**Relação da suplementação e dos níveis séricos de vitamina D com o estado imunológico em indivíduos portadores de DM1**

**Relationship between supplementation and serum levels of vitamin D with the immunological status in individuals with DM1**

**Vitamina D e estado imunológico no DM1**

**Julia Fírveda Macêdo Carneiro¹**

**Vanessa Roriz Ferreira de Abreu1**

**1Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde – ECISS, curso de Nutrição**

**Praça Universitária, 1440 - Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil, 74605-010**

**juliafirveda@outlook.com**

**Resumo**

**Introdução:** Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que afeta o funcionamento das células Beta do pâncreas responsáveis por produzir insulina. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no estado imunológico de indivíduos com DM1, bem como analisar a relação entre níveis séricos de vitamina D e alterações no sistema imunológico associadas ao DM1. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, com busca de artigos dos últimos 10 anos, nas bases de dados Pubmed e LILACS utilizando os descritores Type 1 Diabetes, Vitamin D supplementation, Immune factors, Sérum vitamin D concentration e Cholecalciferol. **Resultados:** Foram analisados 15 estudos sobre a relação da vitamina D, imunidade e DM1. Com relação aos resultados de suplementação, que foram realizados em um período de 3 a 18 meses com doses de vitamina D de 0,03-5000 UI, foi-se evidenciado um efeito positivo na resposta imune das células T**.** Sobre a concentração sérica de vitamina D e a melhora na resposta imune de portadores de Diabetes Mellitus tipo 1, foi constatado que os níveis séricos de vitamina D em pessoas com DM1 são bem menores, comparado àquelas que não possuem a doença autoimune. Observou-se que indivíduos com baixo nível de concentração sérica apresentam maiores chances de desenvolver a doença. **Conclusão:** Indivíduos com baixo nível sérico de vitamina D tiveram maiores chances de desenvolver a doença autoimune. Os níveis elevados de vitamina D auxiliaram no sistema imuno supressor e foi evidenciado um efeito positivo na resposta imune das células T.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus tipo 1; Suplementação; Vitamina D; Fatores imunológicos; Níveis séricos.

**Abstract**

**Introduction:** Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is an autoimmune disease that affects the functioning of the pancreatic beta cells responsible for producing insulin. Objective: To evaluate the effects of vitamin D supplementation on the immune status of individuals with T1DM, as well as to analyze the relationship between serum vitamin D levels and changes in the immune system associated with T1DM. **Methods:** This is a systematic literature review, with a search for articles from the last 10 years, in the Pubmed and LILACS databases using the descriptors Type 1 Diabetes, Vitamin D supplementation, Immune factors, Serum vitamin D concentration and Cholecalciferol. **Results:** Fifteen studies on the relationship between vitamin D, immunity and T1DM were analyzed. Regarding the results of supplementation, which were carried out over a period of 3 to 18 months with doses of vitamin D of 0.03-5000 IU, a positive effect on the immune response of T cells was evidenced. Regarding the serum concentration of vitamin D and the improvement in the immune response of patients with type 1 Diabetes Mellitus, it was found that the serum levels of vitamin D in people with DM1 are much lower, compared to those who do not have the autoimmune disease. It was observed that individuals with low serum concentration levels have a greater chance of developing the disease. **Conclusion:** Individuals with low serum levels of vitamin D had a greater chance of developing the autoimmune disease. High levels of vitamin D helped in the immunosuppressive system and a positive effect on the immune response of T cells was evidenced.

**Key words:** Type 1 Diabetes; Supplementation; Vitamin D; Immune factors; Serum levels.

**Introdução**

O Diabete Mellitus do tipo 1(DM1) é definido como uma doença autoimune crônica, que faz com que as células Beta (β)do pâncreas, que são responsáveis por produzir a insulina sejam destruídas, o que eventualmente irá levar a dependência completa da insulina exógena (1).A DM1 é uma doença que se não for tratada ou não diagnosticada pode acarretar diversas complicações para o indivíduo, como hipoglicemia e hiperglicemia que pode aumentar o risco de complicações de saúde como nefropatia, acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquêmica, além de ter mais probabilidade de desenvolver lesões microvasculares e macro vasculares(2).

