



DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RESISTÊNCIA À INSULINA

Vitamin D deficiency and insulin resistance

Luiza Martins Longaretti¹
Paula Rohr²

Abstract: The type 2 diabetes mellitus (DM2) is a disease characterized by high levels of glycemia, implying an insulin resistance, which is defined as the body's inability to lower circulating glucose levels. Some literature has proposed that low levels of micronutrients are related, especially vitamin D, is related to several diseases, such as those of the immune, endocrine, circulatory and nervous system. In this setting, low serum vitamin D levels are often observed to a large extent in patients with insulin resistance, glucose intolerance, and obesity. Thus, the objective of this article was to perform a literature review on the relationship between insulin resistance and vitamin D. For that, we searched the PubMed database, where the included articles should follow the following criteria: clinical trials with both sexes; articles with free access; articles that include the key words: "vitamin D + insulin resistance"; articles published in the English language and articles published between the years of 2013 and 2017; supplemented with vitamin D. Regarding the results, ten articles could be found that fit the inclusion criteria. By

analyzing the articles, it can be concluded that vitamin D supplementation is effective at levels equal to or greater than 300,000 IU, even in patients with type DM2. **Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; vitamin D; insulin resistance.

Resumo: A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada por altos níveis de glicemia, implicando a uma resistência à insulina, sendo esta definida como a incapacidade do organismo de diminuir os níveis de glicose circulante. Alguns literaturas têm proposto que os baixos níveis de micronutrientes estão relacionados, especialmente a vitamina D, está relacionada com diversas doenças, tais como as do sistema imune, endócrino, circulatório e nervoso. Neste cenário, baixos níveis séricos de vitamina D são frequentemente observados em grande proporção em pacientes com resistência à insulina, intolerância à glicose e obesidade. Assim, o objetivo deste artigo foi realizar uma revisão de literatura sobre a relação entre resistência à insulina e vitamina D. Para tanto, foram feitas buscas na base de dados PubMed,

onde os artigos incluídos deveriam seguir os seguintes critérios: ensaios clínicos com ambos os sexos; artigos com livre acesso; artigos que compreendam as palavras chaves: “*vitamin D + insulin resistance*”; artigos publicados no idioma inglês e artigos publicados entre os anos de 2013 e 2017; suplementados com vitamina D. Com relação aos resultados, pode-se encontrar dez artigos que se enquadravam nos critérios de inclusão. Ao analisar os artigos, pode-se concluir que a suplementação de vitamina D é eficaz em níveis iguais ou maiores que 300000 UI, mesmo nos portadores de DM2. Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2; vitamina D; resistência à insulina.

INTRODUÇÃO

É importante que se tenha uma alimentação adequada, onde a composição da dieta forneça macro e micronutrientes em quantidades necessárias à saúde. Os macronutrientes, que incluem carboidratos, gorduras e proteínas, têm como função fornecer a energia proveniente da dieta, bem como fornecer nutrientes¹. Com relação aos micronutrientes, eles constituem um grupo muito diversificado de componentes dietéticos necessários para a manutenção da saúde e estão inclusos nessa categoria as vitaminas e os minerais².

As vitaminas são definidas como um grupo de compostos orgânicos complexos presentes em quantidades mínimas em alimentos

naturais que são essenciais para o metabolismo normal e a sua deficiência pode provocar doenças³. As vitaminas são caracterizadas de acordo com a sua solubilidade, dessa forma, existem as vitaminas hidrossolúveis, que são solúveis em água, como as vitaminas C e do complexo B; e as solúveis em gordura, chamadas de lipossolúveis, como as vitaminas A, D, E e K².

A vitamina D, também conhecida como calcitriol ou 1,25-dihidroxicolecalciferol, na sua forma ativa, é uma vitamina lipossolúvel que além de ser encontrada na alimentação⁴, tem como principal fonte a produção que ocorre na pele, a partir da exposição da pró-vitamina D3 (7-dehydrocholesterol) à radiação Ultravioleta B (UVB)⁵.

