

Efeitos da suplementação de vitamina D no diabetes mellitus: uma revisão de literatura

Effects of vitamin D supplementation on diabetes mellitus: a literature review

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D em pacientes diabéticos. **Método:** Trata-se de uma revisão de literatura narrativa. Foram incluídos artigos de pesquisa original do tipo ensaio clínico randomizado, publicados entre 2018 e 2023, nos idiomas português e inglês. **Resultados:** Em relação a marcadores inflamatórios, foi encontrada redução na ativação plaquetária, de IL-8, MCP-1, PCR e TNF- α nos grupos suplementados com vitamina D em comparação com os grupos que receberam placebo (n=3). Houve melhora na função das células beta, e na resistência insulínica em pela análise dos marcadores HOMA B e HOMA-IR (n=2). Quanto ao perfil lipídico, a suplementação não acarretou diferenças significativas (n=9). **Conclusão:** A suplementação de vitamina D em pacientes diabéticos teve como desfechos principais: redução dos marcadores inflamatórios e HbA1c, melhoras na resistência insulínica, na função das células beta e nos marcadores do estresse oxidativo. Ainda são necessários mais estudos clínicos acerca do assunto, uma vez que o tempo de suplementação e dose diária tiveram uma discrepância significativa.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Vitamina D, Resistência à Insulina, Suplemento Alimentar

Abstract

Objective: To evaluate the effect of vitamin D supplementation in diabetic patients. Method: This is a narrative literature review. Original research articles of the randomized clinical trial type, published between 2018 and 2023, in Portuguese and English were included. Results: Regarding inflammatory markers, a reduction in platelet activation, IL-8, MCP-1, CRP and TNF- α was found in the groups supplemented with vitamin D compared to the groups that received placebo (n=3). There was an improvement in beta cell function and insulin resistance based on the analysis of HOMA B and HOMA-IR markers (n=2). Regarding the lipid profile, supplementation did not result in significant differences (n=9). Conclusion: Vitamin D supplementation in diabetic patients had the following main outcomes: reduction in inflammatory markers and HbA1c, improvements in insulin resistance, beta cell function and oxidative stress markers. More clinical studies on the subject are still needed, since the supplementation time and daily dose had a significant discrepancy.

Keywords: Diabetes Mellitus, Vitamin D, Insulin Resistance, Food Supplement.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma doença crônica causada por diversos mecanismos. O diabetes tipo 1 (DM1), via sistema imunomodulador, ocorre pela destruição das células beta pancreáticas pelo próprio organismo. Já o diabetes tipo 2 (DM2), ocorre pela hiperglicemia constante, resultante de deficiência na produção e secreção ou na ação da insulina, ou ambos os casos¹.

A deficiência na produção do hormônio se dá em duas formas: autoimune (1A), no qual possui autoanticorpos (Anti-Ilhota, anti-GAD, anti-IA-2) que irão destruir as células beta pancreáticas e conseqüentemente afetar na não produção de insulina, e a idiopática (1B), no qual não apresenta marcadores de doença autoimune e nem se sabe ao certo sua causalidade. Em ambos os casos levam a destruição das células beta do pâncreas¹.

No mecanismo de deficiência na ação da insulina, ocorre resistência insulínica nas células, o que vai gerar uma maior demanda em sua produção, na tentativa de suprir a necessidade provocada pelo déficit. Logo, acarreta acantose (hiperinsulinismo) e em longa persistência exaustão nas células beta pancreáticas².

O diagnóstico do DM se dá por meio da concentração de glicose em jejum acima de 126 mg/dL ou valor da glicose plasmática maior ou igual a 200 mg/dL no estado pós- sobrecarga, realizado a partir do teste oral de tolerância a glicose (TOTG). O teste de hemoglobina glicada (HbA1C) também pode auxiliar no diagnóstico. A HbA1C maior ou igual a 6,5%, indica que o paciente é diabético¹.

