



## Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



### Artigo de revisão

# Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo?☆



Monique Resende Costa Machado\*, Saint Clair Gomes Junior  
e Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (IFF – Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

#### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

##### Histórico do artigo:

Recebido em 26 de junho de 2014

Aceito em 11 de julho de 2014

On-line em 26 de agosto de 2014

##### Palavras-chave:

Vitamina D

Diabetes mellitus tipo 2

Pós-menopausa

Envelhecimento

#### R E S U M O

O diabetes mellitus do tipo 2, um problema de saúde pública, tem seu diagnóstico e tratamento negligenciados na prática clínica. Embora a abordagem terapêutica tenha avançado nas últimas décadas por meio da melhor compreensão de sua fisiopatologia e do desenvolvimento de fármacos que atuam nas diversas etapas dessa doença, o aumento de novos casos suscita a necessidade do conhecimento de outros alvos terapêuticos e de intervenções clínicas para a prevenção e o tratamento dessa doença. Evidências acumuladas em estudos transversais e longitudinais sugerem uma potencial participação da vitamina D na fisiopatologia do diabetes. Entretanto, os resultados são baseados em estudos clínicos com pequenas amostras, além de não considerar populações específicas, como, por exemplo, mulheres na pós-menopausa, nem tampouco qual o nível de suplementação que deve ser ofertado para uma resposta clínica satisfatória. Com o aumento da expectativa de vida, a detecção precoce, o tratamento e a amenização de quaisquer distúrbios ou doenças que comprometam a qualidade de vida ou afetem os índices de morbimortalidade são essenciais para a melhoria da qualidade de vida. Fazemos uma atualização dessas duas epidemias no contexto de vida da mulher pós-menopausa e das possíveis participações da vitamina D na fisiopatologia do diabetes mellitus do tipo 2.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.  
Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

☆ Trabalho desenvolvido no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (IFF – Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [moniqueres@gmail.com](mailto:moniqueres@gmail.com) (M.R.C. Machado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2014.08.002>

1413-2087 © 2014 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## Vitamin D and diabetes mellitus, their epidemics and the aging. What is new?

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Vitamin D

Diabetes mellitus type 2

Postmenopause

Aging

Type 2 diabetes has been an of public health concern and therefore has its diagnosis and treatment delayed in clinical practice. Although, its treatment has improved in the last decades by better pathophysiology understanding and development of medicines that act in different phases and levels, the increase of new cases of diabetes claim for knowledge about newest therapeutic targets in order to prevent and treat this disease. Accumulated evidences from crossover and longitudinal studies suggested a potential participation of Vitamin D in diabetes pathophysiology. However, the results are based on clinical studies with a few sample and do not consider specific populations like post menopausal women as did not determine dose of vitamin D that need to be offered. Early diagnosis, treatment and relieve of disorders and diseases that compromise the quality of life are extremely useful in face to longest aging. We bring up an atualização about how vitamin D could take part on diabetes pathophysiology and some studies results.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

## Introdução

Entre aproximadamente 40 e 65 anos, as mulheres vivem uma fase complexa, denominada climatério, que é uma síndrome com instalação gradual e variada de sintomas. Por causa das mudanças hormonais ovarianas que ocorrem nesse período, principalmente no tocante ao hipoestrogenismo, podemos encontrar alteração na distribuição central da gordura corporal, além de um maior risco de doença cardiovascular (DCV), osteoporose, doenças degenerativas do cérebro e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre outras. Já na menopausa, que é um marco dentro desse processo contínuo de envelhecimento, a presença de sinais e sintomas poderá se apresentar de forma mais intensa.<sup>1,2</sup>

Sabe-se que, ao longo dos anos, ocorrem alterações fisiológicas na composição corporal, com aumento de quantidade de tecido adiposo e/ou redução de massa magra e redução da massa óssea, especialmente entre as mulheres que têm a composição corporal diretamente afetada pelas alterações hormonais observadas na menopausa.<sup>3</sup>

No decorrer das últimas décadas, pudemos observar o surgimento de diversas e diferentes epidemias, tais como a deficiência de vitamina D, a obesidade e o DM2. Todas essas, muito prevalentes nas mulheres pós-menopausa e que, talvez, possam estar correlacionadas ou intrínsecas umas às outras, compartilham bases fisiopatológicas. Com o aumento da expectativa de vida, torna-se enfática a necessidade de se oferecer melhores condições de saúde e qualidade de vida a essas mulheres.

