

Fernanda Passos A. Oliveira*
Letícia Silveira Freitas*
Gabriela Gontijo Vieira*
Marina Franklin Ribeiro*
Alexandra Rodrigues Freitas*
Cristiane Rodrigues Correa**

RESUMO

A vitamina D, obtida por forma endógena ou exógena, possui funções importantes no metabolismo da glicose. Sua deficiência está relacionada à resistência insulínica uma vez que essa vitamina atua diretamente nas células β – pancreáticas, facilitando a secreção de insulina. Nesta revisão, realizou-se um levantamento bibliográfico, mediante consulta nos bancos de dados PubMed, SciELO e BVS, objetivando comprovar a relação existente entre a deficiência de vitamina D e a resistência à insulina.

Palavras-chave: Resistência à insulina. Deficiência de vitaminas. Vitamina D. Insulina. Doenças metabólicas. Diabetes mellitus tipo 2.

1 INTRODUÇÃO

A expressão resistência insulínica pode ser definida como falta de resposta apropriada à insulina endógena. Por outro lado, clinicamente, é a incapacidade de uma quantidade conhecida de insulina, exógena ou endógena, de elevar a captação e a utilização de um substrato em um indivíduo, seja este substrato glicose, aminoácido ou lipídio, da maneira como ocorre na população sadia de mesmo sexo, etiologia e idade. Recentemente, foi proposta uma nova associação entre a resistência à insulina e a deficiência de vitamina D (BINKLEY, 2006; SUNG et al., 2012).

A vitamina D é um hormônio fundamental para a manutenção da saúde do esqueleto humano e para o desempenho muscular. Quando produzida em animais, a vitamina D é chamada colecalciferol (vitamina D3) e, se é de origem vegetal, é denominada ergocalciferol (vitamina D2). Para que a vitamina D3 se torne ativa, é necessário que ela seja metabolizada no fígado e nos rins, de modo que esses órgãos precisam estar em pleno funcionamento para que a vitamina D possa exercer adequadamente suas funções. Quando não utilizada, ela fica armazenada no tecido adiposo (BINKLEY, 2006; SUNG et al., 2012). A principal ação da vitamina D é estimular a absorção de cálcio e fósforo (matérias primas para a formação dos ossos) no intestino delgado e, ao mesmo tempo, ela diminui a excreção desses minerais pelos rins e aumenta a

mineralização óssea (BINKLEY, 2006; SUNG et al., 2012; BARCHETTA et al., 2013).

Evidências recentes sugerem que a vitamina D melhora a sensibilidade à insulina e/ou a secreção dela, protegendo o indivíduo de desordens como o diabetes mellitus e a síndrome metabólica, doenças que possuem alta prevalência na população mundial. Por isso, este estudo coloca especial ênfase nas evidências epidemiológicas e possíveis mecanismos desses efeitos. Avalia-se também as estratégias terapêuticas que envolvem a vitamina D para o tratamento da resistência à insulina, objetivando a diminuição da incidência de doenças decorrentes desse distúrbio (BINKLEY, 2006; SUNG et al., 2012).

A revisão da literatura científica foi realizada por meio das bases de dados PubMed, SciELO e BVS, selecionando estudos que abordassem a associação entre resistência insulínica e deficiência de vitamina D. A busca dos artigos foi realizada por meio das palavras chaves “vitamin D”, “insulin resistance”, “vitamin D AND insulin resistance”, “vitamina D e diabetes”, “deficiência de vitaminas”, “doenças metabólicas” “diabetes mellitus tipo 2”. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base nos seus títulos e resumos, analisando-se os textos completos daqueles relacionados ao assunto. Um total de 32 publicações foi recuperado nesta busca, sendo artigos publicados nos últimos 10 anos, excluindo-se as repetições e se

* Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG

** Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Departamento de Bioquímica, Belo Horizonte/MG

selecionando, para a exposição, aquelas consideradas mais relevantes pelos autores desta revisão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A vitamina D é obtida a partir da exposição à luz solar, dieta e suplementos dietéticos. Quando a pele é exposta à radiação solar ultravioleta B, o 7-deidrocolesterol é convertido em pré-vitamina D3, que é rapidamente convertida em vitamina D3 (colecalfiferol). A vitamina D obtida a partir da pele e dieta é transportada no sangue para o fígado por meio da proteína de ligação da vitamina D, conhecida, em inglês, como Vitamin D binding protein (DBP), uma proteína de ligação específica para a vitamina D e os seus metabólitos no soro.