A patologia possui como tratamento em caso de DM1, insulino terapia; e em DM2, tratamento por fármacos. Ambos requerem uma dieta qualitativa em variabilidade de nutrientes, normocalórica e rica em fibras. As fibras surgem com um papel importante: reduzir a carga glicêmica e favorecer o organismo a não ter em suas vias metabólicas altos níveis de glicose no sangue. A elevação constante nos níveis séricos de glicose, pode gerar complicações graves, como: retinopatia, neuropatia e nefropatia diabética. Quanto aos micronutrientes, estudos vem tentando associar os efeitos da vitamina D nessa doença, pois este micronutriente se mostra com efeitos benéficos ao tratamento, a prevenção e ao controle do diabetes. Dentre eles, correlacionam a Hipovitaminose D à ocorrência de inflamação e agravamento do DM tipo 1 e 2. Há pesquisas *in vivo* que apontam a Vitamina D como um fator de proteção ao DM, como por exemplo a suplementação de 400 UI/dia de vitamina D, é associada com a redução no risco do DM1³.

A vitamina D é um pró-hormônio inativo. Para se tornar ativo ele deve passar por duas sucessivas hidroxilações: primeiro no fígado, onde vai formar a 25-hidroxivitamina D (25-OHD3), chamada calcidiol; depois nos rins, formando seus dois principais metabólitos: a 1 α ,25-hidroxivitamina D [1 α ,25-(OH)2D3], conhecida como calcitriol, e o 24R,25-dihidroxivitamina D3 [24R,25(OH)2D3], também conhecido como 24-hidroxi calcidiol⁴.

A função principal do calcitriol é a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo por controle da absorção intestinal e reabsorção renal desses íons. No entanto, a constatação da presença do VDR (Receptor de vitamina D) em diversos tipos celulares (cardiovasculares, reprodutivas, cerebrais, musculoesqueléticas, imunológicas e pancreáticas), sugere que o calcitriol modula a homeostase de

outras funções orgânicas, inclusive na síntese e secreção da insulina e proliferação de linfócitos e síntese de citocinas inflamatórias⁵.

Em suma, os resultados dos estudos sobre os efeitos da vitamina D no Diabetes Mellitus evidenciam que a deficiência de 25(OH)D altera a síntese e a secreção de insulina, tanto em modelos animais como em humanos. Além disso, a deficiência dessa vitamina parece acarretar a intolerância à glicose e a secreção de insulina prejudicada e contribuir para o maior risco de DM 2⁶. Assim, o presente artigo tem como objetivo avaliar o efeito da suplementação de vitamina D em pacientes diabéticos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa. A pesquisa foi realizada usando as bases de dados eletrônicas nas plataformas científicas: Bireme e Pubmed, além dos documentos físicos, como por exemplo, tese, dissertações, livros, etc.

As palavras-chaves para busca foram: Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2, Deficiência de Vitamina D, Vitamina D, Suplemento Alimentar.

Foram incluídos nesta busca bibliográfica artigos que atendessem aos critérios de elegibilidade, a saber: ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e de caso-controle. O recorte cronológico foi de 2018 até 2023, tendo sido pesquisados artigos nos idiomas português e inglês. Foram excluídos artigos que não avaliaram os desfechos pretendidos para análise na revisão.

Foram excluídos materiais no qual o tema foi abordado de forma superficial, artigos que houveram fuga do tema, não tiveram como assunto principal a vitamina D relacionada ao DM e cuja data de publicação era anterior ao ano de 2018.

Foi realizada uma leitura atenta de cada artigo que aborda assuntos de vitamina D em relação a seus efeitos no Diabetes Mellitus. Para cada artigo encontrado na busca bibliográfica foi elaborado uma ficha catalográfica com a identificação do artigo (título, nome dos autores, ano de publicação, cidade/ estado, objetivo geral, dose, amostra, resultados e conclusão) mais relevantes de cada artigo. Os resultados foram organizados de forma lógica e objetiva, por meio de quadros. Foram feitas comparações entre os resultados dos artigos encontrados na revisão de literatura.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 161 artigos sobre a temática na base de dados BIREME, destes apenas quatro foram incluídos. Já na base de dados PUBMED, foram encontrados 147 artigos, da temática

apresentada, destes apenas seis foram incluídos, totalizando dez artigos do tipo ensaio clínico randomizado controlado ou não por placebo.

Nos quadros 1, 2, 3, e 4 estão os principais resultados dos artigos incluídos nesta revisão.