Dados recentes que foram coletados de grandes estudos sobre o assunto indicam que as taxas de incidência da doença tenham aumentado de 2 a 5 % em todo mundo. (3,4) Este dado alarmante desencadeou uma enorme preocupação no meio da área da saúde e várias pesquisas para saber a fisiopatologia da DM1 mais profundamente, o que levou a descobertas de diversas ligações com vias endócrinas e imunológicas, principalmente as relacionadas a vitamina D. (4)

A vitamina D, também conhecida como Calciferol faz parte de um grupo de secosteróides solúveis em gordura responsáveis por aumentar a absorção intestinal de cálcio, magnésio e fosfato e por muitos outros efeitos biológicos.(4,5) Para humanos, os compostos mais importantes neste grupo são a vitamina D₃ ou colecalciferol e a vitamina D₂ ou ergocalciferol que são encontradas em maior quantidade em produtos vegetais e animais, alguns exemplos mais comuns destes são: Cogumelos, ovos, óleo de peixes, fígado de boi, leite e seus derivados.(4,5,6) O colecalciferol também pode ser sintetizado na pele através da radiação ultravioleta B. Ela não é biologicamente ativa e, portanto, tem que ser transportada ao fígado onde é convertida em uma forma de armazenamento de vitamina D chamada de 25-hidroxivitamina D (25-OH vitamina D) ou calcidiol. É esta forma de vitamina D que é medida no sangue para saber se há ou não deficiência de vitamina D. Níveis baixos podem levar a um enfraquecimento ósseo, que nas crianças é chamado de raquitismo e no adulto de osteomalácia. A osteomalácia pode levar a osteoporose. Evidências recentes indicam um papel importante da vitamina D ativa na regulação imunológica. (4,5) Sobre os mecanismos da vitamina D é possível ver que incluem ação imunomoduladora que leva a regulação das citocinas, reduzindo a probabilidade de destruição de células β pancreáticas. (7)

Considerando a importância do controle e tratamento do DM1, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no estado imunológico de indivíduos com DM1, bem como analisar a relação entre níveis séricos de vitamina D e alterações no sistema imunológico associadas ao DM1.

**Métodos**

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, com busca de artigos com início a partir do mês de março de 2024 até dezembro de 2024.A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed e LILACS. Após consultar os descritores em ciências da saúde (DeCS), foram selecionados os descritores: Type 1 Diabetes, Vitamin D supplementation, immune factors, Calciferol, sérum vitamin D concentration. Assim como seus sinônimos em português: Diabetes tipo 1, suplementação de vitamina D, fatores imunológicos, Calciferol, concentração sérica de vitamina D. Para a seleção e inclusão de artigos na revisão foram utilizados os seguintes critérios: ensaios clínicos ou estudos observacionais (transversais ou coorte), estudos realizados em animais in vivo, estudos que tenham acesso livre (sem nenhum custo) nas plataformas, estudos com até 10 anos de publicação, em língua inglesa ou portuguesa.

Teve como critérios de exclusão: Meta análises, artigos de opinião, artigos de revisão, publicações técnicas sobre o tema, livros, trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado e teses de doutorado, temas/assuntos que foram excluídos. O tema da pesquisa será sobre a relação da suplementação e dos níveis séricos de vitamina D com o estado imunológico em indivíduos portadores de DM1.