As evidências acumuladas em estudos transversais e longitudinais sugerem uma potencial participação da vitamina D na fisiopatologia do DM2. Reporta-se uma associação inversa entre o status de vitamina D e a prevalência de hiperglicemia, DM2 ou intolerância à glicose.<sup>4-6</sup>

Apesar de a abordagem terapêutica do DM2 ter avançado nas últimas décadas, por meio da melhor compreensão de

sua fisiopatologia e do desenvolvimento de fármacos que atuam nas diversas etapas dessa doença, o aumento de novos casos suscita a necessidade do conhecimento de outros alvos terapêuticos e de intervenções clínicas para a prevenção e o tratamento dessa doença.

O presente artigo destina-se a fazer uma revisão dessas duas epidemias no contexto de vida da mulher pós-menopausa e das possíveis ações da vitamina D na fisiopatologia do DM2.

## Diabetes mellitus e deficiência de vitamina D: condições comuns na população feminina pós-menopausa

O DM2 tem se tornado um problema mundial de saúde pública. Não obstante, tem seu diagnóstico e tratamento negligenciados na prática clínica. A estimativa mundial de sua prevalência foi de 171 milhões em 2000 e de 366 milhões em 2030. Essa alteração metabólica, que consiste de uma redução da secreção de insulina pancreática associada ou não à resistência insulínica (RI), tem sérias complicações que levam ao aumento da mortalidade.<sup>4</sup>

Aproximadamente, um bilhão de pessoas têm deficiência de vitamina D, a qual pode ser resultante de limitada exposição solar, uso de protetores solares e vestimentas com pouca exposição, envelhecimento e síndromes de má absorção, assim como baixa ingestão de produtos que contenham vitamina D.<sup>5</sup>

Reporta-se uma associação inversa entre o status de vitamina D e a prevalência de hiperglicemia, DM2 ou intolerância à glicose.<sup>4-6</sup> Entretanto, os resultados de pequenos trials clínicos e análises *post hoc* de grandes trials sobre o efeito da suplementação de vitamina D, com ou sem cálcio sobre a homeostase glicêmica, têm sido inconsistentes.<sup>4</sup>

Vitamina D ou calciferol é o nome genérico para um grupo de esteroides, composto de duas maiores formas, que são

a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalfiferol). Ambas as formas compartilham de metabolismo idêntico, porém a primeira é proveniente de fontes dietéticas e a segunda é obtida pela irradiação cutânea. As características da vitamina D são semelhantes às de um hormônio.<sup>6</sup>

Baixos níveis de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) contribuem para muitas condições, dentre elas osteomalácia, osteoporose, quedas e fraturas. Em adição, diversas evidências sugerem que a vitamina D possa influenciar condições patológicas não esqueléticas, incluindo DCV, câncer, desordens autoimunes, aumento da RI e DM2.<sup>6,7</sup> Condições essas muito comuns na vida da mulher após os 40 anos.

O envelhecimento cutâneo, principalmente na mulher com idade superior a 51 anos, promove uma diminuição na capacidade de síntese de vitamina D. Mas, embora se tenha sugerido que o envelhecimento possa diminuir a habilidade do intestino de absorver uma dieta à base de vitamina D, estudos têm revelado que o envelhecimento não altera a absorção fisiológica ou farmacêutica de doses de vitamina D2 ou D3.<sup>8</sup>

O conceito de concentrações normais de 25(OH)D tem sido um desafio para a classe médica. Tem-se sugerido que valores plasmáticos de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL denotem deficiência, entre 21-29 ng/mL sejam compatíveis com insuficiência e entre 30-100 ng/mL denotem suficiência.<sup>6-8</sup>