Autor	Tipo de estudo	Amostra	Variáveis Pesquisadas (Relação da vitamina D)	Dose e tempo de suplementação	Principais resultados
(El Hajj C et al, 2020)	Estudo randomizado, controlado, duplo-cego	Grupo intervenção (vitamina D) N=45 Grupo controle (placebo) N=43	- Marcadores da inflamação: (IL-6), (TNF- α) e (PCR-as)	10.000 UI ou uma pílula de placebo três vezes por semana. Por 6 meses.	- Melhora no status da vitamina D e alguns marcadores inflamatórios (TNF- alfa e PCR) em pacientes com DM2. -Sem relação significativa entre o status de vitamina D e as concentrações séricas de IL-6. - Diminuição de IL-8 e MCP-1 (marcadores de inflamação). - Aumento da GSH (Glutatinona) que é um antioxidante, por isso comprovou a redução do estresse oxidativo.
(Gu J et al, 2022)	Ensaio clínico randomizado	178 indivíduos com DM 2 e 102 saudáveis (grupo controle). Dos 178, 86 receberam vit. D e hipoglicemiantes orais e 92 receberam somente hipoglicemiantes orais	- Estresse oxidativo: GSH -Fatores inflamatórios: MCP-1 e IL-8.	400 UI por 90 dias (diariamente)	- Aumento da GSH (Glutatinona) que é um antioxidante, por isso comprovou a redução do estresse oxidativo.
(Jala A et al, 2022)	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	59 indivíduos com DM2 com deficiência de vitamina D: Grupo placebo N = 29 Grupo intervenção vitamina D3 (n = 30).	- Ativação plaquetária (P-selectina e PAC-1) e na inflamação sistêmica mediada por plaquetas: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-13, IL-18, TNF α , IFN- γ , GM-CSF, CXCL-1, CXCL-10, CXCL-12, CCL-2, CCL-3, CCL-4, CCL-5 e CCL-11.	60.000 UI de colecalciferol/semana durante os 3 meses iniciais como dose de controle, seguido de 60.000 UI/mês durante 3 meses como dose de manutenção.	- A suplementação de vitamina D não melhora o controle glicêmico e nenhuma diferença significativa foi observada nas células imunológicas. - Reduz a ativação plaquetária, os agregados de células imunes plaquetárias e a inflamação mediada por plaquetas em pacientes com diabetes tipo 2

Quadro 1 – Efeitos da Suplementação de Vitamina D em parâmetros inflamatórios de indivíduos com Diabetes Melittus.

Autor	Tipo de estudo	Amostra	Variáveis Pesquisadas (Relação da vitamina D)	Dose e tempo de suplementação	Principais resultados
(Bhatt S et al, 2020)	Ensaio clínico randomizado, aberto e controlado por placebo	Grupo intervenção (vitamina D + carbonato de cálcio) N = 61 Grupo B (n, 60) recebeu placebo junto com carbonato de cálcio.	- Progressão do pré-diabetes para diabetes. - Reversão para normoglicemia. - Efeitos na resistência à insulina. - Composição corporal e perfil metabólico.	60.000 UI por semana durante 8 semanas e se ainda houvesse deficiência de vitamina D depois de 24 semanas repetiria a dose. Caso os níveis tivessem normalizados, a dose era reduzida para 200 UI por dia. Por 1 ano e 6 meses	- Diminuição significativa na glicemia de jejum, glicemia de 2 horas (pós OGTT), HbA1c e gordura subcutânea do tronco com suplementação de vitamina D
(Pittas AG et al, 2019)	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo	2.423 participantes: Grupo vitamina D N = 1211 Grupo placebo n=1212	- Glicemia de jejum - Teste oral de tolerância a glicose - HbA1c	400 UI por 2,5 anos	-Não houve resultados significativos.
(Cojic M et al, 2021)	Estudo prospectivo, randomizado e controlado aberto.	118 participantes com DM 2 e tratados com metformina: Grupo controle (tratamento usual - metformina) N = 65 Grupo intervenção (vitamina D + metformina) n = 65	- HOMA IR - Glicemia de jejum - HbA1c - PCR - Marcadores de estresse metabólico:	Participantes do grupo intervenção com níveis de 25(OH)D < 50 nmol/L (n=39) foram suplementados com 50.000 UI de vitamina D3 semanalmente durante os primeiros 3 meses e 14.000 UI semanalmente durante os próximos 3 meses. Os participantes do mesmo grupo intervenção cujos níveis de 25(OH)D eram > 50 nmol/L (n=26) foram solicitados a tomar 14.000 UI semanalmente durante os 6 meses do estudo.	- As doses recomendadas de vitamina D diminuíram significativamente o nível de HbA1c após 3 e 6 meses de suplementação de vitamina D em pacientes com DM2 tratados com metformina + vit. D (GRUPO INTERVENÇÃO), em comparação com o grupo metformina (GRUPO CONTROLE). - Não houve diferenças estatísticas significativas nos níveis de PCR.