A função biológica mais conhecida da vitamina D é regular a homeostase de cálcio e fósforo⁶. O calcitriol, mantém a homeostase do cálcio através de sua ação no intestino, nos ossos, nos rins e na glândula paratireóide. A ingestão de vitamina D, juntamente com o cálcio é essencial para prevenir perda de massa óssea, osteoporose, e fraturas ósseas⁷. O hormônio exerce efeitos através do receptor de vitamina D (VDR), um membro da superfamília de receptores nucleares⁸. O VDR está presente não somente nas células e tecidos envolvidos com a regulação do cálcio, mas também em uma grande variedade de outras células incluindo as malignas⁹. Portanto, é importante manter os níveis séricos de vitamina D, uma vez que a sua deficiência está envolvida com uma série de doenças, tais como as do sistema endócrino¹⁰, onde diversos estudos relatam a

associação entre os baixos níveis de vitamina D e o risco de desenvolver Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2)^{11, 12, 13}.

A Diabetes Mellitus é um grupo de doenças crônicas caracterizado pela manutenção dos níveis de glicemia elevados por um longo período de tempo. Este descontrole está relacionado com a insulina, um hormônio que regula a glicemia, e pode ocorrer quando o pâncreas não produz insulina suficiente (Diabetes Mellitus tipo 1) ou quando o corpo não pode efetivamente usar a insulina produzida (DM2), sendo a insulina um hormônio que regula a glicemia. A hiperglicemia de uma diabetes não controlada, ao longo do tempo, causa sérios danos a muitos sistemas do corpo, especialmente os nervos e os vasos sanguíneos¹⁴.

Entre os danos causados pela hiperglicemia, encontra-se a resistência à insulina (RI)¹⁵. A insulina é um hormônio peptídico secretado pelas células β pancreáticas e mantém níveis normais de glicose no sangue, facilitando a absorção de glicose pelas células, regulando o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, sendo a resistência à insulina definida clinicamente como a incapacidade de uma quantidade conhecida deste hormônio, seja ele proveniente de forma exógena ou endógena em aumentar a absorção de glicose e a sua utilização em um organismo¹⁶.

Nesse contexto, algumas literaturas têm proposto uma relação entre a deficiência de vitamina D e a RI¹⁷ - sendo esta definida como uma habilidade reduzida da insulina exercer suas ações metabólicas e biológicas no corpo, onde desempenha um papel-chave na regulação da homeostase da glicose – onde baixos níveis séricos de vitamina D são frequentemente observados em grande proporção em pacientes com RI, intolerância à glicose e obesidade^{17, 18, 19}.

Com isso, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca da relação entre a deficiência de vitamina D e a RI.

METODOLOGIA

Hipótese

A resistência à insulina pode estar envolvida com a deficiência de vitamina D, que acomete grande parte da população.

Desenho do estudo

Revisão bibliográfica simples de ensaios clínicos, observacionais e transversais.

Estratégia de busca

Foi realizada a revisão bibliográfica por meio de levantamento Bibliográfico no PubMed.

Os critérios para seleção dos artigos para a presente pesquisa foram: artigos que relatam o assunto; artigos publicados na base de dados PubMed; ensaios

clínicos com ambos os sexos; artigos com livre acesso; artigos que compreendam as palavras chaves: “*vitamina D + insulin resistance*” (vitamina D e resistência insulina); artigos publicados no idioma inglês e artigos publicados entre os anos de 2013 e 2017; suplementados com vitamina D.

Os critérios para exclusão dos artigos da presente pesquisa foram: artigos que não descrevam o tema; resenha, editorial, dossiê; Trabalhos de Conclusão de Curso, monografia, dissertação, tese e artigos repetidos; artigos sobre diabetes gestacional; artigos pós cirurgia bariátrica, com outros suplementos que não sejam vitamina D (vitamina D2 e D3).

Síntese de dados e análise estatística

Foram coletados dados relacionados ao ano de publicação, país, idade, sexo, entre outras características sócio demográficas dos sujeitos de pesquisa.

RESULTADOS

Através da coleta de dados dos bancos de dados, encontramos um total de 36 publicações com potencial para inclusão em nosso estudo. Em seguida, verificou-se o título e o resumo, os quais 30 foram selecionados para serem lidos na íntegra. Depois de ler os artigos completos, foram selecionados 10 artigos, com o restante excluído devido à falha de dados e por não condizer com o tema da pesquisa. Este processo é mostrado na Figura 1.

