

IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM CRIANÇAS

IMPACT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN THE TREATMENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

VITAMINA D TRATAMENTO DIABETES CRIANÇAS

Bruna Amaral Martins – graduanda em Nutrição pela PUC-Goiás

Flavia Melo – nutricionista. Mestre em Ciências da Saúde. Docente do curso de Nutrição da PUC-Goiás.

RESUMO

Introdução – Diabetes Mellitus tipo 1 é o tipo de Diabetes que está mais presente em crianças e adolescentes. É uma doença associada à autoimunidade que se desenvolve como consequência da destruição das células beta pancreáticas, produtoras de insulina, que eventualmente resulta em sua perda total e dependência completa da insulina exógena. Atualmente, muito tem se discutido sobre o papel da vitamina D na saúde de crianças e adolescentes. Estudos observacionais identificam alguma relação entre a Diabetes Mellitus tipo 1 com a vitamina D. Objetivo - Investigar o impacto da suplementação de vitamina D no tratamento e controle da diabetes tipo 1 em crianças. Métodos - Procedeu-se à busca bibliográfica nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *National Library of Medicine (PubMed)*, nos últimos 10 anos, buscando obter as principais publicações sobre o tema, as quais foram selecionadas conforme conteúdo, linguagem e disponibilidade de acesso. Incluiu-se 10 estudos. Resultados - Houve estudos que mostraram resultados benéficos, porém muitas pesquisas realizadas não encontraram resultado positivo e outras se mostraram inconclusivas. Conclusões - Mais estudos precisam ser feitos para que se chegue a resultados conclusivos com relação à necessidade de suplementação, dosagem ideal e tempo de suplementação.

Palavras-chave: Suplementos nutricionais, 25-hidroxivitamina D, diabetes tipo 1, DM1 e crianças.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é definido como uma síndrome metabólica multifatorial decorrente da baixa produção de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer sua função. A insulina, que é produzida pelo pâncreas, é responsável pela manutenção do metabolismo da glicose e a falta desse hormônio provoca déficit na metabolização da glicose e, por consequência o surgimento do DM. As formas mais comuns de diabetes são o diabetes tipo 1 (DM1), diabetes tipo 2 (DM2) e o diabetes gestacional (DMG)¹. Ainda existem outros tipos de DM, como diabetes secundária a defeitos monogênicos, defeitos genéticos, doenças do pâncreas exócrina, associada a endocrinopatias, secundário a drogas, secundário a infecções².

A forma de Diabetes que mais acomete crianças e adolescentes é o DM1, este corresponde a 90% dos casos em indivíduos com idade menor que 15 anos, constituindo uma das principais doenças crônicas pediátricas, podendo levar a uma redução de 10 a 20 anos na expectativa média de vida, especialmente nos países em desenvolvimento³.

No Brasil, a estimativa é de que mais de 88 mil pessoas possuam diagnóstico de DM1, tornando o país o terceiro no mundo em prevalência de DM1. Embora a prevalência de DM1 esteja em ascensão, esse tipo corresponde a 5 a 10% de todos os casos de DM⁴.

O DM1 é considerado uma doença associada à autoimunidade que se desenvolve como consequência da destruição gradual das células beta pancreáticas, produtoras de insulina, que eventualmente resulta em sua perda total e dependência completa da insulina exógena⁵.

Anteriormente à secreção de insulina, a célula beta pancreática produz uma molécula de pró-insulina, composta por cadeia A, B e C. Essa molécula de pró-insulina é clivada em insulina (cadeia A e B) e cadeia C (ou peptídeo C). As cadeias A e B, anteriormente conectadas pelo peptídeo C, permanecerão unidas através de pontes de dissulfeto. Apesar do peptídeo C não possuir atividade insulínica, ele possui importância por ser capaz de medir de forma indireta a funcionalidade pancreática em secretar insulina⁶.

Atualmente a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) possui três critérios para diagnóstico de DM em indivíduos assintomáticos: Glicemia de jejum >125 mg/dL; glicemia 2h após TOTG com carga oral equivalente a 75g de glicose >199 mg/dL; HbA1c >6,4%. Qualquer um desses exames precisa ser repetido para confirmação do diagnóstico. Entretanto na presença de sintomas inequívocos de hiperglicemia, o diagnóstico pode ser realizado com glicemia ao acaso \geq 200 mg/dL, sem necessidade de repetir o exame².