Quadro 2 – Efeitos da Suplementação de Vitamina D em parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina em indivíduos com Diabetes Mellitus.

Autor	Tipo de estudo	Amostra	Variáveis Pesquisadas (Relação da vitamina D)	Dose e tempo de suplementação	Principais resultados
(Rasouli N et al, 2021)	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo	1774 participantes: Grupo intervenção (vitamina D) N= 888 Grupo controle (placebo) N= 886	- Sensibilidade insulínica: - Células β :	4000 UI por 24 meses (diariamente)	A vitamina D melhorou a função das células β nos indivíduos com níveis basais de 25(OH) D inferiores a 12 ng/mL. Em níveis basais acima disso não houve resultados.
(Wallace H et al, 2019)	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo.	Grupo intervenção (vitamina D) N = 35 participantes Grupo controle (placebo). n= 31	- Resistência à insulina (RI) e - Função das células β .	3.000 UI (75 μ g) durante 26 meses. (diariamente)	- Não teve efeito na RI e na função das células β .
(Kawahara T et al, 2022)	Ensaio randomizado, duplo-cego.	1256 participantes: Grupo vitamina D n=630 Grupo placebo n=626	- Homa B - Homa IR - Insulina de jejum - Glicemia de jejum - HbA1c - Teste oral de tolerância a glicose	3000 UI por dia, 36 meses	- Melhora de HOMA- β , HOMA-IR e insulina de jejum nos indivíduos do grupo intervenção com secreção basal insuficiente de insulina. -Sem diferenças significativas entre os grupos na incidência de DM 2 e na regressão normoglicêmica.

Quadro 2 – Efeitos da Suplementação de Vitamina D em parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina em indivíduos com Diabetes Mellitus.

Autor	Tipo de estudo	Amostra	Variáveis Pesquisadas (Relação da vitamina D)	Dose e tempo de suplementação	Principais resultados
(Angellotti E et al, 2019)	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	Grupo intervenção N=66 Grupo controle N=61	- Perfil lipídico; - Risco de DCV em pacientes com diabetes tipo 2 controlado.	4.000 UI de vitamina D3 diariamente por 11 meses.	- Não melhorou o perfil lipídico e o risco de DCV entre pacientes com diabetes tipo 2 estável e controlado, sem deficiência de vitamina D. - Redução significativa de TG no participantes que não tomavam fármaco para colesterol.

Quadro 3 –Efeitos da Suplementação de Vitamina D no perfil lipídico de indivíduos com Diabetes Melittus.

4 DISCUSSÃO

O corpo humano possui um processo contínuo e fisiológico, que é a produção de radicais livres (RL). Os RL são fundamentais para sinalização celular e defesa das células. No entanto, quando sua produção é exagerada, podem começar a atacar as próprias células e componentes celulares do organismo como: proteínas, DNA e lipídios, o que corrobora para a instalação de um processo chamado: estresse oxidativo. Com esse processo há o aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS) que podem desencadear uma inflamação e causar diversas doenças como diabetes mellitus, aterosclerose, DCV, artrite reumatoide, doenças neurodegenerativas⁷.