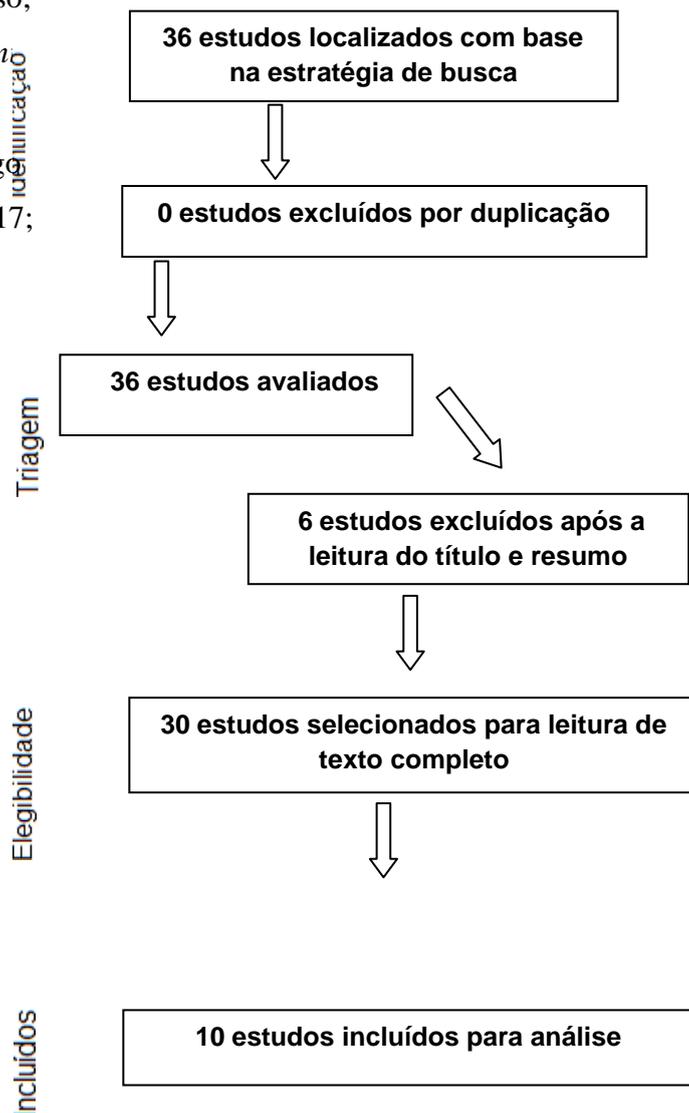


Figura 1. Fluxograma de seleção de itens.

Os estudos analisados foram publicados entre 2013 a 2017. Os estudos analisados possuíam como característica metodológica sete estudos experimentais e três observacionais. Dos estudos incluídos quatro eram dos Estados Unidos, dois do Irã, dois da Suécia, um da China, um da Suíça e um da Itália (Tabela 1).

Autor/Ano	País	Delineamento/Métodos	População de estudo n/sexo	Grupos	Considerações
Kelishadi ²⁰ et al., 2014.	Irã	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado) Método: Suplementação de vitamina D3 durante 12 semanas em crianças e adolescentes obesos.	- n: 43 pessoas. - Sexo: - Feminino: dados não mostrados; - Masculino: dados não mostrados. - Idade: 10 a 16 anos.	Vitamina D3 (n=21): 300000 UI/semana durante 12 semanas; Placebo (n=22).	A suplementação de vitamina D melhorou a resistência à insulina infantil.
Jehle ²¹ et al., 2014.	Suíça	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado) Método: Injeções de vitamina D3 em portadores de DM2.	- n: 55 pessoas. - Sexo: - Feminino: 35 (≅64%); - Masculino: 20 (≅36%). - Idade: > 18 anos	Vitamina D3 (n=29): 300000 UI + 150000 UI após três meses; Placebo (n=26).	A vitamina D3 melhorou a sensibilidade à insulina (baseado em HOMA-IR) em pacientes com DM2.

