
Níveis séricos de vitamina D₃ em mulheres com *diabetes mellitus* tipo 2

Serum levels of vitamin D₃ in women with type 2 diabetes mellitus

Milena Costa Cornacini¹, Luciana Nunes Mosca¹, Cristiane Chiantelli Claudio², Akemi Shibuya Futino¹

¹Curso de Nutrição da Universidade Paulista, Araçatuba-SP, Brasil; ²Curso de Nutrição da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Resumo

Objetivo – Verificar os níveis de vitamina D₃ e correlacioná-los com os níveis de glicemia de jejum e de hemoglobina glicada em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 em tratamento medicamentoso por hipoglicemiantes orais ou insulina. **Métodos** – Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, realizado em consultório particular com prontuários de pacientes do sexo feminino com *diabetes mellitus* tipo 2 em uso de hipoglicemiantes, onde avaliou-se a correlação entre vitamina D₃ e glicemia de jejum e hemoglobina glicada, sendo excluídas pacientes gestantes, lactantes, portadores de doença renal e hepática. Pontos de corte da vitamina D₃: deficiência/insuficiência ≤ 30 ng/mL; suficiência ≥ 30 ng/mL. Critérios diagnósticos para diabetes: níveis de glicemia de jejum ≥ 126mg/dL; hemoglobina glicada ≥ 6,5%. **Resultados** – Os portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 apresentaram níveis insuficientes de vitamina D₃ em 87% de casos. **Conclusões** – Não houve correlações lineares significativas entre vitamina D₃ e glicemia de jejum e nem entre vitamina D₃ e hemoglobina glicada em portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 no presente estudo. Níveis baixos de vitamina D₃ sugere suplementação de vitamina D₃ em doses elevadas.

Descritores: *Diabetes mellitus* tipo 2; Resistência à insulina; Vitamina D₃

Abstract

Objective – To verify the levels of vitamin D₃ and correlate them with the levels of fasting glucose and glycated hemoglobin in patients with type 2 *diabetes mellitus* in drug treatment, by oral hypoglycemic agents or insulin. **Methods** – It was a cross-sectional, retrospective research, held in private practice with charts of female patients diagnosed with type 2 *diabetes mellitus* in hypoglycemic, which were evaluated the correlation between vitamin D₃ and fasting glucose and glycated hemoglobin. Were excluded pregnant patients, lactating, people suffering from kidney and liver diseases. Clinical categories of vitamin D₃: deficiency/insufficiency ≤ 30 ng/mL; sufficiency ≥ 30 ng/mL. The diagnostic criteria for diabetes: levels of fasting glucose ≥ 126mg/dL; glycated hemoglobin ≥ 6.5 %. **Results** – Patients with type 2 *diabetes mellitus* had insufficient levels of vitamin D₃ in 87 % of cases. **Conclusions** – There were not significant linear correlations between vitamin D₃ and fasting glucose or between glycated hemoglobin and vitamin D₃ in patients with type 2 diabetes mellitus in this research. Low levels of vitamin D₃ suggests vitamin D₃ supplementation in high doses.

Descriptors: Type 2 *diabetes mellitus*; Insulin resistance; Vitamin D₃

Introdução

Recentemente, um número significativo de pesquisadores tem sugerido que a vitamina D (calciferol) não deveria ser considerada uma vitamina, mas sim um pró-hormônio. A vitamina D é sintetizada na pele via não enzimática, por ação dos raios ultravioleta-radiação B (UVB) e pode ser adquirida por fontes alimentares¹.

O primeiro passo no metabolismo da vitamina D no fígado é a hidroxilação para 25 hidroxicalciferol (calcidiol), que é a forma circulante e tem meia vida no plasma de dez dias a três semanas. Em seguida ocorre nova hidroxilação nos túbulos renais transformando-se em 1,25 di-hidroxicalciferol (calcitriol). A concentração de calcitriol mantém-se relativamente constante no plasma, porém, a concentração de calcidiol cai abruptamente com a deficiência¹.