Quando se fala de inflamação, ela apresenta diversos marcadores: PRC (Proteína C Reativa, proteína plasmática reagente de fase aguda produzida pelo fígado), Interleucina – 6 e 8 (IL-6 e 8, citocinas pró-inflamatórias) e Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α , grupo de citocinas capaz de provocar a morte de células tumorais e que possuem uma vasta gama de ações pró-inflamatórias). Diversos estudos dizem que a suplementação de vitamina D é uma aliada para esses processos citados, por meio da diminuição dos marcadores inflamatórios, uma vez que promove a diferenciação de monócitos para macrófagos, impedindo o sistema em cascata da ativação das citocinas pró inflamatórias. Além de impulsionar o aumento da produção de glutatona, que pode diminuir o estresse oxidativo⁷.

Em relação a marcadores inflamatórios, dois estudos^{8,9}, encontraram redução na ativação de IL-8, MCP-1, PCR e TNF- α , e um estudo¹⁰, redução na ativação plaquetária, quando comparado os grupos intervenção e placebo. A dose de vitamina D destes estudos foi de 30.000 UI (semanalmente, por 6 meses), 60.000 UI (semanalmente, por 6 meses) e 400 UI (diariamente, por 3 meses) em cada estudo, respectivamente. Quanto ao estresse oxidativo, um estudo indicou que a suplementação de vitamina D (400 UI diariamente por 3 meses) aumentou a glutatona, logo apresentou efeito benéfico frente a intervenção⁹.

O DM é um dos fatores de risco principais para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como, por exemplo, a aterosclerose. Aliado a isso, alguns estudos afirmam que a inflamação crônica é um grande agravante para a iniciação, progressão e descolamento da placa aterosclerótica do vaso afetado¹¹.

Frente a um sitio de inflamação, os neutrófilos e macrófagos são os primeiros a chegarem para fagocitar o agente estranho e liberar citocinas pró- inflamatórias, sendo as principais IL-1beta e TNF-alfa. Estudos apontam que essas duas citocinas estão ligadas a destruição das células beta pancreáticas, logo, a inflamação está indiretamente relacionada a perda ou disfunção das células do pâncreas que induz uma produção ineficiente ou ineficaz de insulina causando o DM¹².

O TNF- α e a IL-6 inibem a ação da insulina. A IL-1 danifica a secreção de insulina e induz a apoptose das células β pancreáticas. No fígado, a IL-6 prejudica a sinalização de insulina. O MCP-1 contribui diretamente para a resistência à insulina (R.I) no tecido adiposo. Portanto, diminuir a expressão dos marcadores acarretaria menor risco de progressão do DM para outras comorbidades¹².

Quanto ao perfil lipídico, em somente um artigo foi verificada a redução dos triglicerídeos. A dose de vitamina D neste estudo foi de 4000 UI, diariamente, por 11 meses¹³.

O paciente diabético tem um risco maior de desenvolver DCV que pacientes sem DM. Isso se dá porque o DM provoca o aumento de glicemia, do colesterol e da pressão arterial. A combinação desses fatores favorece a formação de placas de gorduras, aumentam a inflamação crônica, que é uma das características da doença, bem como o estresse oxidativo. Tais processos que resultam diretamente numa maior probabilidade de desenvolver as DCV⁶.

Nos estudos que as variáveis glicemia em jejum, teste oral de tolerância a glicose e HbA1c, foram avaliadas, o efeito benéfico foi obtido em apenas um deles¹⁴, com a suplementação de vitamina D em dose de 60.000 UI semanalmente por 18 meses. A suplementação com dose de 50.000 UI semanalmente só observou melhora significativa na redução de HbA1c em um estudo¹⁵. E outro estudo¹⁶ com dose 400 UI diariamente não apresentou resultados de melhora significativa.

A glicemia em jejum é um exame que tem como objetivo medir o nível da glicose presente no sangue do paciente. Para realizar, é necessário estar de 8 a 12 horas de jejum, sem consumir nenhum tipo de alimento ou bebidas, exceto água. O teste de tolerância à glicose (TTG) é outro exame laboratorial utilizado para determinar a capacidade de um indivíduo em manter a glicemia em homeostase. Este teste baseia-se em fornecer uma sobrecarga de glicose em um curto espaço de tempo, quantificando o tempo necessário para que a glicemia retome seus níveis basais estabelecidos em uma coleta que antecede o fornecimento da glicose. Já Hemoglobina Glicada (HbA1c), também é um exame bioquímico, no qual, não é necessário estar em jejum e que reflete a variação média de glicemia nos últimos 3 meses do paciente, por meio da medição da hemoglobina, uma proteína presente no sangue que é responsável por transportar oxigênio. Tal proteína, quando ligada a molécula de glicose, se torna a hemoglobina glicada, marcador de glicose na corrente sanguínea, e que, se em altas quantidades, é um dos exames que diagnosticam o DM¹⁷.