A SBD recomenda que o alvo de HbA1c para qualquer indivíduo com diabetes deve ser menor que 7,0%. Existem metas de HbA1c mais baixas ou mais elevadas para o paciente com DM1, a depender do contexto clínico. Níveis de HbA1c menores que 6,5% são considerados apropriados quando: não há o aumento do risco de hipoglicemia; não há piora de qualidade de vida; não trazer sobrecarga no cuidado com o DM; durante a fase de remissão. Níveis de HbA1c menores que 7,5% são considerados apropriados quando houver: hipoglicemia assintomática, ou incapacidade de perceber sintomas de hipoglicemia; histórico de hipoglicemia grave; falta de acesso aos análogos de insulina; falta de acesso a sistemas avançados de liberação de insulina;

impossibilidade de monitorização glicêmica regular; impossibilidade de monitorização contínua de glicose².

Atualmente, muito tem se discutido sobre o papel da vitamina D na saúde de crianças e adolescentes, pois além do conhecido papel na remodelação óssea, estudos tem evidenciado que sua deficiência pode estar relacionada com o desenvolvimento de doenças autoimunes, como o DM1⁷.

A deficiência da vitamina D pode estar associada a baixa exposição solar, hábitos alimentares inadequados e baixa absorção intestinal, além de uso de protetores solares, idade avançada, pele negra, poluição do ar, tabagismo, má-absorção alimentar, medicamentos anticonvulsivantes e glicocorticoides, doença renal e hepática^{8,9}.

Atualmente, consideram-se níveis desejados de vitamina D maiores que 20 ng/ml na população geral e entre 30 e 60 ng/mL em grupos de risco (idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos)¹⁰. Por outro lado, a superdosagem de vitamina D pode ser capaz de aumentar o risco para inflamações cardíacas. Com isso, torna-se importante avaliar a real necessidade de suplementações vitamínica com acompanhamento médico e nutricional⁷.

Estudos observacionais identificam alguma relação de DM1 com vitamina D. A ingestão de suplementos ricos em vitamina D durante a fase de lactação ou na infância foi inversamente associada a DM1^{11,12}. Além disso, introduzir na dieta alimentos ricos em vitamina D no início da infância também se demonstrou inversamente associado ao DM1¹³. Por fim, confirmando esses achados, uma revisão sistemática apresentou em seus resultados um risco

menor de desenvolver DM1 com suplementação de vitamina D autorreferida na primeira infância¹⁴. Porém, os resultados ainda são controversos.

Deste modo, considerando a importância do controle da diabetes tipo 1 em crianças, o presente estudo teve o objetivo de investigar na literatura o impacto da suplementação de vitamina D no tratamento e controle da diabetes tipo 1 em crianças.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica para esse estudo, que se trata de uma revisão de literatura, foi realizada nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e *National Library of Medicine (PubMed)*, utilizando-se as seguintes palavras-chave e seus respectivos correspondentes em inglês: suplementação de vitamina D OU vitamina D OU 25-hidroxivitamina D E diabetes tipo 1 OU DM1 E crianças (vitamin D supplementation OR vitamin D OR 25-hydroxyvitamin D AND type 1 diabetes OR T1D AND children). O recorte temporal foi de 10 anos – 2012 a 2022.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos de pesquisas realizadas em crianças diabéticas tipo 1, publicados na língua inglesa ou em português, disponíveis gratuitamente na íntegra. Como critérios de exclusão foram utilizados estudos realizados em adultos ou idosos e relacionados somente ao DM 2.

Os artigos foram selecionados nas bases de dados utilizando-se o critérios de inclusão e exclusão. Em seguida foi feita a leitura dos títulos e dos resumos para a verificação da pertinência ao tema. Em seguida foi realizada uma leitura na íntegra para análise dos critérios de elegibilidade. Nesta análise

foram observados a descrição e o tema, bem como a descrição da metodologia utilizada no estudo e a descrição dos resultados.

RESULTADOS

Foram encontrados 51 estudos sobre o tema geral e, após aplicação dos critérios de exclusão e retirada de artigos duplicados, incluiu-se 10 estudos. Os artigos revisados avaliaram a suplementação de vitamina D de forma isolada ou associada. A metodologia utilizada para selecionar os materiais aqui analisados está demonstrada no fluxograma (figura 1).

Dentre os estudos revisados, observou-se que em oito estudos foi avaliado o efeito da suplementação de vitamina D, de forma isolada. Dois estudos avaliaram o efeito dessa suplementação associado a outros compostos, sendo eles DHA e Cálcio.

O tamanho das amostras foi variável em cada estudo, no estudo de Haller¹⁶ foram analisados 15 indivíduos, enquanto no estudo de Giri¹⁸ foram avaliados 271. Em relação a caracterização desses indivíduos, todos os estudos incluíram crianças com DM1, cinco deles com delimitação do início da doença e quatro associados a outros fatores. Estudos analisados com participação de crianças com DM2, foram consideradas somente resultados em relação ao tema.

A duração da suplementação foi bastante variável entre os estudos revisados, obtiveram estudos que duraram um ano e estudos mais rápidos com duração de três meses. Em relação a suplementação também foi um fator que variou muito. Os artigos selecionados estão dispostos no quadro 1 – quadro de resultados, em anexo.