Sorkin ²² et al., 2014.	Estados Unidos	Estudo observacional Método: Associação de baixos níveis de vitamina D com resistência à insulina em mulher pós-menopausa.	- n: 239 pessoas. - Sexo: Feminino: 239 (100%); - Masculino: 0 (0%). - Idade: média de 62 anos.	Análise de dados de mulheres obesas pós-menopausa.	Baixos níveis de 25(OH)D foram associados com elevada concentração de glicose e aumento da resistência à insulina.
Javed ²³ et al., 2014.	Itália	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado) Método: Suplementação de vitamina D3 durante 12 semanas.	- n: 47 pessoas. - Sexo: - Feminino: 27 (≅58%); - Masculino: 20 (≅42%) - Idade: 12 a 18 anos.	Vitamina D3 (n=23): 400 UI/dia durante 12 semanas; Vitamina D3 (n=24): 2000 UI/dia durante 12 semanas.	A suplementação de vitamina D3, em uma dose de 400 UI/dia e 2000 UI/d por adolescentes não-diabéticos não melhora a sensibilidade à insulina e função das células b-pancreáticas.
Mitchell ²⁴ et al., 2015.	Estados Unidos	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado) Método: 12 semanas de suplementação de vitamina D2.	- n: 90 pessoas. - Sexo: - Feminino: 55 (≅61%); - Masculino: 35 (≅39%). - Idade: 18 a 45 anos.	Placebo (n=50) Vitamina D2 (n=40): 50000 UI/semana.	Suplementação de vitamina D2 não altera a homeostase da glicose e secreção da insulina neste tempo de suplementação.

Dreber ²⁵ et al., 2015.	Suécia	Estudo observacional Método: Jovens adultos com obesidade e suas complicações.	- n: 165 pessoas. - - Sexo: - Feminino: 132 (80%); - Masculino: 33 (20%). - Idade: 16 - 25 anos.	Dados clínicos acerca de jovens adultos com obesidade, fatores cardiometabólicos e deficiências nutricionais.	Cerca de 82% dos indivíduos tinha resistência à insulina e a deficiência micronutricional mais presente era a hipovitaminose D.
Wright ²⁶ et al., 2015.	Estados Unidos	Estudo observacional Método: Estudo observacional em pessoas com sobrepeso e obesidade.	- n: 336 pessoas. - - Sexo: - Feminino: 213 (≅63%); - Masculino: 123 (≅37%). - Idade: 35 - 65 anos.	Análise de dados de adultos saudáveis com sobrepeso e obesidade.	Não há relação entre níveis plasmáticos de 25(OH)D e insulina de jejum. Acredita-se estar mais ligada a gordura.
Mannheimer ²⁷ et al., 2015.	Suécia	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado) Método: Suplementação de vitamina D durante oito semanas.	- n: 43 pessoas. - - Sexo: - Feminino: 21 (≅48%); - Masculino: 22 (≅52%). - Idade: 45 - 75 anos.	Vitamina D (n=21): 30000 UI/semana durante oito semanas; Placebo (n=22).	Não altera a sensibilidade a insulina.

Amiri ²⁸ et al., 2016.	Irã	Estudo Experimental (Ensaio Clínico Randomizado) Método: 12 semanas de suplementação de vitamina D3.	- n: 73 pessoas. - Sexo: - Feminino: 28 (≅38%); - Masculino: 45 (≅62%). - Idade: 18 - 65 anos.	Vitamina D3 (n=37): 1000 UI/dia durante 12 semanas; Placebo (n=36).	Suplementação não altera os níveis séricos de insulina.
Javed ²⁹ et al., 2016.	Estados Unidos	Estudo Experimental Método: Suplementação de vitamina D durante três meses.	- n: 19 pessoas. - Sexo: - Feminino: dados não mostrados; - Masculino: dados não mostrados. - Idade: 13 - 18 anos.	Suplementação de 100000 UI/mês de vitamina D3 durante três meses.	Não houve alteração na glicemia de jejum e insulina.

Abreviações: 25(OH)D: 25-hidroxi vitamina D; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; UI: unidades internacionais; HOMA-IR: *homeostatic model assessme*

DISCUSSÃO

O DM2 compreende a maioria das pessoas com diabetes em todo o mundo e é em grande parte o resultado do sobrepeso/obesidade associado à inatividade física¹⁴.

O principal resultado entre a associação de obesidade com alterações no metabolismo da glicose é o desenvolvimento de DM2³⁰. De acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes³¹, o diagnóstico de DM2 pode ser feito utilizando a glicemia em três diferentes momentos, jejum, 2 horas após alimentação ou casual (Quadro 1):

Quadro 1 – Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum*	2 h após 75 g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	≥ 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

*O jejum é definido como a falta da ingestão calórica por no mínimo 8h.

**Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

***Os sintomas clássicos do DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Nota: o diagnóstico do DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com

descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes³¹ (2015-2016).

Segundos dados da Federação Internacional de Diabetes (2017) aproximadamente 415 milhões de adultos tem diabetes e estima-se que até 2040 esse número aumentará para 642 milhões.

Algumas literaturas tem proposto uma relação entre a deficiência de vitamina D e a resistência à insulina (2), sendo esta definida como uma habilidade reduzida da insulina exercer suas ações metabólicas e biológicas no corpo, onde desempenha um papel-chave na regulação da homeostase da glicose¹⁶. Inicialmente um indivíduo com resistência à insulina compensa com uma maior produção desse hormônio (hiperinsulinismo compensatório com normoglicemia), mas, com o tempo, a secreção de insulina de células beta é reduzida, levando a intolerância à glicose e DM2 (16).

De acordo com Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia³² (2016) são considerados valores de referência para vitamina D acima de 20 ng/mL. Considerando que baixos níveis de vitamina D é uma das deficiências nutricionais mais prevalentes ao redor do mundo, evidências recentes demonstraram uma função potencial na deficiência de vitamina e o

desenvolvimento de resistência à insulina e DM2, sendo que baixos níveis séricos de vitamina D é frequentemente observado em uma larga proporção em pacientes com resistência à insulina, intolerância à glicose e obesidade³².

Sorkin et al (2014)²² conduziram um estudo observacional com 239 mulheres (média de 62 anos de idade) com sobrepeso/obesidade na pós-menopausa sem DM2. Eles puderam observar que existe uma associação entre os baixos níveis de vitamina D com elevada concentração de glicose e aumento da resistência à insulina.

Em outro estudo observacional, Wright et al (2015)²⁶, com 336 pessoas, com 35 a 65 anos, a menor concentração plasmática de 25(OH)D foi associada a maiores concentrações de insulina em jejum, mas não com concentrações de glicose em jejum, HOMA-IR. Este estudo sugere que a adiposidade central e outras medidas anatômicas da distribuição de gordura, influenciam negativamente tanto nas concentrações plasmáticas de 25(OH)D quanto os marcadores de controle de glicose e insulina, independentemente do estado da vitamina D em adultos com sobrepeso e obesidade.

Enquanto que Dreber et al (2015)²⁵ realizaram um estudo observacional em 165 jovens adultos (16 a

25 anos) com obesidade (Índice de massa corporal = $39,2 \text{ kg/m}^2$) e suas complicações. Dos indivíduos avaliados, 70 apresentaram níveis insuficientes de vitamina D (25-50 nmol/l) e 55 eram deficientes (<25 nmol/l), totalizando 80% dos indivíduos estudados com carência desta vitamina, caracterizando uma hipovitaminose D, deficiência micronutricional mais comum neste estudo (35%), além disso a resistência à insulina estava presente em cerca de 80% dos indivíduos, levando a acreditar que estas duas características possam estar relacionadas. Ainda neste estudo, três por cento (n=4) apresentaram valores de HbA1c indicativos de aumento do risco de DM2 e 82% (n=129) foram resistentes à insulina.

Há também estudos de suplementação de vitamina D3, com diferentes doses e esquemas de aplicação com resultados diversos. Como o estudo de Jehle e colaboradores (2014)²¹, foi verificado o efeito de duas injeções de vitamina D3 (300000 UI e 150000 UI em um intervalo de três meses) em portadores de DM2. Para tanto, foram incluídos na pesquisa 55 pessoas, com níveis médios de vitamina D3 de 32,05 nmol/L, destes, 29 pessoas eram do grupo suplementação e 26 pessoas do grupo placebo, a média de idade foi de 65 anos. Neste trabalho, a vitamina D3 aumentou nas pessoas suplementadas

(36 nmol/L) o que não foi observado no grupo placebo (28,1 nmol/L) e melhorou a sensibilidade à insulina, baseado em HOMA-IR, com uma redução de 12% em relação ao grupo controle que aumentou em 10%. Além disso, esta suplementação afetou positivamente a hemoglobina glicada (Hb1Ac) no grupo vitamina D (7,2%), pois quando comparado com o grupo controle (7,7%), este parâmetro se mostrou menor ($p < 0,05$).