A insulina é um hormônio produzido pelas células beta do pâncreas e é responsável pela manutenção do metabolismo da glicose. A falta desse hormônio provoca déficit na metabolização da glicose. A ação da insulina se dá por sua ligação ao seu receptor de membrana, onde muda sua conformação e provoca uma série de reações em cascata intracelular. Um dos resultados dessas

reações é a fusão de vesículas intracelulares - que possuem o transportador de glicose chamado GLUT-4 - à membrana citoplasmática. Esta fusão faz com que o GLUT-4 se fixe na membrana citoplasmática e então haja o transporte de glicose para dentro da célula, provocando a formação de glicogênio para utilização nos tecidos. Quando esse processo em alguma parte apresenta erro ou disfunção, pode ocorrer a resistência à insulina (R.I), frequentemente observada em pessoas com DM tipo 2. Sua causa ainda não é totalmente esclarecida, porém estudos afirmam que a expressão de citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF- α , induz a resistência. Aliado a isto, estudos afirmam que a hipovitaminose de vitamina D altera a secreção e ação periférica da insulina e a tolerância à glicose¹⁸.

A ação da vitamina D frente a R.I, se dá pelo estímulo direto ao receptor de insulina aumentando sua sensibilidade e modulação do cálcio intracelular que havendo baixa concentração sérica provoca alteração na atividade do GLUT-4, logo dificulta a entrada de glicose nas células betas pancreáticas¹⁹.

Houve melhora na função das células beta, e na resistência insulínica em um estudo²⁰, contrapondo outro²¹ que não teve o mesmo resultado avaliando as mesmas variáveis, tendo como doses de 4000UI por 24 meses e 3000UI diariamente por 2 meses, respectivamente. Em relação aos marcadores HOMA- β e HOMA-IR, um estudo²² apontou melhora. Sua dose foi de 3000 UI diariamente por 36 meses. Quando analisados a função das células beta pancreáticas, pode-se observar que a deficiência de vitamina D parece dificultar a capacidade das células- β na conversão da pró-insulina a insulina, ou seja, interfere no influxo da glicose para dentro da célula. Para se dar o diagnóstico de resistência insulínica ou má funcionamento das células beta do pâncreas, se usam os índices HOMA-IR e HOMA-beta (*Homeostatic Model Assessment*) que quando acima dos seus valores de referências (HOMA-IR inferior a 3,4 e HOMA-beta entre 167 e 175) são biomarcadores para tais patologias²³.

Quanto a redução do risco de DM, não houve resultados benéficos que comprovem a possibilidade perante suplementação da vitamina D. A hipovitaminose D parece influenciar o desenvolvimento do DM1 devido à presença de receptores VDR em células beta-pancreáticas e do sistema imunológico. Porém, a padronização de estudos com doses semelhantes e que avaliam os efeitos da vitamina D no controle glicêmico, necessidade de insulina e concentrações de 25 (OH)D são escassos, levando ao impedimento da criação de novas diretrizes que apoiem ou não a suplementação desta vitamina para estes indivíduos. Assim, apesar de mostrar efeitos benéficos no DM2 e no pré-diabetes, não existe consenso sobre a dose de colecalciferol a ser suplementado em indivíduos que não possuem deficiência laboratorial de vitamina D⁵.

A vitamina D é essencial em funções relacionadas ao metabolismo ósseo, por manter os níveis de cálcios estáveis, porém estar relacionada na fisiopatogênese de diversas doenças. Em crianças, a deficiência de vitamina D leva ao retardo do crescimento e ao raquitismo (doença caracterizada pela diminuição da mineralização da placa epifisária). Em adultos, a hipovitaminose D leva à osteomalácia, ao hiperparatiroidismo secundário e, conseqüentemente, ao aumento da reabsorção óssea, favorecendo a perda de massa óssea e o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Fraqueza muscular também pode ocorrer, o que contribui para elevar ainda mais o risco de quedas e de fraturas ósseas em pacientes com baixa massa óssea²⁴.