A vitamina D para desempenhar sua função, precisa ser transformada em sua forma ativa 1,25 di-hidroxicalciferol (calcitriol)².

As observações iniciais que ligam a vitamina D₃ (25 hidroxicalciferol) e diabetes tipo 2 em humanos veio de estudos que mostram que ambos os indivíduos sau-

dáveis e diabéticos apresentavam uma variação sazonal do controle glicêmico. Desde então, vários recentes estudos em humanos têm associado o status da vitamina D₃ com o desenvolvimento de diabetes tipo 2³.

Atualmente, baixos níveis de vitamina D₃ [(25 (OH) D₃)] têm sido considerados problema de saúde pública, devido suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças, entre elas *diabetes mellitus* tipo 2⁴.

A patogênese de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) envolve o desenvolvimento de relativa deficiência na secreção da insulina e resistência à insulina. O estado de deficiência de vitamina D tem sido associado ao decréscimo de secreção de insulina e aumento de resistência à insulina em animais e humanos. Suplementação com vitamina D₃ tem sido associada à melhora na secreção da insulina e na tolerância a glicose⁵.

Tanto as formas farmacêuticas (comprimidos), quanto àquelas de alimentos-fonte, como óleo de peixe, fornecidos durante um mês, promovem aumentos semelhantes nas concentrações séricas de 25(OH)D, em 36 e 32 nmol/L, respectivamente⁵.

São considerados alimentos fontes de vitamina D:

óleo de fígado de bacalhau, óleo de salmão, ostras cruas, peixes, leite fortificado, ovo cozido, carnes (frango, peru, porco) e vísceras, carne bovina, manteiga, iogurte, queijo cheddar¹.

O *diabetes mellitus* tipo 2 caracteriza-se por dois defeitos fisiopatológicos principais: resistência a insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução de sua utilização periférica, e comprometimento da função secretora das células beta. Na sua evolução natural, as alterações e os defeitos metabólicos característicos do *diabetes mellitus* tipo 2, estão presentes de nove a doze anos antes do diagnóstico da doença, quando a diminuição da função das células beta se aproxima a 50%⁶.

A identificação de receptores (VDR) para 1,25(OH)₂D₃ e a expressão da enzima 1 α -hidroxilase nas células β pancreáticas confirmam o papel da vitamina D na regulação da função do pâncreas endócrino, pois estudos em animais revelaram que a deficiência de vitamina D inibe a secreção pancreática de insulina e está associada com intolerância à glicose⁷.

A compreensão dos mecanismos exatos pelos quais a 25(OH)D₃ ou a forma ativa 1,25(OH)₂D₃ promovem melhor funcionamento das células β é ainda incompleta. Acredita-se que a insuficiência de vitamina D não seja apenas consequência da menor exposição solar, esse processo pode estar ligado ao depósito de vitamina D nos adipócitos, diminuindo a biodisponibilidade e provocando uma cascata de reações pelo hipotálamo que resulta no aumento da sensação de fome e diminuição do gasto energético e aumento dos níveis de paratormônio (PTH), diminuição da sensibilidade à insulina e aumento desproporcional na concentração do cálcio intracelular⁸.

O padrão-ouro para o diagnóstico de hipovitaminose D é a dosagem de 25-hidroxivitamina D. A recente diretriz da Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos, de 2011, orienta utilização dos seguintes critérios para a interpretação do grau de suficiência em 25(OH)D: deficiência: < 20 ng/mL; insuficiência: 21 a 29 ng/mL; suficiência: 30 a 100 ng/mL. O limite superior da normalidade também é questão não definida, a intoxicação por vitamina D baseada em hipercalcúria está relacionada a níveis séricos de 25(OH)D superiores a 140 ng/mL².

As recentes evidências da participação da vitamina D nos processos de secreção e ação da insulina e no controle glicêmico faz considerar que a vitamina D seja um fator importante tanto na prevenção como no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2⁵.

Enfim, com base em dados de estudos epidemiológicos, a suplementação com vitamina D é de potencial importância e é considerada uma terapia de baixo custo, não só para diminuir o risco, mas também para melhorar a glicemia em diabéticos tipo 2.