Segundo o *guideline* escrito pela Endocrine Society Task Force, níveis de 25(OH)D iguais ou maiores a 30 ng/mL comparados com 20 ng/mL promovem um aumento de seus benefícios antifratura. Em contraste, o Institute of Medicine (IOM), baseado em evidências oriundas de estudos observacionais e recentes *trials*, sugere que o nível de 20 ng/mL de 25(OH)D poderia proteger em 97,5% a população contra complicações esqueléticas.<sup>6,8</sup>

A prevalência da deficiência de vitamina D tem sido relatada até mesmo em regiões ensolaradas, como por exemplo, no Brasil. Em Recife (latitude 10°S), a prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres pós-menopausa foi de 8% para valores abaixo de 15ng/mL e 43% para aqueles abaixo de 25 ng/mL. Já na Itália, em estudo observacional feito em mulheres também no período de pós-menopausa, os níveis de vitamina D foram menores nas pacientes portadoras de DM2 do que no grupo controle (39% versus 25%).<sup>6</sup>

No estudo *Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D* (WHI-CaD), feito com 292 mulheres na pós-menopausa (50-79 anos) com objetivo de avaliar as concentrações séricas de 25(OH)D em relação aos fatores de risco cardiometabólicos e à síndrome metabólica, observou-se uma associação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D com a adiposidade, hipertrigliceridemia, razão triglicéridos: HDL colesterol e síndrome metabólica (SM). Além do mais, aquelas mulheres que apresentavam níveis de 25(OH)D  $\geq$  20,83 ng/dL tinham menor prevalência de SM quando comparadas com o grupo com níveis 14,02 ng/dL.<sup>9</sup>

Já no estudo placebo-controlado *Women's Health Initiative* (WHI), que abordou mulheres na pós-menopausa, mas sem DM2, o uso diário da suplementação de 1.000 mg de cálcio e 400 UI de colecalfiferol falhou em reduzir o risco de progressão para o DM2 após sete anos. Esse resultado nulo pode, entretanto, ser atribuído ao uso de uma baixa dose de vitamina D no grupo que foi tratado ativamente, além de adesão < 60% ao

uso das medicações e ao fato de que fosse permitido o uso de outros suplementos.<sup>4,6</sup>

Os resultados encontrados na literatura são muito contraditórios, pois, a exemplo do que foi verificado em mulheres sul-asiáticas (23-68 anos, 4.000 UI/dia vitamina D, n=42, que não eram diabéticas, mas tinham RI) quando comparadas com o placebo (n=39) por seis meses, houve melhoria da RI avaliada pelo modelo de homeostase (HOMA-IR), a qual ficou mais evidente quando a concentração de 25(OH)D alcançou 32 mg/dL.<sup>4</sup>

---

## Deficiência de vitamina D: um fenômeno mundial

Muitos são os estudos que demonstram um fenômeno mundial no que tange à insuficiência e à deficiência de vitamina D e suas repercussões clínicas. O melhor exemplo e um dos primeiros trabalhos a suscitar tal queda nos valores de vitamina D foi o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Trata-se de um estudo populacional feito em 1994 e novamente em 2004, no qual foi observada a quase duplicação de pacientes deficientes de vitamina D (níveis < 30ng/ml). As análises foram conduzidas no mesmo grupo e com o mesmo ensaio tecnológico. Nesse estudo transversal de uma amostra representativa da população americana, a 25(OH)D foi avaliada em 6.228 pessoas (2.766 brancos não hispânicos, 1.736 negros não hispânicos e 1.726 mexicano-americanos), com idade  $\geq$  20 anos, mensuração de glicemia de jejum e ou duas horas após sobrecarga de glicose e medições de insulina. Os resultados mostraram uma associação inversa entre *status* de vitamina D e o *diabetes*, possivelmente envolvendo resistência em brancos não hispânicos e mexicano-americanos, mas não em negros não hispânicos.<sup>6,10</sup>