No estudo de Mitchell et al (2015)²⁴ foi avaliado o efeito da suplementação de vitamina D2 sobre a homeostase da glicose e secreção de insulina antes e após as 12 semanas de tratamento. Participaram da pesquisa 90 pessoas, entre 18 e 45 anos, divididas em dois grupos: placebo ($n=50$) e grupo suplementado com 50000 UI/semana de vitamina D2, destes, doze tinham o metabolismo da glicose comprometido: dois tinham a glicose de jejum elevada, nove tinham tolerância à glicose diminuída e um tinham ambos elevados a glicemia de jejum e tolerância à glicose diminuída. O grupo que recebeu a suplementação obteve diferença significativa com relação aos níveis de vitamina D, passando de 18 para 43 ng/mL, quando comparados ao grupo placebo, sendo que estes mantiveram os níveis entre 18 e 20 ng/mL. Com isso, pode-se observar que a suplementação de 12 semanas foi eficaz para elevar o

conteúdo plasmático de vitamina D. Com relação aos resultados, a secreção ($p=0,48$) e sensibilidade à insulina ($p=0,52$) não foram diferentes quando comparadas com dados do grupo placebo; e a glicose de jejum também não teve diferenças significativas entre os grupos ($p=0,69$). Pode-se concluir que este esquema e dose de vitamina D não foi eficaz para melhorar esses parâmetros, tanto em indivíduos intolerantes a glicose quanto aos tolerantes.

Mannheimer e colaboradores²⁷ (2015) avaliaram o efeito da suplementação de 30000 UI/semana de vitamina D durante oito semanas em 43 adultos com 45 a 75 anos. Neste estudo, a suplementação não foi relacionada com uma melhor da sensibilidade à insulina na população estudada.

Amri e colaboradores²⁸ (2016) realizaram um estudo com 73 pessoas, com idade entre 18 e 65 anos. Neste estudo, tinham dois grupos: grupo placebo ($n=37$) e grupo suplementação ($n=36$), onde estes receberam 1000 UI/dia de vitamina D durante 12 semanas. A suplementação foi eficiente para aumentar significativamente os níveis séricos de vitamina D (9,9 ng/mL antes da suplementação e 27,1 ng/mL após a suplementação, $p < 0,01$), sendo que essa diferença não foi observada no grupo placebo (10,06 ng/mL no início do estudo e após as 12 semanas ficou em 11 ng/mL). Com relação aos parâmetros de secreção de

insulina e HOMA-IR, não foram observadas diferenças significativas antes e após a suplementação. Os valores de secreção de insulina foram de 19,04 μ U/L antes e 15,7 μ U/L após as 12 semanas ($p>0,05$) e de HOMA-IR foram de 4,3 no início e 3,5 no final do estudo ($p>0,05$). Com isso, conclui-se que a suplementação de vitamina D na dose utilizada não é eficaz para melhorar a sensibilidade à insulina de adultos e idosos.

Javed et al²⁹ (2016) realizaram seu estudo com 17 participantes que receberam 100000 UI de vitamina D3 (2 comprimidos de 50000 UI cada, uma vez por mês durante 3 meses). Ao final do experimento pode-se observar que os níveis de vitamina D foram de 55,9 nmol/L para 86,9 nmol/L ($p<0,001$), já o HOMA-IR não foi diferente significativamente antes e após a suplementação (7,11 no início e 7,9 ao final do estudo) ($p>0,05$). Com relação à glicose (4,9 mmol/L para 4,97 mmol/L ao final da pesquisa) e insulina de jejum (225,71 pmol/L para 245,16 pmol/L), também não foram observadas diferenças significativas no início e no final do estudo.

Já no estudo conduzido por Kelishadi e colaboradores²⁰ (2013), também foi realizada a suplementação mas em 43 crianças obesas, entre 10 a 16 anos. Foi realizada a suplementação de 300000 UI/semana durante 12 semanas. Com

relação aos resultados, eles puderam observar um aumento nos níveis de vitamina D após a suplementação, que passaram de 18,27 ng/mL para 32,01 ng/mL ($p<0,01$), sendo que o grupo controle, que receberam placebo, não obteve essa diferença (17,91 para 19,07 ng/mL, com $p>0,5$). Com relação aos níveis séricos de insulina e HOMA-IR (cálculo utilizado para avaliar resistência à insulina) pode-se observar uma diminuição significativa no grupo suplementado com vitamina D3 (n=22) (14,27 para 13,71 μ U/L para resistência à insulina; 3,21 para 2,81 para HOMA-IR), em relação ao grupo placebo (n=21) (permaneceram em 14,07 μ U/L para RI e 3,07 para HOMA-IR) com $p<0,05$, mostrando melhoria no grupo da suplementação.