TABELA 1. Avaliação dos efeitos da suplementação de vitamina D no estado imunológico e análise da concentração sérica de 25-hidroxivitamina D em indivíduos com DM1.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor/****ano / link** | **Tipo de estudo** | **Local** | **População do estudo**  | **Objetivo** | **Suplementação Vit D****(duração/dose/nomes)** | **Principais resultados****(somente imunidade)** |
|  |  |  | n | idade | sexo |  |  |  |
| **Suplementação de vitamina D no estado imunológico** |
|  Hypponen(2001)[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)06580-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2801%2906580-1/fulltext) | Coorte de nascimento | Finlândia | 10.366 | 7-24 m | F e M | Verificar se a suplementação dietética com vitamina D na infância poderia ou não reduzir o risco de diabetes tipo 1. |  5 anos(4.000–5.000 UI / Vitamina D) | Nossos resultados sugerem que o desenvolvimento de diabetes tipo 1 está associado à baixa ingestão de vitamina D. É possível se observar que as crianças que tomaram vitamina D, independentemente da dose, tiveram uma taxa menor de diabetes tipo 1 do que aquelas que não tomaram. Nas crianças que receberam suplementação regular de vitamina D, o risco foi reduzido em cerca de 80% se a criança tivesse recebido pelo menos a dose recomendada em comparação com aquelas que receberam menos. |
| Gregori(2002)<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/51/5/1367/34578/A-1-25-Dihydroxyvitamin-D3-Analog-Enhances> | Caso controle com camundongos | Europa (Itália) | 22camundongos | 8-16 semanas | F | Mostrar que a ingestão de vitamina D3 contribui para uma diminuição significativa do risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1  | 7 meses(0,03 μg/kg por via oral) | Um tratamento curto de camundongos NOD adultos com um análogo de 1,25-dihidroxivitamina D 3 inibiu a produção de IL-12, bloqueou a infiltração pancreática de células Th1, aumentou as células reguladoras CD4 + CD25 + e interrompeu a progressão do diabetes tipo 1, sugerindo sua possível aplicação no tratamento do diabetes autoimune humano. |
| Gabbay (2012)<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/1212223> | Ensaio clínico randomizado | Brasil | 40 | 7-30 anos | F e M | Avaliar o efeito da vitamina D 3 [25(OH)D 3], principal metabólito circulante da vitamina D 3, nos níveis periféricos de citocinas/quimiocinas, células T reguladoras e função residual das células β. | 18 meses/2.000 UI/ Colecalciferol | As % de células T reguladoras não foram significativamente diferentes em nenhum dos grupos no início do estudo ( P  = 0,75), mas aumentaram significativamente aos 12 meses do estudo de acompanhamento no grupo do colecalciferol ( P  = 0,04). |
| Rose(2013)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573288/> | Estudo piloto | Alemanha | 63 | 44,6 anos | F e M | Avaliar uma possível associação dos níveis plasmáticos de VD de pacientes com DM1 com seu estado imunológico. | 12 meses/ 1.000 UI/dia/ Vitamina D | Nesta pequena coorte de pacientes com DM1 os níveis de VD quase não tiveram influência no meio regulatório no sangue. Em particular, a proporção da subpopulação DC e a frequência de T regs não foram afetadas. |
| Treiber(2015)<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152166161530019X?via%3Dihub> | Ensaio clínico randomizado | Áustria | 30 | 11-16 anos  | F e M  | Avaliar os efeitos de uma suplementação de 12 meses com colecalciferol no número e função de Tregs, nas frequências de células imunes importantes no sangue periférico e na função residual das células beta em pacientes jovens com DM1 de início recente. | 12 meses/70 UI/kg de peso corporal/dia/Colecalciferol | A suplementação de colecalciferol melhorou a capacidade supressiva, mas não alterou a apoptose e a porcentagem de células T reguladoras em pacientes com DM1 de início recente |
| Dantas(2021)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10065343/> | Estudo piloto | Brasil | 9 | 27,14 ± 6,49 anos; | F e M | Investigar a segurança e eficácia de ASCs + colecalciferol diário (VIT D) por 6 meses em pacientes com DM1 de início recente. | 6meses(/2.000 UI/ Vit. D) |  A terapia com ASC (células tronco) + VIT D alogênico sem imunossupressão foi segura e pode ter um papel na preservação de células β em pacientes com DM1 de início recente.O grupo ASC alogênico e colecalciferol apresentou aumento da PC basal (p = 0,018; média: 40,41±40,79%), sem alterações na PC estimulada após refeição mista (p = 0,62), até 6 meses. A PC basal permaneceu estável nos grupos que receberam colecalciferol e tratamento padrão (p = 0,58 e p = 0,116, respectivamente). |
| Lai(2022)<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00066.2021?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org> | Ensaio clínico randomizado | China | 60 camundongos | 6 m | F e M | Testar a hipótese de que a suplementação de VD pode melhorar a função das células β pancreáticas em T1D, regulando a expressão de CatG e moderando a ativação de células T CD4+. | 3 meses/ (2.200 UI/kg por 28 dias) / Vitamina D | Relatamos que a suplementação de vitamina D (VD) regula a expressão de CatG e inibe a ativação de células T CD4+, melhorando assim a função das células β no diabetes tipo 1 (T1D).  |
| Martens(2022)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9241442/> | Coorte | Bélgica | 93 camundogos | 3-25 semanas | F | Avaliar o impacto de duas doses de suplementação dietética de vitamina D (400 e 800 UI/dia), administradas a camundongos NOD fêmeas de 3 a 25 semanas de idade, no desenvolvimento de doenças, sistema imunológico periférico e intestinal, função de barreira epitelial intestinal e taxonomia bacteriana intestinal. | 6 meses(400 e 800 UI/dia) | A suplementação de camundongos NOD com dieta de 800 UI/dia de vitamina D aumentou as porcentagens de células T CD4 + IL-10 + no baço, PLN e MLN em comparação com os valores obtidos em camundongos com dieta de 400 UI/dia de vitamina D ou NC em 25 semanas de idade. |