O IOM considera deficiência de vitamina D valores de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (ou 50 nmol/L), enquanto outros especialistas, como Endocrine Society, National Osteoporosis Foundation, International Osteoporosis Foundation e American Geriatric Society, sugerem que o valor mínimo necessário para reduzir o risco de quedas e fraturas é de 30 ng/mL (ou 75 nmol/L).<sup>8</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) reforça a recomendação da manutenção de níveis séricos acima de 30 ng/mL (ou 75 nmol/L) baseada em revisões que demonstram adequada supressão de paratormônio (PTH), absorção de cálcio e redução dos riscos de fraturas com esses níveis.<sup>11</sup>

*The Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, em 2011, sugeriu que todos os adultos com deficiência de vitamina D poderiam ser tratados com 50.000 UI de D2 ou D3, uma vez por semana, durante oito semanas, ou dose equivalente diária de 6.000 UI de D2 ou D3 para se alcançarem níveis plasmáticos de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml, seguidos por terapia de manutenção de 1.500-2.000 UI/dia. Já em pacientes obesos, com síndromes de má-absorção ou usuários de medicações que interfiram com o metabolismo da vitamina D, as doses sugeridas foram bem mais elevadas (6.000-10.000 UI/dia) para se alcançarem níveis de suficiência, seguidas por terapia de manutenção de 3.000-6.000 UI/dia. Estratégia opcional para pacientes institucionalizados seria a administração de 50.000 UI de vitamina D2 três vezes por semana, durante um mês, ou 100.000 UI da mesma vitamina, a cada quatro meses.<sup>8</sup>

A vitamina D pode ser ingerida em jejum ou com uma refeição e não requer dieta rica em gordura para sua absorção. Pode ser administrada três vezes ao ano, uma vez por semana ou, ainda, uma vez ao dia e mostra ser efetiva na manutenção sérica de níveis de suficiência tanto em crianças como em adultos. Os usuários regulares da dose de 50.000 UI de D<sub>2</sub>, uma vez por semana, durante oito semanas, que não mostram elevação de seus níveis plasmáticos deverão ter excluído o diagnóstico de doenças que cursem com má-absorção, tais como a doença celíaca ou a fibrose cística oculta.<sup>8</sup>

## Vitamina D: fisiologia e mecanismo de ação

A maior fonte de síntese de vitamina D, em humanos, é a epiderme. Sua produção tem início com uma reação não enzimática mediada por raios ultravioleta B (UVB), que converte 7-dehidrocolesterol em pré-vitamina D<sub>3</sub>. Ainda na pele, a pré-vitamina D<sub>3</sub> é convertida em vitamina D<sub>3</sub> por reação de isomerização térmica. Após ganhar a circulação, a vitamina D<sub>3</sub>, por ação do citocromo P450, em nível hepático, se converte em 25 hidroxivitamina D<sub>3</sub> 25(OH)D<sub>3</sub>. Esse último é o metabólito mais estável e com meia-vida mais longa e serve como ferramenta na avaliação do status corporal dessa vitamina, quer tenha sido ingerida ou sintetizada na pele.<sup>10</sup>

No rim, a 25(OH)D<sub>3</sub> é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D -1  $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1) para sua forma ativa (1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), a qual exerce seus efeitos por meio de receptores esteroidais nucleares. Essa enzima, a CYP27B1, está presente principalmente, mas não somente, nas células tubulares proximais dos rins. Sua síntese renal é também regulada por outros hormônios. Tem sua estimulação primariamente pelo PTH e sua inibição pelo fator de crescimento fibroblástico circulante 23 (FGF23), produzido por osteócitos.<sup>10</sup>

As características da 1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> são as mesmas de um hormônio e, conseqüentemente, a 25(OH)D<sub>3</sub> é um pró-hormônio, em vez de uma verdadeira vitamina.<sup>6</sup> A 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tem alta afinidade com o receptor de vitamina D (VDR) em tecidos alvos, nos quais atua modulando a expressão de genes relacionados. Sua concentração sanguínea é de aproximadamente 0,1% da quantidade de seu pró-hormônio.<sup>10</sup>