Javed et al²³ (2014) também estudando jovens (47 indivíduos) de 12 a 18 anos divididos em dois grupos, com suplementação de vitamina D3 com menores níveis, 400 ou 2000 UI/dia de vitamina D3 durante 12 semanas. Em conclusão, estes dados sugerem que ambas as suplementações de vitamina D3 são eficientes em aumentar os níveis plasmáticos de 25(OH)D, contudo, as diferenças entre os grupos são pequenas, sendo de 24,4 μ g/L para o grupo 400 UI/dia e 23,5 para o grupo de 2000 UI/dia. Apesar disso, eles observaram que mesmo a maior dose de 2000 UI/dia por adolescentes

obesos e não-diabéticos, a suplementação não tem efeito sobre sensibilidade à insulina (HOMA-IR de 3,8 e 4,7 para os grupos 400 UI/dia e 2000 UI/dia, respectivamente) e função das células beta pancreáticas, ou mesmo no perfil lipídico.

De acordo com o exposto, os trabalhos que suplementaram com 300000 UI foram eficazes em melhorar a sensibilidade à insulina, já os demais não conseguiram observar estes efeitos benéficos da suplementação.

Estudos clínicos anteriores demonstraram uma associação inversa entre os baixos níveis de vitamina D e a resistência à insulina^{33,34}. No entanto, no estudo de Wright e colaboradores²⁶ (2015), mostra que a relação inversa entre a vitamina D e a resistência à insulina é confundida pela adiposidade, particularmente a adiposidade central. Muitos estudos têm consistentemente documentado uma relação inversa entre obesidade e 25 (OH) D concentrações³⁵. O IMC é uma medida amplamente utilizada de adiposidade e é frequentemente usado para explicar os efeitos confusos da obesidade nas relações entre nutrientes e doenças³⁵. No entanto, medidas mais sensíveis da adiposidade mostraram que a adiposidade central (isto é, gordura visceral) é um forte preditor de estado de vitamina D independentemente da idade, sexo, raça, estação, ingestão dietética,

estado do IMC e até exposição à UVB^{36, 37, 38}. Estes resultados mostram que existe uma relação direta entre a distribuição da gordura corporal e as concentrações de plasma 25(OH)D, sendo que a adiposidade está mais relacionada com a resistência à insulina.

CONCLUSÃO

Neste trabalho foi avaliada a relação entre a deficiência de vitamina D e a resistência à insulina. Com isso, pode-se concluir que a suplementação de vitamina D é eficaz quando for maior que 300000 UI, mesmo em portadores de DM2.

REFERÊNCIAS

1. Bergerot C, Bergerot PG. Câncer: O poder da alimentação na prevenção e tratamento. São Paulo: Cultrix, 2006.
2. Goldman L, Ausiello D. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 22ª Edição. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2005.
3. Fondjo LA, Owiredu W, Sakyi SA, Laing EF, Adotey- Kwofie MA, Antoh EO, Detoh E. Vitamin D status and its association with insulin resistance among type 2 diabetics: a case-control study in Ghana. PLoS One. 2017; 12:e0175388.

4. Dutton M. *Fisioterapia Ortopédica: Exame, avaliação e intervenção*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
5. Morris HA. Vitamin D: a hormone for all seasons-how much is enough? *Clin Biochem Rev*. 2005;26(1):21-32.
6. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:513S-519S.
7. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM. AACE (American association of clinical endocrinologists) medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2010;16(suppl 3):1-37.
8. Feldman D, Malloy PJ, Krishnan AV, Balint E. Vitamin D: biology, action and clinical implications. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editors. *Fundamentals of Osteoporosis*, vol. 1. 3rd edition. San Diego (CA): Academic Press; 2007. p. 317-82.
9. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):684-700.
10. Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D actions. *Nutrients*. 2010;2:408-425.
11. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, Reunanen A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2569-2570.
12. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Harkanen T, Marniemi J, Heliövaara M, Rissanen H, Montonen J, Reunanen A. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2008;19:666-671.
13. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njølstad I, Schirmer H, Jorde R. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med*. 2010;27:1107-1115.
14. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/fa>

ctsheets/fs312/en/ - Acesso dia: 01 de dezembro de 2017.

15. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* Vol. 2005;39.
16. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109:S135-S148.
17. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J*. 2017; 474:1321-1332.
18. McDowell LR. Vitamins in animal nutrition: Comparative aspects to human nutrition. Florida: Academic Press, INC. p. 1. 1989.
19. Karamali M, Ashrafi M, Razavi M, Jamilian M, Kashanian M, Akbari M, Asemi Z. The effects of calcium, vitamins D and K co-supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125:316-321
20. Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr*. 2014;90:28-34.
21. Jehlea S, Lardi A, Felix B, Hulterb HN, Stettlerc C, Krapf R. Effect of large doses of parenteral vitamin D on glycaemic control and calcium/phosphate metabolism in patients with stable type 2 diabetes mellitus: a randomised, placebo-controlled, prospective pilot study. *Swiss Med Wkly*. 2014;144: :w13942.
22. Sorkin JD, Vasaitis TS, Streeten E, Ryan Evidence for Threshold Effects of 25-Hydroxyvitamin D on Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Black and White Obese Postmenopausal Women. *J Nutr*. 2014;144:734–742.
23. Javed A, Vella A, Balagopal PB, Fischer PR, Weaver AL, Piccinini F, Man CD, Cobelli C, Giesler PD, Laugen JM, Kumar S. Cholecalciferol Supplementation Does Not Influence b-Cell Function and Insulin Action in Obese Adolescents: A Prospective Double-Blind Randomized Trial. *J Nutr Health*. 2014;145:284–290.
24. Mitchell DM, Leder BZ, Cagliero E, Mendoza N,3 Henao MP, Hayden DL, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SAM. Insulin secretion and sensitivity in healthy

- adults with low vitamin D are not affected by high-dose ergocalciferol administration: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:385–392.
25. Dreber H, Reynisdottir S, Angelin B, Hemmingsson E. Who is the Treatment-Seeking Young Adult with Severe Obesity: A Comprehensive Characterization with Emphasis on Mental Health. *PLOS ONE.* 2015;1-17.
26. Wright CS, Weinheimer-Haus EM, Fleet JC, Peacock M, Campbell WW. The Apparent Relation between Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Insulin Resistance Is Largely Attributable to Central Adiposity in Overweight and Obese Adults. *J Nutr.* 2015;145:2683–2689.
27. Mannheimer B, Wagner H, Östenson CG, Diczfalussy U. No Impact of Vitamin D on the CYP3A Biomarker 4 β -Hydroxycholesterol in Patients with Abnormal Glucose Regulation. *PLoS ONE.* 2015;10(4):1-10.
28. Amiri HL, Agah S, Mousavi SN, Hosseini AF, Shidfar F. Regression of Non-Alcoholic Fatty Liver by Vitamin D Supplement: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Archives of Iranian Medicine.* 2016;19:631-638.
29. Javed A, Kullo IJ, Balagopal PB, Kumar S. Effect of Vitamin D3 Treatment on Endothelial Function in Obese Adolescents. *Pediatr Obes.* 2016;11:279–284.
30. Forst T, Anastassiadis E, Diessel S, Löffler A, Pfützner A. Effect of linagliptin compared to glimepiride on postprandial glucose metabolism, islet cell function, and vascular function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on ongoing metformin treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014.
31. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. AC FARMACÊUTICA LTDA. 2015-2016.
32. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. O que é diabetes? 2016. Disponível em <https://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/> [acessado em 08 de março de 2018].
33. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance

- and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820–5.
34. Parikh S, Guo DH, Pollock NK, Petty K, Bhagatwala J, Gutin B, Houk C, Zhu HD, Dong YB. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are correlated with cardiometabolic risk among American black and white adolescents living in a year-round sunny climate. *Diabetes Care*. 2012;35:1133–8.
35. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obese Rev*. 2013;14:393–404
36. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012;85:1–10.
37. Peterson MD, Haapala HJ, Chaddha A, Hurvitz EA. Abdominal obesity is an independent predictor of serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in adults with cerebral palsy. *Nutr Metab (Lond)*. 2014;11:22.
38. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:690–3.