Pode-se observar que houve efeito benéfico na suplementação da vitamina D em doses acima de 3000 UI na maioria dos artigos avaliados, exceto por um com dose de 400 UI⁹. Em dois artigos^{16,21} a dose foi menor e/ou igual a 3000 UI e não obtiveram resultados benéficos sobre as variáveis pesquisadas.

Os valores circulantes 100.000 UI por dia, durante um período de pelo menos um mês são considerados tóxicos, podendo levar a um aumento do cálcio no sangue e na urina, o que é capaz de causar, por exemplo, arritmia ou problemas renais²⁵. De acordo com a DRIS²⁶, para homens e mulheres de 18 a 71 e mais, a dose máxima (UL) de vitamina D é de 2.000 UI (50ug) por dia.

A vitamina D apresenta vários benefícios se suplementada quando preciso e de forma segura, sendo tais benefícios: metabolismo do colágeno, controle de hipertensão, regulação do sistema nervoso, controle nos níveis de magnésio e liberação da insulina pelo pâncreas. Já quando suplementada em excesso há riscos de desenvolver insuficiência renal, cálculo renal, arritmias, irritabilidade e até perda de apetite (Holick et al, 2011)²⁷.

4 CONCLUSÃO

Com a análise da suplementação de vitamina D em pacientes diabéticos foi possível observar que em relação os artigos analisados, a maioria indicou resultados positivos ao efeito da suplementação. Obtendo como desfechos principais: redução dos marcadores inflamatórios e HbA1c, melhora na resistência insulínica, marcadores HOMA- β e HOMA-IR e estresse oxidativo. No entanto, a suplementação de vitamina D não apresentou efeitos positivos para a regressão ou até mesmo prevenção do diabetes de fato. Contudo, houve uma melhora na redução da secreção insuficiente de insulina e diminuição de triglicérides, bem como outros marcadores que influenciam na progressão e gravidade da doença. Os efeitos foram melhores apontados em pessoas que possuíam deficiência do micronutriente.

Quanto ao tempo de suplementação, todos os artigos que apresentaram efeitos benéficos tiveram no mínimo três meses de tratamento, e doses maiores do que 400 UI. Aliado aos argumentos supracitados, ainda são necessários mais estudos clínicos acerca do assunto, uma vez que o tempo de suplementação e valores de doses tiveram uma discrepância significativa impossibilitando uma análise conclusiva e determinação de doses de suplementação seguras e eficientes.

REFERÊNCIAS

1. Pires LV, Cozzolino SMF. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2ª ed. Manole; 2020
2. Mclellan KCP, Barbalho SM, Cattalini M, Lerario AC. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. Rev Nutr, Campinas, Sp, p. 516-524. [Internet]. 2007. [acesso em 2023 Nov 08]. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rn/a/ML9Qxf4DSBJPMLnn5pWT3Fd/>
3. 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 [Internet]. 2007;92(6):2017-2029. doi:10.1210/jc.2007-0298
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Terapia Nutricional no Pré-Diabetes e no Diabetes Mellitus Tipo 2 [Internet]. São Paulo: SBD; [acesso em 2023 Abr 26]. Disponível em: <https://profissional.diabetes.org.br/suplementacao-de-vitamina-d-para-pacientes-com-diabetes-mellitus/>.
5. Rocha AFI, Niclevits C, Protzek J, Montanini VPS, Mikalouski U. Vitamina d: mecanismos de ação. Portal FAP. [Internet]. 2018 [acesso em 2023 abr 02]. Disponível em <https://www.fap.com.br/anais/congresso-multidisciplinar-2018/poster/015.pdf>
6. Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2009Jul;53(5):625–33. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500015>
7. Queiroz DJM. Relação entre insuficiência/deficiência da vitamina d, inflamação e estresse oxidativo em adolescentes escolares com excesso de peso. 2016. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição Universidade Federal da Paraíba). João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2016.
8. El Hajj C, Walrand S, Helou M, Yammine K. Effect of vitamin D supplementation on inflammatory markers in non-obese lebanese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Nutrients, № 12, c. 2033 [Internet]. 2020. [acesso em 2023 Ago 30];23(2). Disponível em <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2033>
9. Gu JC, Wu YG, Huang WG, Fan XJ, Chen XH, Zhou B, Lin ZJ, Feng XL. Effect of vitamin D on oxidative stress and serum inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes. J Clin Lab Anal [Internet]. doi: 10.1002/jcla.24430.
10. Johny E, Jala A, Nath B, Alam MJ, Kuladhipati I, Das R, Borkar RM, Adela R. Vitamin D Supplementation Modulates Platelet-Mediated Inflammation in Subjects With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Front Immunol [Internet]. 2022 May 26;13:869591. doi: 10.3389/fimmu.2022.869591.
11. Piccirillo LJ, Gonçalves MFR, Clemente ELS, Gomes MB. Marcadores de inflamação em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2004. Vol. 48(2):253-260. DOI: 10.1590/S0004-27302004000200008