| Bjorklund(2022)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9339700/> | Ensaio clínico | Suécia | 14 | 30-70 anos | F e M | Avaliar a segurança e a viabilidade da injeção intranodal de 4 μg de GAD-alume e a suplementação de vitamina D por via oral em pacientes com LADA. | 5 meses2.000 U/d via oral | Os resultados preliminares mostram viabilidade e segurança, com função das células beta e controle metabólico quase estáveis ​​durante o acompanhamento (5 meses). O tratamento intralinfático com GAD-alum e vitamina D é uma opção para preservar a função das células beta em pacientes com LADA. Um ensaio em andamento em 14 pacientes com LADA mostra viabilidade e segurança. As respostas clínicas e imunológicas determinarão como proceder em ensaios futuros. |
|  **Concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D** |
| Makinen(2014)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6596932/> | Coorte de nascimento | Finlandia  | 387 | 0,3-12,2 anos | F e M | Analisamos como a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) mudou ao longo do tempo em crianças saudáveis, e a relação oportuna dessas alterações com a incidência da doença. | - O aumento das concentrações de 25(OH)D observadas desde 2003 em crianças finlandesas tem uma associação temporal tardia com a reversão da tendência crescente na incidência de DM1 após 2006. Este estudo não responde à questão se os níveis de vitamina D contribuem para a patogênese do DM1, mas os achados estão de acordo com esta hipótese. Resta saber se a incidência de outras doenças autoimunes em crianças será afetada pelo aumento observado nas concentrações circulantes de 25(OH)D. |
| Rasoul(2016)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947357/>  | Estudo caso controle | Kuwait | 216 | 4-6 anos | F e M |  Relatamos os níveis séricos de vitamina D em crianças do Kuwait com DM1 e controles saudáveis ​​para explorar sua relação com a doença. | - O status sérico deficiente de vitamina D foi significativamente alto em pacientes com DM1 do Kuwait em comparação com os controles. Os níveis séricos médios de vitamina D foram significativamente distintos entre os pacientes com DM1 de início precoce e os casos de início tardio.  |
| Norris(2017)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741144/> | Coorte | Estados unidos e Europa | 8.676 | 3-48 meses | F e M | Examinamos se a concentração de 25 (OH) D na primeira infância e durante toda a infância está associada ao desenvolvimento de AI. Nossa hipótese é que a associação entre a concentração de 25 (OH) D e IA é modificada por variantes genéticas na via do metabolismo da vitamina D. | 7 anos | Em nossa análise secundária usando apenas aqueles com múltiplos autoanticorpos para nossos casos, detectamos interações semelhantes entre rs7975232 e concentração de 25 (OH) D na infância (interação P = 0,0199), concentração de 25 (OH) D na primeira infância (interação P = 0,0055) , suficiência de vitamina D na infância (interação P = 0,0065) e suficiência de vitamina D na primeira infância (interação P = 0,0111) sobre o risco de IA. |
| Miettinen(2020)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054378/> | Estudo caso controle | Finlândia | 244 | 2 anos (1-4 anos) | F e M | Investigar o possível papel da concentração sérica de 25OHD durante a primeira infância como preditor de risco posterior de desenvolvimento de autoimunidade de ilhotas ou diabetes tipo 1 clínico, ambos de acordo com a idade em relação à primeira soroconversão e idade civil. | - Em vez de ser a causa de qualquer doença, o baixo nível de vitamina D pode ser uma consequência de problemas de saúde- Os resultados sugerem que a vitamina D pós-natal precoce pode conferir proteção contra o desenvolvimento de diabetes tipo 1- Em crianças com diabetes tipo 1 (n  = 144), a concentração sérica média de 25OHD foi menor 18 meses antes da idade da primeira soroconversão (58,0 vs 65,0 nmol/l, p  = 0,018) e na idade de 12 meses (70,1 vs 75,9 nmol/l, p  = 0,031) do que nos seus homólogos de controle. |
| Hakola(2022)[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(22)00378-8/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614%2822%2900378-8/fulltext) | Ensaio Clínico | Finlândia | 576 RN  | 6-18 meses | F e M | Determinar se a 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] sérica e os ácidos graxos séricos na infância estão associados a infecções microbianas aos 18 meses de idade. | -A concentração de vitamina 25(OH)D não foi consistentemente associada ao risco de infecções.-A concentração de vitamina 25(OH)D mostrou uma associação inversa com os níveis de IgG contra rotavírus entre crianças com soropositividade para rotavírus. |
| Bayan(2023)<https://ojs.jpma.org.pk/index.php/public_html/article/view/9888> | Estudo Transversal | Egito | 80 | 3-18 anos | F e M | Estimar os níveis de vitamina D em crianças com diabetes tipo 1 e avaliar o seu papel na patogênese e na evolução da doença. | -Aqueles com diabetes tipo 1 recém-diagnosticado estavam no grupo A, aqueles com diabetes tipo 1 estabelecido estavam no grupo B, e crianças saudáveis ​​pareadas por idade e sexo e selecionadas aleatoriamente estavam no grupo de controle C.-A hemoglobina glicada, o peptídeo C sérico em jejum e a vitamina D sérica foram significativamente diferentes entre o grupo controle e os grupos de tratamento (p<0,05). Entre os grupos de tratamento, o grupo B apresentou melhores marcadores que o grupo A (p<0,05).-Esses resultados sugerem que a deficiência sérica de vitamina D pode desempenhar um papel na patogênese e na sensibilidade à insulina em casos de diabetes tipo 1. |