No fígado, a vitamina D é metabolizada por uma enzima da família do citocromo P450, denominada 25-hidroxilase, transformando-se em 25-hidroxivitamina D, que é o principal metabólito utilizado para determinar a concentração de vitamina D no organismo do paciente em exames laboratoriais. A produção de 25-hidroxivitamina D é regulada pelo cálcio, pelos níveis de fósforo, pelo hormônio das paratireóides no plasma e pelo fator de crescimento de fibroblastos 23 (BINKLEY, 2006; N. BINKLEY, 2010).

A deficiência de vitamina D tem sido associada a problemas de saúde, incluindo vários tipos de câncer e doenças autoimunes e metabólicas, como os diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 (LIU et al., 2009; N. BINKLEY, 2010). A associação da deficiência de vitamina D a distúrbios cardiometabólicos, doenças cardiovasculares, diabetes e síndrome metabólica foi revista recentemente em uma meta-análise realizada por Chih-Chien e colaboradores (2012) de estudos publicados de forma independente. Os resultados mostraram uma redução significativa no risco de desenvolver diabetes, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica associada em pacientes que apresentavam elevada concentração de 25-hidroxivitamina D no plasma.

3 DISCUSSÃO

A vitamina D é conhecida por desempenhar um papel importante no organismo, por sua deficiência ser um fator de risco no desenvolvimento de resistência à insulina, por se relacionar à patogênese do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e, ainda, por afetar a sensibilidade à insulina ou a função das células β pancreáticas (produtoras de insulina) (HOLICK, 2007). Vários estudos indicam uma relação entre os níveis de vitamina D e o risco de um indivíduo desenvolver diabetes ou intolerância à glicose. Além

disso, seu principal metabólito, a 25-hidroxivitamina D, tem grande relevância na manutenção da homeostase da glicose por meio de mecanismos distintos (LIU et al., 2009).

Num estudo caso-controle prospectivo realizado por Daga e colaboradores (2012) em um hospital terciário no norte da Índia, foram estudados 72 pacientes com diabetes de início na juventude (idade menor que 25 anos), e um grupo controle constituído de 41 pacientes saudáveis. O foco principal desse estudo foi avaliar o status da vitamina D em pacientes diabéticos recém-diagnosticados, com doença de início na juventude. A deficiência de vitamina D (DVD) foi encontrada em 94,4% das pessoas com diabetes, sendo que 60% dos pacientes foram classificados com DVD grave. A deficiência de vitamina D foi observada também em 58,5% do grupo controle, pessoas saudáveis, e 39% delas tinham 25-hidroxivitamina D no intervalo de 5-10 ng/mL, indicando DVD moderado. A DVD foi mais prevalente em meninas (65%) em comparação com os meninos (52,4%) nos controles saudáveis, e essa diferença de gênero não foi observada no grupo de indivíduos portadores de diabetes.

O elevado percentual de DVD nessas pessoas é explicado pela diminuição de exposição ao sol atribuída à baixa incidência de radiação solar, aos meses de inverno e à diminuição de atividades ao ar livre nesses locais. Soma-se a isso, a diminuição da consciência sobre a suplementação com vitamina D nessa população, observada no fato de que a suplementação de alimentos com vitamina D não é rotina no país (DAGA et al., 2012).

A DVD é considerada uma epidemia sendo evidenciada em todas as faixas etárias. A alta prevalência de DVD foi vista em crianças normais e saudáveis em diferentes idades. Em estudo realizado com 320 meninas de 13 anos, utilizando um valor de corte de vitamina D no soro de menos de 20 ng/mL, foi demonstrado que 63,8% das pessoas apresentaram DVD. Baixos níveis de 25-hidroxivitamina D foram associados com altas taxas de glicemia e à resistência à insulina (DAGA et al., 2012; JANG et al., 2013).