DISCUSSÃO

Dos 10 estudos selecionados para revisão, cinco evidenciaram melhora laboratorial após suplementação de Vitamina D. A dosagem não padronizada nos diferentes artigos pode ter influenciado diretamente nos resultados. O estudo Hafez, et al.¹⁵, que utilizou uma dose diária de 4.000 UI de Vitamina D, totalizando 28.000 UI semanais, obteve melhora significativa no controle glicêmico (redução dos níveis de hemoglobina glicada). Por outro lado, o estudo conduzido por Sharma et al.¹⁶, não atingiu tal resultado. Uma dose mensal de 60.000 UI de Vitamina D, – média de 15.000 UI por semana – não foi suficiente para melhorar os níveis de HbA1c. A reposição de grandes quantidades da vitamina em uma única dose, também parece ser ineficiente para melhora da glicemia.

O artigo publicado por Perchard et al.¹⁷ utilizou duas dosagens distintas. As crianças entre 02 e 10 anos receberam Vit. D 100.000 UI, em dose única, enquanto as crianças com mais de 10 anos receberam 160.000 UI, também em dose única. Os dois esquemas terapêuticos se mostraram ineficientes, pois, não evidenciaram redução significativa dos níveis de hemoglobina glicada.

Além disso, diferentes estudos avaliaram a resposta terapêutica por técnicas distintas. O estudo de Savastino et al.¹⁸ avaliou a resposta a administração de Vitamina D por meio da porcentagem de linfócitos Th17 e os estudos de Haller et al.¹⁹ e Mishra et al.²⁰ avaliaram pela dosagem de peptídeo C, métodos que não examinam diretamente os níveis séricos de glicose, mas sim a resposta imune do paciente e a produção de insulina endógena, respectivamente.

Os sete artigos restantes (Giri et al.; Panjiyar et al.; Sharma et al.; Perchard et al.; Hafez et al.; Nwosu et al.; Nwosu et al.)^{21,22,16,17,15,23,24} utilizaram técnica que diretamente avaliam a glicemia, sendo que seis deles optaram pela hemoglobina glicada (HbA1c) e um pelo controle glicêmico.

Além disso, somente o estudo publicado por Giri et al.²¹, avaliou os níveis de prévio de 25-OH-Vitamina D. Este estudo constatou que portadores de Diabetes Mellitus do tipo 1 com deficiência de prévia desta vitamina responderam melhor ao tratamento, apresentando maior redução da HbA1c.

CONCLUSÃO

Com base na avaliação dos dez artigos selecionados, houve estudos que mostraram resultados benéficos, especialmente no que se refere ao controle glicêmico, porém muitas pesquisas realizadas não encontraram resultados positivos e outras se mostram inconclusivas.

Assim, vale dizer que, embora seja um resultado importante, mais estudos precisam ser feitos para que se chegue a resultados conclusivos com relação à necessidade de suplementação, dosagem ideal e tempo de suplementação.

Além disso, os parâmetros não padronizados para avaliação da resposta ao tratamento prejudicam a avaliação dos dados. Mais estudos com metodologias padronizadas são necessários para melhorar caracterização da relação entre a dosagem de Vitamina D e a melhora no tratamento de DM1 em crianças.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diabetes**. Brasília, 2009. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/diabetes/>.
2. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2022 [Internet]. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2022. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br>
3. Della Manna T, Setian N, Savoldelli RD, Guedes DR, Kuperman H, Menezes Filho HC, et al. Diabetes mellitus in childhood: an emerging condition in the 21st century. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2016 Sep;62(6):594–601.
4. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 2017. Available from: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
5. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jun 16;37(7):2034–54. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/37/7/2034.abstract>
6. Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall, tratado de fisiologia médica. 12th ed. Barcelona Elsevier España D.L; 2014.
7. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção**. 2016. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf.
8. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014 Jul;58(5):411–33.
9. Pedrosa MAC, Castro ML. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2021 Nov 27];49:495–502. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/Lzjvc9fV47KFxrDKRSDn5rv/?lang=pt>
10. Vitamina D: Novos Valores de Referência [Internet]. SBEM. 2017. Available from: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>
11. Tenconi MT, Devoti G, Comelli M, Pinon M, Capocchiano A, Calcaterra V, et al. Major childhood infectious diseases and other determinants associated with type 1 diabetes: a case-control study. *Acta Diabetologica* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2020 Dec 6];44(1):14–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17357880/>
12. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* (London,

England) [Internet]. 2001;358(9292):1500–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705562>

13.Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003 Dec 1;78(6):1128–34.