**Legenda: ASC:** Células tronco; **CCL2:** Quimiocina da família CC; **DC:** Doença crônica; **DM1:** Diabetes mellitus tipo 1; **IA:** Autoimunidade das ilhotas; **IL12:** Interleucina 12; **LADA:** Diabetes autoimune latente do adulto; **NC:** Ração normal; **NOD:** Diabético não obeso; **25OH(D):** 25-hidroxivitamina D; **PBMC:** Célula mononuclear do sangue periférico; **PC basal:** Metabolismo basal; **RN:** recém-nascidos; **TCD4+:** Células efetoras do sistema imunológico; **T1D:** Diabetes tipo 1; **Treg:** Linfócitos T; **VD:** Vitamina D.

Resultados

Figura 1: Fluxograma da seleção sistemática dos artigos.



 Foram analisados cerca de 170 artigos, dentre estes 20 foram excluídos por serem duplicados ,90 foram excluídos por abordarem outras doenças ligadas a vitamina D (doenças cardíacas, doenças cerebrais), 10 foram excluídos por serem pesquisas de análises ou serem parte de livros e 5 foram excluídos por não serem gratuitas. Foram analisados 15 artigos, de acordo com a figura 1. Foram realizadas cerca de 47 buscas manuais, resultando em 15 artigos. Nesta pesquisa, dentre os 15 estudos sobre a relação da vitamina D, imunidade e Diabetes Mellitus do tipo 1. Dentre estes, 9 analisaram a suplementação de vitamina D e a melhora no sistema imune e 6 avaliaram a relação entre concentração sérica de vitamina D e melhora na resposta imune entre indivíduos portadores de Diabetes Mellitus tipo 1.

Com relação aos resultados de suplementação, descritos na Tabela 1, foi evidenciado um efeito positivo na resposta imune das células T, em estudos realizados no Brasil,(1,6) Finlândia,(5) Itália (7), Bélgica (8) e Suécia (9). A minoria dos estudos apresentou que a suplementação de vitamina D não teve efeitos significativos na resposta imune, realizados na Áustria (2), Alemanha (3) e China (4).

Esses estudos com suplementação de vitamina D utilizaram para pesquisa seres humanos, sendo 40 indivíduos tendo entre 7-30 anos (1), 30 tendo 11-16 anos (2), 63 tendo 44,6 anos (3),10366 tendo 7-24 meses (5), 9 tendo 27,14-64,9 anos (6), e 14 tendo 30-70 anos (9). Dentre estes nove estudos, apenas três utilizaram camundongos fêmeas e machos, sendo 60, 22 e 93 a quantidade respectivamente de cada animal utilizado (4,7,8).

Os estudos tiveram uma duração e dose de respectivamente 18 meses/2.000 UI (1), 12 meses/70 UI (2), 12 meses/ 1.000 UI (3), 3 meses/2.200 UI (4), 5 anos/4.000-5.000 UI (5), 6 meses/ 2.000 UI (6), 7 meses/ 0,03 μg (7), 6 meses/400 e 800 UI (8), 5 meses/ 2.000 UI (9). Foi possível analisar que os aspectos que tiveram uma melhora foram aumento nas células T reguladoras (1,8), inibição de IL-12 junto com aumento das células reguladoras CD4 + CD25 + (7), regulação da expressão de CatG, inibição da ativação de células T CD4+ e melhora da função das células β (4).

Sobre a concentração sérica de vitamina D e a melhora na resposta imune de portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 (seis artigos), foram realizados em Kuwait, Finlândia e Egito (11,13,14), relatando que os níveis séricos de vitamina D em pessoas com DM1 são bem menores, comparado àquelas que não possuem a doença autoimune. Outros estudos, que foram realizados nos Estados Unidos, Europa e Finlândia (10,12,15) mostraram resultados de indivíduos com baixo nível de concentração sérica apresentando maiores chances de desenvolver a doença. Contudo, dois estudos constataram que o nível de vitamina D não influenciou na imunidade dos indivíduos portadores de DM1 (13,15).