O objetivo deste estudo foi verificar os níveis de vitamina D₃ em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e correlacionar estes níveis com os da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada em pacientes que utilizam hipoglicemiantes.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo realizado em dois consultórios particulares de endocrinologia em Araçatuba-SP e Birigui-SP, no período de julho a agosto de 2013.

A amostra foi constituída de prontuários de 30 pacientes adultos do sexo feminino, faixa etária de 40 a 65 anos que estiveram em consulta no período dos últimos 12 meses e que tiveram vitamina D₃ dosada em algum momento anterior à revisão.

Foram selecionados prontuários de pacientes atendidas com o diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 em uso de hipoglicemiante, sendo excluídas pacientes gestantes, lactantes, portadores de doença renal e doença hepática.

Para recrutamento dos dados foi utilizado um formulário padrão, desenvolvido pelo próprio pesquisador, contendo os seguintes dados: idade, sexo, período do *diabetes mellitus* tipo 2, uso de medicação hipoglicemiante, níveis séricos de vitamina D₃, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada.

Para analisar adequação dos níveis séricos de vitamina D₃ foi utilizado ponto de corte: deficiência < 20 ng/mL; insuficiência 21 a 29 ng/mL; suficiência 30 a 100 ng/mL². Para os diabéticos, níveis de glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dl; hemoglobina glicada igual ou superior a 6,5%⁶. O laboratório de análises clínicas foi de escolha de cada paciente, portanto, não sendo padronizado.

Foram garantidos aos sujeitos de pesquisa o anonimato e sigilo de todas as informações e aplicado o Termo de autorização para não utilização do TCLE.

Resultados

Foram analisadas 30 pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, entre 40 a 65 anos de idade, todas do sexo feminino. A idade média foi de 60 ($\pm 5,65$) anos, o tempo médio de portadores de DM2 foi de 7,3 ($\pm 7,3$) anos, os medicamentos mais utilizados foram: Glifage ou Metformina, Insulina.

Foram ainda coletados dos prontuários resultados laboratoriais de vitamina D₃, glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Não foi possível obter níveis séricos de glicemia pós-prandial porque a maioria dos pacientes possui aparelho de medição de glicemia a domicílio, não sendo necessário o médico solicitar esse exame, dificultando o controle quanto à metodologia.

Quanto a dosagem de vitamina D₃ sérica, verificou-se que 87% da população de diabéticos tipo 2 apresentaram-se com insuficiência (26 pessoas) e 13% apresentaram-se com suficiência (4 pessoas).

Observou-se que 27% destas estavam com deficiências ($\leq 20,9$ ng/mL), 60% com insuficiência ($\geq 21,0$ ng/mL e $\leq 29,9$ ng/mL) e 13% com suficiência ($\geq 30,0$ ng/mL) de vitamina D₃ sérica.

Nas Figuras 1 e 2, verificou-se que não houve correlação significativa entre vitamina D₃ e níveis de glicemia de jejum e de hemoglobina glicada.

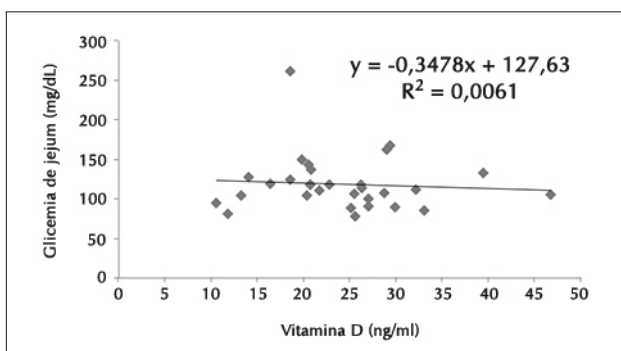


Figura 1. Correlação linear entre níveis de vitamina D₃ sérica e os níveis de glicemia de jejum em pacientes com DM tipo 2 Araçatuba – 2013