Os efeitos da vitamina D sobre a resistência à insulina podem ser explicados pelo polimorfismo de genes e pela função imunorreguladora da vitamina D na inflamação. Além disso, propõe-se que a regulação do cálcio no soro, por meio do paratormônio, e da 25-hidroxivitamina D, no seguimento de alterações de cálcio dietético e obesidade, tem a função de mediar os efeitos da vitamina D sobre a resistência à insulina.

Há evidências de que a vitamina D possa estimular diretamente a secreção de insulina pancreática, exercendo seus efeitos por meio de

receptores nucleares de vitamina D (LIU et al., 2009; BARCHETTA et al., 2013). Os efeitos estimulantes da vitamina D sobre a secreção de insulina só podem se manifestar quando os níveis de cálcio são adequados, pois a secreção de insulina é um processo dependente de cálcio e, portanto, alterações no fluxo de cálcio podem ter efeitos adversos sobre a função secretora de células β pancreáticas (PITTAS et al., 2007; DAGA et al., 2012).

A vitamina D pode desempenhar a função nas células β por meio de efeitos diretos e indiretos. O efeito direto reside no fato de a vitamina D estimular diretamente a expressão de receptores de insulina e, assim, melhorar a capacidade de resposta desse hormônio para o transporte de glicose (LIU et al., 2009; BARCHETTA et al., 2013). O efeito indireto ocorre por meio de seu papel importante é bem reconhecido na regulação do cálcio extracelular e fluxo de cálcio através das células β . A vitamina D pode exercer um efeito benéfico sobre as células β pancreáticas, ao aprimorar a função celular, diminuir a resistência à insulina, e promover uma ação anti-inflamatória sistêmica (JANG et al., 2013).

Existem vários mecanismos plausíveis pelos quais o status da vitamina D pode afetar a sensibilidade à insulina. Em primeiro lugar, concentrações reduzidas de vitamina D resultam em elevadas concentrações de paratormônio. O paratormônio, por sua vez, afeta a sensibilidade à insulina por meio da regulação das concentrações intracelulares de cálcio livres nas células alvo. Estudos têm mostrado que o aumento das concentrações de paratormônio foi associado à diminuição da tolerância à glicose e com a diminuição da sensibilidade à insulina (LIU et al., 2009; PHAM et al., 2015).

Em segundo lugar, a vitamina D pode desempenhar um papel na ação da insulina, estimulando a expressão do receptor da insulina e, assim, melhorando a capacidade de resposta da insulina para o transporte de glicose. Finalmente, a vitamina D possui um efeito modulador no sistema imunitário. A DVD pode induzir uma resposta inflamatória mais elevada, a qual está associada com a resistência à insulina (LIU et al., 2009; PHAM et al., 2015).

A vitamina D e o paratormônio também têm sido associados a uma variedade de funções, interferindo no crescimento celular, diferenciação e apoptose. Ambos têm sido relacionados ao aumento dos níveis de cálcio intracelular e outras vias de sinalização rápida em uma variedade de tecidos, incluindo os adipócitos e células musculares. A vitamina D pode reduzir a adiposidade, melhorando, assim, a sensibilidade à insulina, indiretamente, por meio do aumento da massa muscular e elevação da biodisponibilidade da

vitamina D, devido à redução do seu armazenamento no tecido adiposo. Em contrapartida, a obesidade aumenta a fixação da vitamina D no tecido adiposo, pelo fato da vitamina D apresentar característica lipossolúvel, o que acarreta na redução de seus níveis séricos (LIU et al., 2009; BARCHETTA et al., 2013).