Todos os seis estudos sobre concentrações séricas, tiveram como participação da pesquisa somente seres humanos, com a amostra variando de 80 a 8.676 participantes. Foi possível analisar que indivíduos com baixo nível sérico de vitamina D tem maiores chances de desenvolver a doença autoimune, e que os níveis elevados de vitamina D ajudam no sistema imuno supressor dos indivíduos.

Discussão

Nos presentes estudos, foram constatados que as formas mais importantes de vitamina D são o Colecalciferol (vitamina D3) e o Ergocalciferol (vitamina D2) e que um status subótimo de vit D pode gerar um comprometimento do funcionamento do sistema imunológico. **(5)** A vitamina D tem um amplo espectro de atividade, incluindo homeostase óssea e de cálcio, aumento de células T, função cardiovascular e proliferação de células musculares e da pele. Ela é derivada de um número limitado de alimentos, como peixes e frutos do mar, óleos de fígado, ovos, leites e derivados fortificados etc. A sua fonte primária vem da conversão da pele de 7-desidrocolesterol induzida pela exposição à radiação solar ultravioleta B. A baixa exposição à luz solar durante o inverno pode levar à insuficiência de vitamina D.  Porém a força do Ergocalciferol é inferior a um terço da do Colecalciferol e mais de 95% da 25(OH)D mensurável no soro é geralmente 25(OH)D 3**(1).**

Foram- se descobertos mecanismos de ação da suplementação de Colecalciferol, indicando aumento na porcentagem de células T reguladoras, especificamente nas células TCD4 produtoras de IL-10. Observou-se que o aumento dos níveis séricos das células T reguladoras pelo tratamento com Colecalciferol em pacientes com DM1 de início recente pode contribuir para retardar a destruição autoimune das células β. **(1,8)** Apontou-se que a suplementação de 1,25D altera o perfil das doenças crônicas derivadas da medula óssea e causa uma diminuição na expressão de citocinas e quimiocinas nas ilhotas, um menor grau de insulina e, menor incidência de DM1. Em suma, a forma bioativa de VD, 1,25D, parece desempenhar um papel importante na diferenciação de DCs e na ativação de células T in vitro e em modelos animais para DM1.Contudo, não se foi capaz de identificar uma associação clara entre os níveis plasmáticos de VD e a frequência de subtipos de doenças crônicas e células T de pacientes com DM1. No entanto, os resultados preliminares sugeriram que, até certo ponto, a VD pode reduzir a resposta imune T helper tipo 2 (Th2). Contudo, em um presente estudo controlado por placebo uma suplementação de colecalciferol de 12 meses em pacientes com DM1 de início recente melhorou a capacidade supressiva de Tregs, mas não alterou a porcentagem de Tregs CD4 + CD25 hi Foxp3 + CD127 dim circulantes. **(1,8,3,2)**

 Um estudo também apontou que a suplementação de altas doses da vitamina D e a proteção contra DM1 causa alterações significantes na comunidade microbiana **(8)**, inclusive pode interferir na microbiota intestinal, que também tem sido associada aos estágios iniciais do processo da doença do diabetes tipo 1, destacando a complexidade da possível associação entre vitamina D e diabetes tipo 1.**(8,7)**

O Colecalciferol pode ser um adjuvante interessante em combinação com drogas imunossupressoras em estudos deprevenção do DM1, como VIT D mais terapia com insulina, combinação de infusão periférica de ASC + suplementação de vitamina D e o tratamento intralinfático com GAD-alum paralelo + suplementação oral de vitamina D são extremamente seguras e estão relacionadas ao lento declínio da função residual das células β, impedindo assim a apoptose nas células de indivíduos com DM. **(1,4,6,9)**

Pesquisas feitas sobre as concentrações séricas observaram a relação do desenvolvimento do DM1 com os níveis séricos de 25(OH) D, além de ressaltar que a importância da vitamina D no sistema imunológico é demonstrada pela presença de VDRs na maioria das células do sistema imunológico. E as células imunológicas também expressam enzimas ativadoras da vitamina D que convertem localmente a vitamina D inativa em sua forma ativa. O colecalciferol pode interferir na microbiota intestinal, que também tem sido associada aos estágios iniciais do processo da doença do diabetes tipo 1, destacando a complexidade da possível associação entre vitamina D e diabetes tipo 1.  Em um desses estudos prospectivos descobriu-se que A 1,25(OH) 2 D 3 tem ações pró e anti-inflamatórias, que podem ser particularmente importantes para doenças autoimunes. Concentrações plasmáticas mais altas de 25(OH)D estão associadas a um risco reduzido de IA, além da 1,25(OH) 2 D 3 autorregular a expressão do gene VDR em células alvo, indicando um mecanismo aceitável pelo qual 1,25(OH) D é imunomodulador. **(10)**É importante compreender que pacientes com DM1 sofrem com o impacto de baixos níveis de vitamina D devido ao seu possível efeito no mecanismo de destruição autoimune das células β. É possível analisar que a determinação do status de vitamina D, principalmente em casos recém-diagnosticados de DM1, pode ser benéfica para a prevenção ou atraso da dependência de insulina, que pode ser alcançada pela suplementação com vitamina D ou seus análogos.**(11)**Descobertas recentes não obtiveram uma resposta concreta de que os baixos níveis de vitamina D são um dos fortes fatores de risco para o sistema imunológico e desenvolvimento de DM1. Resultados sugerem que indivíduos que carreguem certos genótipos do gene VDR tem maior risco de desenvolverem doenças autoimunes se tiverem deficiência de vitamina D.**(10,11,12)**