Mudanças na ação e no metabolismo da vitamina D são rapidamente deflagradas quando da necessidade de se restaurar a normocalcemia, pois a queda na absorção intestinal de cálcio resulta em uma mínima, mas real, diminuição dos níveis de cálcio plasmáticos. Essa diminuição do eletrólito é detectada pelos receptores sensíveis ao cálcio na membrana plasmática das células paratireoidianas. Então, ocorrem uma sinalização para a liberação de PTH e um aumento de sua expressão gênica. A interação entre o PTH com o receptor PTH/PTHrP nas células tubulares proximais renais sinaliza para um aumento na expressão de CYP27B1 e conversão de 25(OH)D<sub>3</sub> em 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Promove, assim, a absorção intestinal de cálcio e fosfato e a liberação dos mesmos eletrólitos da fase mineral óssea. Quando a normocalcemia é restaurada, o eixo ativado 1,25(OH)<sub>2</sub>D:PTH é subsequentemente interrompido pelo FGF23.<sup>10</sup> Como dito anteriormente, a avaliação da reserva corporal de vitamina D pode ser feita pela mensuração

da 25(OH)D<sub>3</sub> porque ela é mais prevalente forma circulante, com uma meia-vida de 2-3 semanas.<sup>8</sup>

## Toxicidade da Vitamina D

A intoxicação por vitamina D é uma das mais raras condições médicas e algumas vezes causada pelo uso inadvertido ou a ingestão intencional de doses extremamente elevadas e por períodos prolongados. Seu quadro clínico cursa com hipercalcemia, hiperfosfatemia, supressão dos níveis de PTH que podem levar a nefrocalcinose e calcificação de partes moles, principalmente vasos sanguíneos, além de fadiga, perda de peso, anorexia e prejuízo da função renal.<sup>12,13</sup> Dificilmente a intoxicação é vista com níveis plasmáticos superiores a 200 ng/mL<sup>12</sup> e manifestações oculares, depósitos subconjuntivais e lesões em "bandas de ceratite" puderam ser visíveis ao exame com lâmpada de fenda, previamente aos sintomas de intoxicação.<sup>13</sup>

Uma das primeiras publicações acerca de intoxicação ocorreu em 1948, durante o relato de dez casos de pacientes que fizeram uso de doses elevadas para tratamento de artrite. A dose mais elevada recebida por um paciente foi 600.000UI/dia e a mais baixa 150.000UI/dia. A duração da terapêutica até o início dos sintomas foi bastante variada e ocorreu entre dois e 18 meses. O paciente que recebeu a dose mais elevada tornou-se sintomático precocemente, mas o que recebera 500.000 UI/dia somente manifestou sintomas após 18 meses.<sup>13</sup>

A preocupação acerca da fortificação de alimentos com vitamina D em países europeus precisa ser reconsiderada. Tal alarde se deu no início de 1950, quando houve o nascimento de bebês britânicos com alterações faciais, retardo mental e problemas cardíacos que foram incorretamente atribuídos ao enriquecimento do leite com a vitamina D. Acreditava-se que essas crianças fossem portadoras de alguma síndrome que causaria uma hipersensibilidade à vitamina D. Atualmente, as observações de que infantes que consumiram 2.000 UI/dia de vitamina D durante seu primeiro ano de vida não somente tiveram qualquer evidência de toxicidade como houve diminuição do risco de diabetes mellitus tipo 1 reforçam a segurança de seu uso.<sup>12</sup>

O IOM e The Endocrine Society concluíram que níveis circulantes de 25(OH)D de até 100 ng/mL foram seguros e razoáveis para se tentar postular um limite. Eles também concordaram que nem todos os trabalhos desenvolvidos até hoje conseguem apoiar a tese de que a efetividade da vitamina D<sub>2</sub> seja a mesma da vitamina D<sub>3</sub> na manutenção do status de 25(OH)D.<sup>12</sup>

Outras evidências sobre a segurança no uso de vitamina D que foram relatadas pelo *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, publicado em julho de 2011, são as que se seguem: 1) Adultos maiores de 18 anos que receberam 50.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> a cada duas semanas (dose equivalente a 3.000 UI/dia) por até seis anos tiveram níveis calcêmicos dentro da normalidade e nenhuma evidência de toxicidade; 2) Estudo feito em ambos os sexos, em pacientes com idade de 18-84 anos que receberam o equivalente a 3.000 UI/dia durante seis anos, não relatou aumento do risco de nefrolitíase nem alterações da calcemia.