A relação entre a DVD e DM2 foi demonstrada por alguns estudos que relatam que a vitamina D pode desempenhar um papel funcional na tolerância a glicose por meio de seus efeitos sobre a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina (PARKER et al., 2010; LAWAY, 2013; PHAM et al., 2015). Em comparação com grupos controles saudáveis, pacientes com DM2 têm significativamente menor concentração de 25(OH)D circulante (DAGA et al., 2012).

O DM2 e a DVD têm fatores de risco em comum, tais como obesidade, envelhecimento e baixa taxa de atividade física (ADAMS; HEWISON, 2010). Além disso, existem associações de DVD com doenças como osteoporose, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (THACHER; CLARKE, 2011; BARCHETTA et al., 2013).

Estudos demonstraram que o aumento da ingestão de vitamina D melhora a sensibilidade à insulina. Em um estudo realizado com 5677 indivíduos com intolerância à glicose, mostrou-se que a suplementação com vitamina D aumentou a sensibilidade à insulina em 54% (HOLICK, 2007).

Em um estudo de acompanhamento por 20 anos com 4.843 pacientes com DM2, foi demonstrado que uma maior ingestão de vitamina D associada com o cálcio possui um potencial benéfico para a diminuição da prevalência do DM2 (PITTAS et al., 2007), e, ainda, outro estudo com 126 pessoas encontrou uma relação direta entre a sensibilidade à insulina e a concentração de 25(OH)D, e que a DVD tem um efeito negativo sobre a função das células β pancreáticas, aumentando, assim, o risco de resistência à insulina e de síndrome metabólica (CHIU et al., 2004). Os efeitos da suplementação com vitamina D sobre a resistência à insulina foram significativos quando a concentração de vitamina D foi de 40-60 ng/mL (100-150 nmol/L), e, em concentrações de vitamina D superiores ou inferiores, a suplementação não interferiu significativamente na resistência à insulina (VON HURST et al., 2010).

A existência de receptores de vitamina D nas células β pancreáticas e no músculo esquelético modulam a ação e os efeitos dessa substância nesses órgãos. Além desse mecanismo fisiológico há também um mecanismo genético de regulação. Descobertas recentes apontam a existência do elemento de resposta da vitamina D no gene da insulina. A presença do

elemento de resposta à vitamina D no gene da insulina aumenta a transcrição desse hormônio, causando redução dos aumentos glicêmicos. Essa descoberta tem direcionado a um novo alvo para o tratamento do diabetes (VON HURST et al., 2010; HOSEINI et al., 2013).

Efeitos da vitamina D, tais como as suas propriedades anti-inflamatórias, têm influência sobre o diabetes, e também no metabolismo do cálcio, do fósforo e na regulação do gene do receptor de insulina. A vitamina D ainda regula o receptor nuclear PPAR (receptor ativado proliferativo de peroxissoma), que tem um papel importante na sensibilidade à insulina. Além disso, atenua a expressão de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na resistência à insulina, tais como as interleucinas IL-1 e IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), reduzindo também a atividade do fator nuclear kappa B (NF- κ B), um complexo proteico que desempenha funções como fator de transcrição (HOLICK, 2007; PARKER et al., 2010; SUNG et al., 2012).

Na literatura existem evidências que a suplementação com a vitamina D está associada com a melhora da função de células β pancreáticas em adultos com alto risco de DM2 (MITRI et al., 2011). Von Hurst e colaboradores (2010) mostram, ainda, que a suplementação com vitamina D melhorou significativamente a sensibilidade à insulina, encontrando uma relação inversa entre as concentrações de vitamina D e as concentrações

séricas de glicose, enquanto a sensibilidade à insulina apresentou uma relação direta.

4 CONCLUSÃO

A vitamina D não é apenas um regulador do metabolismo ósseo e mineral, mas também um potente imunomodulador ligado a muitas doenças humanas, incluindo distúrbios na homeostase da glicose. Um bom exemplo já demonstrado é a relação entre a deficiência de vitamina D e os distúrbios na secreção de insulina em seres humanos. Evidências sugerem que o papel da vitamina D na patogênese da resistência à insulina seja relacionado ao efeito regulatório na transcrição de múltiplos genes envolvidos em várias vias metabólicas, incluindo o receptor de insulina. Desse modo, isso corrobora com o fato de que a vitamina D regular a função das células β pancreáticas, por exemplo por influenciar a secreção de insulina, inibir a apoptose, ou mesmo, por aumentar o potencial proliferativo das células.