Em um estudo foi constatado que a concentração sérica de 25 (OH)D em pacientes com DM1 não está associada a riscos de infecções microbianas e que quanto maior a concentração de 25 (OH)D menor o número de infecções por CVB. O conhecimento sobre o papel da vitamina D na resposta de anticorpos à infecção ou vacinação em pacientes com DM1 é limitado, mas a evidência atual, baseada principalmente em estudos com vacinações contra a gripe, não implica um aumento da resposta de anticorpos pelo aumento da vitamina D. No entanto, os efeitos da vitamina D no curso da infecção podem ser específicos do patógeno e depender da genética relacionada à vitamina D. **(15)**

 **Considerações finais**

Foi possível observar que os aspectos imunológicos que tiveram uma melhora com a suplementação de vitamina D foram aumento nas células T reguladoras, inibição de IL-12 junto com aumento das células reguladoras CD4 + CD25 +, regulação da expressão de CatG, inibição da ativação de células T CD4+ e melhora da função das células β .

Sobre as pesquisas que abordaram a concentração sérica de vitamina D, os níveis séricos de vitamina D em pessoas com DM1 foram menores, comparado àquelas que não possuem a doença autoimune. Outros estudos mostraram resultados de indivíduos com baixo nível de concentração sérica apresentando maiores chances de desenvolver a doença. Constatou-se que os níveis elevados de vitamina D podem auxiliar no sistema imuno supressor dos indivíduos.

É importante que realizem mais estudos que analisem diferentes tópicos dentro deste tema como por exemplo, a alimentação de cada indivíduo, o estilo de vida, o tempo de diagnóstico da doença, os diferentes valores de dosagem e níveis séricos de vitamina D, além de realizar estudos que acompanhem os portadores da doença por um período mais extenso. Portanto, é notória a importância do nutricionista nesses casos, pois o profissional pode agregar no auxílio do aumento da vitamina D em pacientes com DM1, através da realização de planos alimentares adequados e prescrições suplementares para que os níveis séricos de colecalciferol ampliem de tal forma que a imunidade dos indivíduos melhore gradativamente, resultando em uma melhor qualidade de vida.

Referências

1. *Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β-cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012 Jul 1;166(7):601-7. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.164. PMID: 22751874.*
2. *Gerlies Treiber, Barbara Prietl, Elke Fröhlich-Reiterer, Evelyne Lechner, Anja Ribitsch, Maria Fritsch, Birgit Rami-Merhar, Claudia Steigleder-Schweiger, Winfried Graninger, Martin Borkenstein, Thomas R. Pieber, Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus A randomized clinical trial, Clinical Immunology, Volume 161, Issue 2, 2015, Pages 217-224*
3. *Rose K, Penna-Martinez M, Klahold E, Kärger D, Shoghi F, Kahles H, Bayer M, Hintermann E, Pfeilschifter JM, Badenhoop K, Ramos-Lopez E, Christen U. Influence of the vitamin D plasma level and vitamin D-related genetic polymorphisms on the immune status of patients with type 1 diabetes: a pilot study. Clin Exp Immunol. 2013 Feb;171(2):171-85. doi: 10.1111/cei.12013. PMID: 23286944; PMCID: PMC3573288.*
4. *Lai X, Liu X, Cai X, Zou F. Vitamin D supplementation induces CatG-mediated CD4+ T cell inactivation and restores pancreatic β-cell function in mice with type 1 diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2022 Jan 1;322(1):E74-E84. doi: 10.1152/ajpendo.00066.2021. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779254.*