Baseado na literatura disponível, o grupo concluiu que a toxicidade por vitamina D é um evento raro. Embora não seja conhecido qual o valor máximo e seguro de níveis circulantes de 25(OH)D para se evitar hipercalcemia, muitos estudos em crianças e adultos têm sugerido que seriam necessários valores superiores a 150 ng/mL. Além do mais, o uso de doses de até 10.000 UI/dia de vitamina D em adultos saudáveis e por um período de ingestão por cinco meses não causou hipercalcemia nem aumentou a excreção urinária de cálcio, marcador mais sensível para potencial intoxicação por vitamina D.<sup>8</sup>

## Vitamina D e possível participação no DM2

O número de pacientes com diagnóstico de DM2 está em franca expansão, quer seja pela longevidade, pelo crescimento populacional, pelo sedentarismo e, principalmente, pela obesidade. Apesar da reconhecida necessidade de mudanças no estilo de vida, compreendidas como reeducação alimentar e atividade física para controle metabólico, essas são medidas difíceis de ser alcançadas e mantidas.

Após o reconhecimento da presença de VDR e da enzima CYP27B1 em mais de 40 tipos de células humanas, dentre elas as células beta pancreáticas, houve a menção de que a vitamina D tivesse papel peculiar na regulação de numerosos processos metabólicos, tais como obesidade, intolerância à glicose, DM2, hipertensão arterial e dislipidemia aterogênica. Somando-se a isso, o aumento da gordura corporal e a obesidade estão associados com baixos níveis circulantes de 25(OH)D.<sup>5,6,9</sup> A participação da vitamina D no desenvolvimento do DM2 poder-se-ia dar por diversas ações.

### Ação na resistência insulínica

Em modelos animais, demonstrou-se que a secreção pancreática de insulina é inibida pela deficiência de vitamina D e que em humanos essa deficiência estaria relacionada à intolerância à glicose e ao surgimento do DM2.<sup>14</sup>

A vitamina D afeta a função das células betas pancreáticas em diversas vias, como, por exemplo, na ativação do VDR. A ligação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D ao VDR promove a transcrição de genes regulados por sua forma ativa. Além do mais, o efeito da vitamina D sobre a síntese e a secreção de insulina é evidenciado pela presença do elemento responsivo da vitamina D (VDRE) no gene promotor de insulina e na ativação da transcrição do gene de insulina humana causada pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>6</sup>

Opcionalmente, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro da célula beta pela CYP27B1 e um efeito indireto sobre as células pancreáticas se daria por meio da regulação do cálcio. Em nível periférico, os metabólitos da vitamina D podem aumentar a sensibilidade insulínica por diversas maneiras, como pelo aumento da expressão de receptores de insulina e pela ativação da transcrição de fatores importantes na homeostase glicêmica, ou ainda de forma indireta via regulação do cálcio, o qual é essencial para os processos intracelulares mediados pela insulina.<sup>15</sup>

Outra forma de participação na RI seria por sua presença no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Acredita-se que a angiotensina II contribua para o aumento da RI pela inibição

da ação de insulina nos tecidos vascular e músculo esquelético e leve à diminuição da captação de glicose. Alguns dados apoiam a tese de que o complexo formado por vitamina D-VDR seja um potencial regulador da atividade de renina em humanos e que polimorfismos no gene desse complexo possam estar associados à patogênese do DM.<sup>6</sup>

### Ação na obesidade

Nos Estados Unidos, o Center for Disease Control and Prevention (CDC) concluiu que a deficiência de 25(OH)D tem se tornado mais prevalente naquele país por causa da obesidade, da diminuição do consumo de leite enriquecido com a vitamina e do aumento na proteção solar.<sup>12</sup>