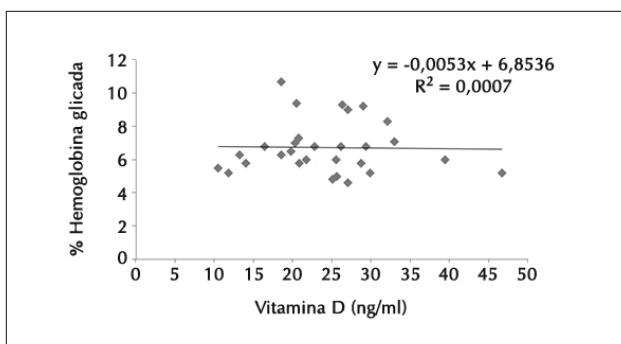


Figura 2. Correlação linear entre níveis de vitamina D₃ sérica e os níveis de hemoglobina glicada em pacientes com DM tipo 2 Araçatuba – 2013

Discussão

O principal propósito deste estudo foi verificar os níveis de vitamina D₃ em portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 e sua correlação com glicemia de jejum e hemoglobina glicada, já que a literatura tem abordado tal assunto mostrando que pacientes diabéticos tipo 2 apresentam valores insuficientes de vitamina D₃⁵.

O resultado demonstrou que os portadores de diabetes tipo 2 apresentaram níveis insuficientes de vitamina D₃ em 87% dos casos analisados, no entanto não houve correlação entre níveis de vitamina D₃ e glicemia de jejum e também com a hemoglobina glicada, fato não esperado, pois a literatura reforça a correlação positiva entre tais variáveis⁹⁻¹⁰.

A deficiência de vitamina D₃ e o DM2 possuem fatores de risco em comum como etnia afro-americana, obesidade, envelhecimento e diminuição da atividade física; além de associação com osteoporose, doença cardiovascular e síndrome metabólica. A vitamina D pode ter um papel fundamental na tolerância à glicose através de seus efeitos tanto na secreção como na sensibilidade à insulina⁹.

Estudos demonstram que a suplementação com vitamina D reduziu os níveis de glicose em jejum, insulina e HOMA-IR nos pacientes diabéticos tipo 2 e além disso, os autores demonstraram uma relação inversa entre os níveis de glicemia em jejum final e os níveis basais de 25-OH-vitamina D⁹.

Talaei⁹ (2013) reforça que os pactes com um maior

valor basal de vitamina D se beneficiaram mais da suplementação, levando a uma maior redução da glicose em jejum. Os efeitos da vitamina D na resistência insulínica demonstrados pelo estudo foram significativos apenas quando a concentração de vitamina D era de 40-60ng/ml (100-150nmol/L).

Não se conhece a concentração ótima de vitamina D para homeostase da glicose e qual deve ser a duração do acompanhamento necessário para apreciar os efeitos da vitamina D₃ na secreção de insulina e na sua sensibilidade. É também pouco claro se existe um limiar para o qual a vitamina D₃ faz incorrer em benefícios adicionais para a homeostase da glicose, ou se tem influência específica de cada etnia, e se existem diferentes limiares ideais para diferentes grupos étnicos. São necessários estudos randomizados para definir a relação entre níveis de vitamina D₃ e a homeostase da glicose¹¹.

Porém, a suplementação de vitamina D na dose de 50.000 U.I., durante 8 meses, reduziu os níveis de glicose em jejum, insulina e HOMA-IR nos pacientes diabéticos tipo 2 sendo que esses efeitos não-esqueléticos da vitamina D₃ foram observados apenas em altas concentrações da vitamina e que em concentrações menores as ações possam ser limitadas a ossos e músculos⁹.

O mecanismo pelo qual a deficiência de vitamina D e DM2 estão relacionadas não é bem conhecido¹¹.

Pittas¹⁰ (2007) e Talaei⁹ (2013), reconheceram evidência biológica que implica numa potencial influência da vitamina D na homeostase da glicose. As consequências para as funções múltiplas de vitamina D incluem a presença de receptores específicos de vitamina D (VDR) em células pancreáticas, a expressão da enzima 1 α hidroxilase em células pancreáticas que catalisa a conversão de 25 (OH) D para 1, 25 di-hidroxivitamina D. Além disso, ativa diretamente a transcrição do gene receptor de insulina humana e aumenta o transporte de insulina mediada por glicose *in vitro*.