12. Eusébio CBCP. Resposta inflamatória à diabetes mellitus [tese]. Portugal: Inst Sup Ciênc Saú Egas Moniz; 2016.
13. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, Chu Y, Nelson J, Hu P, Cohen RM, Pittas AG. Effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in type 2 diabetes. Clin Nutr [Internet]. 2019 Oct;38(5):2449-2453. doi: 10.1016/j.clnu.2018.10.003.
14. Bhatt SP, Misra A, Pandey RM, Upadhyay AD, Gulati S, Singh N. Vitamin D Supplementation in Overweight/obese Asian Indian Women with Prediabetes Reduces Glycemic Measures and Truncal Subcutaneous Fat: A 78 Weeks Randomized Placebo-Controlled Trial (PREVENT-WIN Trial). Sci Rep [Internet]. 2020 Jan 14;10(1):220. doi: 10.1038/s41598-019-56904-y. Erratum in: Sci Rep. 2020 Jun 12;10(1):9844.
15. Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Aug 19;12:610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893.
16. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. N Engl J Med [Internet]. 2019 Aug 8;381(6):520-530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
17. Osato, T. Hemoglobina Glicada: o que é, valores e o que fazer quando está alta [Internet]. Nav;2023. [acesso em 2023 out 15]. Disponível em: <https://nav.dasa.com.br/blog/hemoglobina-glicada>
18. Castanhola ME, Piccinin A. Fisiopatologia da diabetes e mecanismo de ação da insulina revisão de literatura. Fatec Botucatu [Internet]. São Paulo. 2020 [acesso em 2023 abr 26]. Disponível em <http://www.jornacitec.fatecbt.edu.br/index.php/IXJTC/IXJTC/paper/viewFile/2154/2804>
19. Silva Júnior JG, Lins JS, Monte TVS, Melo PJS, Nascimento WM, Callou MAM. RELAÇÃO DA VITAMINA D E RESISTÊNCIA À INSULINA. Ver Uningá [Internet]. 2019 Jun. 2 [Acesso 2023 Nov. 8];56(2):195-214. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/2086>
20. Rasouli N, Brodsky IG, Chatterjee R, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2022 Jan 1;107(1):230-240. doi: 10.1210/clinem/dgab649.
21. Wallace HJ, Holmes L, Ennis CN, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on insulin resistance and β -cell function in prediabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr [Internet]. 2019 Nov 1;110(5):1138-1147. doi: 10.1093/ajcn/nqz171.
22. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, et al. Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. BMJ [Internet]. 2022 May 25;377:e066222. doi: 10.1136/bmj-2021-066222.
23. Reis MC. Definição de valores de referência para os índices HOMA-IR e HOMA-BETA e sua importância clínica em amostra populacional do Distrito Federal. 2009. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade de Brasília, Brasília, 2009.
24. 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. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2014Jul;58(5):411–33. Available from: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>
25. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011;96(12):3603-8.
26. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMÁ. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. Rev Nutr [Internet].

2006Nov;19(6):741–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000600010>

27. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;96(7):1911-30.