1. *Hyppönen, Elina.Ingestão de vitamina D e risco de diabetes tipo 1: um estudo de coorte de nascimento, The Lancet, Volume 358, Edição 9292, 1500 – 1503.*
2. *Dantas JR, Araújo DB, Silva KR, Souto DL, de Fátima Carvalho Pereira M, Luiz RR, Dos Santos Mantuano M, Claudio-da-Silva C, Gabbay MAL, Dib SA, Couri CEB, Maiolino A, Rebelatto CLK, Daga DR, Senegaglia AC, Brofman PRS, Baptista LS, de Oliveira JEP, Zajdenverg L, Rodacki M. Adipose tissue-derived stromal/stem cells + cholecalciferol: a pilot study in recent-onset type 1 diabetes patients. Arch Endocrinol Metab. 2021 Nov 3;65(3):342-351. doi: 10.20945/2359-3997000000368. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33939911; PMCID: PMC10065343.*
3. *Miettinen ME, Niinistö S, Erlund I, Cuthbertson D, Nucci AM, Honkanen J, Vaarala O, Hyöty H, Krischer JP, Knip M, Virtanen SM; TRIGR Investigators. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in childhood and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TRIGR nested case-control ancillary study. Diabetologia. 2020 Apr;63(4):780-787. doi: 10.1007/s00125-019-05077-4. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912198; PMCID: PMC7054378.*

1. *Martens PJ, Centelles-Lodeiro J, Ellis D, Cook DP, Sassi G, Verlinden L, Verstuyf A, Raes J, Mathieu C, Gysemans C. High Serum Vitamin D Concentrations, Induced via Diet, Trigger Immune and Intestinal Microbiota Alterations Leading to Type 1 Diabetes Protection in NOD Mice. Front Immunol. 2022 Jun 9;13:902678. doi: 10.3389/fimmu.2022.902678. PMID: 35784365; PMCID: PMC9241442.*

1. *Björklund A, Hals IK, Grill V, Ludvigsson J. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Background, Safety and Feasibility of an Ongoing Pilot Study With Intra-Lymphatic Injections of GAD-Alum and Oral Vitamin D. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 18;13:926021. doi: 10.3389/fendo.2022.926021. PMID: 35923626; PMCID: PMC9339700.*
2. *Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, Erlund I, Uusitalo U, Yang J, Lernmark Å, Simell O, Toppari J, Rewers M, Ziegler AG, She JX, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Rich SS, Sundvall J, Akolkar B, Krischer J, Virtanen SM, Hagopian W; TEDDY Study Group. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Islet Autoimmunity. Diabetes. 2018 Jan;67(1):146-154. doi: 10.2337/db17-0802. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29061729; PMCID: PMC5741144.*

1. *Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari H, Dhaunsi GS, Haider MZ. Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. BMC Pediatr. 2016 Jul 16; 16:95. doi: 10.1186/s12887-016-0629-3. PMID: 27422640; PMCID: PMC4947357.*

1. *Miettinen ME, Niinistö S, Erlund I, Cuthbertson D, Nucci AM, Honkanen J, Vaarala O, Hyöty H, Krischer JP, Knip M, Virtanen SM; TRIGR Investigators. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in childhood and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TRIGR nested case-control ancillary study. Diabetologia. 2020 Apr;63(4):780-787. doi: 10.1007/s00125-019-05077-4. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912198; PMCID: PMC7054378.*

1. *Mäkinen M, Simell V, Mykkänen J, Ilonen J, Veijola R, Hyöty H, Knip M, Simell O, Toppari J, Hermann R. An increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations preceded a plateau in type 1 diabetes incidence in Finnish children. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):E2353-6. doi: 10.1210/jc.2014-1455. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25062454; PMCID: PMC6596932.*

1. *Asmaa Saeed Bayan, Nahla Abd El-Aziz Nosair, Abeer Mohamed Salamah. Avaliação do nível sérico de vitamina D em crianças com diabetes mellitus tipo 1: um estudo transversal. J Pak Med Assoc [Internet]. 25 de maio de 2023 [citado em 29 de outubro de 2024];73(4):S317-S321*
2. *Hakola, Leena. 25-Hidroxivitamina D sérica e ácidos graxos em relação ao risco de infecções microbianas em crianças: O estudo TRIGR Divia Nutrição Clínica, Volume 41, Edição 12, 2729 – 2739*
3. *Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(3):481–497.*
4. *Busta A, Alfonso B, Poretsky L. Role of Vitamin D in the Pathogenesis and Therapy of Type 1 Diabetes Mellitus, Type 1 Diabetes - Complications, Pathogenesis, and Alternative Treatments. InTech; 2011. Chapter 19; pp. 403–422.*
5. *Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA, Dib SA, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(1):1–8.*
6. *Hayes C.E., Nashold F.E., Spach K.M., Pedersen L.B. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. Cell. Mol. Boil. 2003; 49:277–300.*
7. *Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. Hormones (Athens) 2014;13(2):163–181.*