14.Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2008 Jun 1;93(6):512–7. Available from: <https://adc.bmj.com/content/93/6/512.short>

15.Hafez M, Musa N, Abdel Atty S, Ibrahim M, Abdel Wahab N. Effect of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Vitamin D-Deficient Children with Type 1 Diabetes and Dyslipidemia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;91(5):311–8.

16.Sharma S, Biswal N, Bethou A, Rajappa M, Kumar S, Vinayagam V. Does Vitamin D Supplementation Improve Glycaemic Control In Children With Type 1 Diabetes Mellitus? – A Randomized Controlled Trial. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2017;10.7860/JCDR/2017/27321.10645

17.Perchard R, Magee L, Whatmore A, Ivison F, Murray P, Stevens A, et al. A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on HbA1c in type 1 diabetes (T1D). *Endocrine Connections*. 2017 May;6(4):225–31.

18.Savastio S, Cadario F, D’Alfonso S, Stracuzzi M, Pozzi E, Raviolo S, et al. Vitamin D Supplementation Modulates ICOS+ and ICOS– Regulatory T Cell in Siblings of Children With Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Aug 26;105(12):e4767–77.

19.Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA, Cintron M, Brusko TM, McGrail KM, et al. Autologous Umbilical Cord Blood Infusion followed by Oral Docosahexaenoic Acid and Vitamin D Supplementation for C-Peptide Preservation in Children with Type 1 Diabetes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013 Jul;19(7):1126–9.

20.Mishra A, Dayal D, Sachdeva N, Attri SV. Effect of 6-months’ vitamin D supplementation on residual beta cell function in children with type 1 diabetes: a case control interventional study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016 Jan 1;29(4).

21.Giri D, Pintus D, Burnside G, Ghatak A, Mehta F, Paul P, et al. Treating vitamin D deficiency in children with type I diabetes could improve their glycaemic control. *BMC Research Notes*. 2017 Sep 7;10(1).

22.Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, Sachdeva N, Sharma R, Bhalla AK. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual β cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*. 2018;24(3):111–7.

23.Nwosu BU, 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. Hribal ML, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jun 11;9(6):e99646.

24.Nwosu BU, Parajuli S, Jasmin G, Fleshman J, Sharma RB, Alonso LC, et al. Ergocalciferol in New-onset Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the Endocrine Society*. 2021 Nov 26;6(1).

Quadro 1 Quadro resumo dos artigos selecionados.

Autor; Ano	Característica da intervenção	Principais resultados
Savastino, et al.; 2017.	- VIT D 1000 UI/dia por 6 meses	- Porcentagens de Th17 diminuiu (P<0,05).
Haller, et al.; 2013.	- SCU - VIT D 2000 UI/dia por 1 ano - DHA 38 mg/kg/dia por 1 ano	- Declínio do peptídeo C mais lento, mas sem alcançar significância (P= 0,29).
Mishra et al.; 2013.	- VIT D 2.000 UI/dia por 6 meses. - Cálcio 25 mg/kg/dia por 6 meses.	- Declínio da média dos níveis de peptídeo C, mas sem alcançar significância (P= 0,472).
Giri et al.; 2017.	- VIT D 6000 unidades por 3 meses (pacientes 25(OH)D <30 nmol/L); - VIT D 400 unidades por dia por 3 meses (pacientes 25(OH)D 30–50 nmol/L).	-Crianças com maior HbA1c pré-tratamento tiveram maior redução de HbA1c (p < 0,001) -Crianças com menor concentração de 25(OH)D apresentaram maior redução de HbA1c (p = 0,004) após o tratamento.
Panjiyar et al.; 2016.	- VIT D 3.000 UI/dia por um ano.	- Maior controle glicêmico;
Sharma et al.; 2014.	- VIT D 60000 UI/mês por 6 meses;	- Não houve diferença significativa na HbA1c.
Perchard et al.; 2017.	- VIT D 100.000 UI (2–10 anos) uma dosagem; - VIT D 160.000 (>10 anos) uma dosagem.	- Não houve efeito na HbA1c.
Hafez, et al.; 2016.	- VIT D DVD 4000 UI/dia por	- Redução significativa de

	um período de 4 meses (indivíduos com deficiência)	HbA1c (p= 0.04)
Nwosu, et al.; 2014.	- VIT D <1000 UI/dia (3 participantes) por 12–16 semanas; - VIT D 1000 – 2000 UI/dia (81 participantes) por 12–16 semanas; - VIT D 4000 UI/dia (4 participantes) por 12–16 semanas.	- Sem diminuição significativa de Hba1c.
Nwosu et al.; 2021.	- VIT D 50000 UI por 2 meses, em seguida, uma vez a cada 2 semanas durante 10 meses.	- Reduziu estatisticamente significativamente as taxas de aumento de A1c.

Figura 1 Fluxograma seleção dos artigos.