As recomendações atuais do Instituto de Medicina (2010) são 400 UI/d desde o nascimento até 12 meses, 600 UI/d de 1 ano até 70 anos, 800 UI para aqueles com idade acima de 70 anos. Alguns especialistas dizem que quantidades ideais estão mais próximas a 1000 UI por dia¹².

Ingestão suplementar de 400 UI de vitamina D/d tem apenas um efeito modesto sobre as concentrações sanguíneas de 25(OH)D, elevando-as por 7-12 nmol/L, dependendo do ponto de partida. Para elevar de 25 (OH) D de 50 a 80 nmol/L requer um consumo suplementar de aproximadamente 1700 UI de vitamina D/d. A segurança é a primeira prioridade para aumentar a suplementação ou fortificação com qualquer nutriente¹².

Uma recente revisão aplicando o método de avaliação de risco utilizado pelo *Food and Nutrition Board* para atualizar o nível de ingestão tolerável de segurança (UL) para a vitamina D, verificou-se que o método centra-se no risco de hipercalcemia. A conclusão foi de que a UL para o consumo de vitamina D por adultos deve ser de 10 000 UI/d. Isso indica que a margem de segurança para o consumo de vitamina D para adultos

é de 10 vezes os níveis recomendados atuais. O saldo da evidência leva à conclusão de que a saúde pública seria beneficiada por uma recomendação de doses diárias mais elevadas de vitamina D¹².

São necessários mais estudos para descobrir as causas, os mecanismos e os efeitos da vitamina D tanto nas células α assim como nas células β das ilhotas de Langerhans e sobre os mecanismos que determinam a resistência à insulina.

Não foi possível extrapolar resultados para a população que utiliza serviços de atendimento público sendo necessário realizar novos estudos que determinem a prevalência geral de hipovitaminose D.

Conclusões

Embora não exista correlação entre níveis de vitamina D₃ e glicemia de jejum e entre vitamina D₃ e hemoglobina glicada no presente estudo, verificou-se que os níveis séricos de vitamina D estão insuficientes na maioria das pacientes portadores de diabetes tipo 2. A suplementação de vitamina D em doses elevadas pode ser recomendada no tratamento de *diabetes mellitus* tipo 2.

Referências

1. Cozzolino SMF, Cominetti C. Vitamina D (calciferol), In: Cozzolino SMF. Bio-disponibilidade de Nutrientes. São Paulo: Manole; 2012. p.343-61.
2. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(8):566-75.
3. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. Nutrients. 2012; 4:52-67.

4. Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5): 625-33.

5. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and meta-analysis. Clinical Chem Endocrinol Metab. 2013;59(2):381-91.

6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Epidemiologia do diabetes mellitus. – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009 [acesso 22 fev 2013]. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf.

7. Ferrarezi DAF. Variações Alélicas no gene do receptor da Vitamina D (VDR) e risco de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos tipo 2, Faculdade de Medicina da USP, 2011 [acesso 01 fev 2013]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5135/tde05052011-142938/pt-br.php>.

8. Leão ALM, Santos LC. Consumo de micronutrientes e excesso de peso: existe relação? Rev Bras Epidemiol. 2012;15(1):85-95.

9. Talaie A, Mohamedi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. Diab & Metab Syndr. 2013;5(1):8.

10. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis, J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):2017-29.

11. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. Int J Endocrinol. 2010; 2010:351385.

12. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher B, Dawson-Hughes BJ, Garland CF, Heaney RP *et al.* The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. Am J Clin Nutr. 2007;85(3): 649-50.

Endereço para correspondência:

Akemi Shibuya Futino
Av. Bagaçu, 1939 – Parque Bagaçu
Araçatuba-SP, CEP 16018-555
Brasil
E-mail: asfutino@gmail.com

Recebido em 2 de setembro de 2014
Aceito em 28 de março de 2015