética, especificamente polimorfismos de pequenos nucleotídeos, em genes que envolvem o metabolismo da vitamina D, como o VDR, CYP27B1 e CYP2R. O gene CYP2R1 é responsável por codificar a enzima 25a-hidroxilase que converte a vitamina D para 25OHD. Já o gene CYP27B1 codifica a enzima 1 alfa-hidroxilase que catalisa o metabolismo para 1,25(OH)₂ D. Foi comprovado por uma meta-análise que o polimorfismo do VDR não está vinculado com o risco de desenvolver DT1 porém contribui para sua predisposição por meio de fatores ambientais e étnicos.^{1,4}

3.3 Suplementação com Vitamina D

A suplementação de vitamina D tem sido estudada nas duas últimas décadas. Iniciou-se com pesquisas feitas em animais com deficiência insulínica e déficit de vitamina D e progrediu para os humanos. Os resultados aparentemente se mostram plausíveis tanto para DT1 quanto DT2. Porém em estudos randomizados com placebo envolvendo pacientes com alto risco para DT2 sem insuficiência de vitamina D a suplementação de 4.000 UI/dia por aproximadamente 2 anos e meio não mostrou resultados significantes em relação ao placebo.^{1, 10}

Apesar da tentativa dessa forma de prevenção e tratamento, não é elucidado que a suplementação com vitamina D possa diminuir o risco de diabetes tipo 2.⁷ Sob outra perspectiva, a suplementação com vitamina D em crianças se mostrou positiva na diminuição dos riscos de desenvolvimento de DT1 ao longo da vida. Porém, falta informação para concluir o estudo sobre o benefício da suplementação em relação a DT1.^{1,11}

A suplementação com vitamina D é capaz de normalizar os níveis glicêmicos em pacientes com pré-diabetes, porém, revisões sistemáticas e metanálises indicam que não há redução dos riscos de desenvolvimento de DT2 nesses pacientes. Em um desses estudos, após 2,5 anos de acompanhamento de pacientes pré-diabéticos fazendo o uso de 4.000 UI/dia de vitamina D, não houve redução significativa do risco de desenvolvimento de diabetes em relação ao grupo placebo.^{7,12}

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos publicados concordam que níveis adequados de vitamina D são fundamentais para a manutenção dos processos celulares. Em contrapartida sua

deficiência acarreta diferentes estados patológicos, entre eles a resistência à insulina e o aumento de marcadores inflamatórios que levam a diabetes.⁶

É comprovada a importância da vitamina D na saúde óssea, entretanto os estudos realizados até o momento não possuem informações suficientes para comprovar a necessidade de suplementação de vitamina D em alterações metabólicas como DT1 e DT2. Pacientes que apresentam diabetes e deficiência de vitamina D devem apenas receber suplementação na presença de patologia do metabolismo ósseo.^{1,4} Os artigos relataram que é imprescindível a realização de estudos futuros para coordenar melhores resultados e uma possível intervenção com suplementação de Vitamina D nos pacientes diabéticos e pré diabéticos.¹³

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):227-241. doi: 10.1007/s11154-016-9403-y. PMID: 28062940.

2- Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:177-189. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27662816.

3- Santos RKF, Brandão-Lima PN, Tete RMDD, Freire ARS, Pires LV. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018 Mar;34(3). doi: 10.1002/dmrr.2969. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29172025.

4- Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Front Horm Res.* 2018;50:161-176. doi: 10.1159/000486083. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29597238.

5- Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 May;108(2):201-9. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.036. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25700626.

6- Vondra K, Hampl R. Vitamin D and new insights into pathophysiology of type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021 Mar 1;42(2):203-208. doi: 10.1515/hmbci-2020-0055. PMID: 33655734.



7- Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, Feng Y, Lunsford LD, Xu P, Jia D, Fang F. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1650-1658. doi: 10.2337/dc19-1708. PMID: 33534730.

8- Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep*. 2019 Sep 10;19(10):101. doi: 10.1007/s11892-019-1201-y. PMID: 31506836.

9- Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Oct;173:280-285. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27932304.

10- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, Brodsky I, Ceglia L, Chadha C, Chatterjee R, Desouza C, Dolor R, Foreyt J, Fuss P, Ghazi A, Hsia DS, Johnson KC, Kashyap SR, Kim S, LeBlanc ES, Lewis MR, Liao E, Neff LM, Nelson J, O'Neil P, Park J, Peters A, Phillips LS, Pratley R, Raskin P, Rasouli N, Robbins D, Rosen C, Vickery EM, Staten M; D2d Research Group. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):520-530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31173679; PMCID: PMC6993875.

11- Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, Chavez C, Alvarez A, Baidal D, Alejandro R, Caprio M, Fabbri A. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Sep 11;11(9):2185. doi: 10.3390/nu11092185. PMID: 31514368; PMCID: PMC6769474.

12- Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, Dawson-Hughes B. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):3721–33. doi: 10.1210/clinem/dgaa594. PMID: 32844212; PMCID: PMC7571449.

13- Mirzavandi F, Talenezhad N, Razmpoosh E, Nadjarzadeh A, Mozaffari-Khosravi H. The effect of intramuscular megadose of vitamin D injections on E-selectin, CRP and biochemical parameters in vitamin D-deficient patients with type-2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020 Mar;49:102346. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102346. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32147032.