Apesar da deficiência de vitamina D ser frequentemente negligenciada na prática clínica, sua dosagem laboratorial é fácil de ser realizada e o tratamento dessa deficiência é bem tolerado e acessível economicamente. Assim, torna-se extremamente relevante a realização de estudos para avaliar os efeitos da suplementação da vitamina D para o tratamento da resistência à insulina e até mesmo para prevenção e tratamento do diabetes.

Vitamin D associated with insulin resistance

ABSTRACT

Vitamin D, obtained by endogenous or exogenous form, has important functions in the metabolism of glucose. Its deficiency is associated with insulin resistance, since this vitamin acts directly on pancreatic β cells – facilitating insulin secretion. This review was made based on a bibliographical survey, by consulting PubMed, SciELO and VHL database, in order to prove the relationship between hypovitaminosis D and insulin resistance.

Keywords: Insulin resistance. Hypovitaminosis. Vitamin D. Insulin. Metabolic diseases. Type 2 diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J. S.; HEWISON, M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 95, n. 2, p. 471-8, Feb 2010.

BARCETTA, I. et al. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PLoS One* [S.I.], v. 8, n. 7, p. e68689, 2013.

BINKLEY, N. Vitamin D: clinical measurement and use. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [S.I.], v. 6, n. 4, p. 338-40, Oct-Dec 2006.

CHIU, K.C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction^{1,2,3}. *Am J Clin Nutr*, v. 79, n. 5, p. 820-825, Maio, 2004.

DAGA, R. A. et al. High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [S.I.], v. 56, n. 7, p. 423-8, Oct 2012.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [S.I.], v. 357, n. 3, p. 266-81, Jul 19 2007.

- HOSEINI, S. A. et al. The effects of oral vitamin D on insulin resistance in pre-diabetic patients. *J Res Med Sci*[S.I.], v. 18, n. 1, p. 47-51, Jan 2013.
- JANG, H. B. et al. Association between serum vitamin d and metabolic risk factors in korean schoolgirls. *Osong Public Health Res Perspect*[S.I.], v. 4, n. 4, p. 179-86, Aug 2013.
- LAWAY, B. A. Vitamin D deficiency and youth-onset diabetes in North India. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [S.I.], v. 57, n. 2, p. 159-60, Mar 2013.
- LIU, E. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*[S.I.], v. 139, n. 2, p. 329-34, Feb 2009.
- MITRI, J. et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*[S.I.], v. 94, n. 2, p. 486-94, Aug 2011.
- N. BINKLEY, G. L. 25-Hydroxyvitamin D Assays and Their Clinical Utility. 2. ed.: Humana Press, 2010. (Vitamin D Physiology, Molecular Biologia, and Clinical Applications).
- PARKER, J. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* [S.I.], v. 65, n. 3, p. 225-36, Mar 2010.
- PHAM, T. M. et al. The Relationship of Serum 25-Hydroxyvitamin D and Insulin Resistance among Nondiabetic Canadians: A Longitudinal Analysis of Participants of a Preventive Health Program. *PLoS One* [S.I.], v. 10, n. 10, p. e0141081, 2015.
- PITTAS, A. G. et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*[S.I.], v. 92, n. 6, p. 2017-29, Jun 2007.
- PITTAS, A.G. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.*;29(3):650-6, Mar, 2006.
- SUNG, C. C. et al. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*[S.I.], v. 2012, p. 634195, 2012.
- THACHER, T. D.; CLARKE, B. L. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* [S.I.], v. 86, n. 1, p. 50-60, Jan 2011.
- VON HURST, P. R. et al. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*[S.I.], v. 103, n. 4, p. 549-55, Feb 2010.

Enviado em 5/1/2015

Aprovado em 29/3/2016