Há associação inversa entre a 25(OH)D sérica e o índice de massa corporal (IMC) maior do que 30 Kg/m<sup>2</sup>. A 25(OH)D<sub>3</sub> é lipossolúvel e o aumento da adiposidade irá expandir a vitamina D total e reduzir a concentração total dos níveis séricos de 25(OH)D. Por sua vez, a deficiência de vitamina D é um fator de risco para a obesidade, pois níveis reduzidos de 25(OH)D poderão levar a uma elevação secundária de PTH, o que pode promover o influxo de cálcio em adipócitos, aumentar a lipogênese e reduzir a lipólise. Além disso, a vitamina D é capaz de inibir a diferenciação dos pré-adipócitos, por meio da supressão do receptor c ativado por proliferadores de peroxissoma (PPARc), o que provoca aumento na lipogênese quando seus níveis séricos diminuem.<sup>16</sup> Em crianças e adultos obesos há a indicação formal para se avaliar seu status de 25(OH)D.<sup>8</sup>

Estudo feito com 320 mulheres russas saudáveis entre 40-52 anos mostrou que níveis plasmáticos médios de 52,9 ± 22,7 nMol/L de 25(OH)D estavam associados com obesidade, aumento dos níveis plasmáticos de glicose após teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e diminuição do índice de sensibilidade à insulina.<sup>5</sup>

Numa coorte chinesa com 567 homens com tolerância normal à glicose na qual cada participante foi submetido à análise para quantificação da gordura corporal total por meio de bioimpedância elétrica e ressonância nuclear magnética (RNM) para mensuração da área de gordura visceral (AGV) e área de gordura subcutânea (AGS), pacientes com IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> tinham níveis significativamente menores de 25(OH)D<sub>3</sub>. Pacientes com sobrepeso ou obesos com percentual de gordura corporal ≥ 25% e AGV ≥ 80 cm<sup>2</sup> também tinham menores valores de 25(OH)D<sub>3</sub>, independentemente do valor de IMC. A AGV esteve independentemente correlacionada com níveis de 25(OH)D<sub>3</sub>, mesmo após ajustes para fatores confundidores. Em adição, os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> pareciam diminuir em 0,26 ng/ml por cada aumento de 10 cm<sup>2</sup> na AGV.<sup>16</sup>

## Perspectivas

Com o aumento da longevidade mundial, tem-se observado a emergência de verdadeiras "epidemias", tais como a síndrome metabólica, a obesidade, o DM2 e a deficiência de vitamina D. Não obstante, tem-se tentado estabelecer relação de causalidade ou consequência entre elas.

Dados nacionais provenientes de estudos em mulheres na pós-menopausa já comprovaram ser o Brasil um país com deficiência de vitamina D, apesar de sua localização geográfica

privilegiada. A frequência de excesso de peso na população superou oito vezes o déficit de peso entre as mulheres e em 15 vezes o da população masculina, segundo dados da 2ª etapa da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 do IBGE. Constatou-se que a obesidade entre elas cresceu 50% de 1974 a 1989 e manteve-se estável entre 1989 e 2003.

As consequências da obesidade incluem uma das mais comuns doenças crônicas em nossa sociedade, o DM2. Esse, por sua vez, é fator de risco para DCV, hipertensão arterial, doenças vasculares cerebrais, hiperlipidemia, osteoartrite e apneia obstrutiva do sono. Tais comorbidades estão presentes em muitas mulheres brasileiras na pós-menopausa.

A despeito do grande número de estudos transversais e do número limitado de *trials* clínicos que avaliaram as concentrações de 25(OH)D como um potencial determinante de DCV e DM2, permanece ainda incerto se a melhoria do seu status poderia reduzir o risco dessas condições. Mediante o exposto, torna-se necessário o conhecimento da aplicabilidade do uso de vitamina D em mulheres na pós-menopausa e diabéticas no que diz respeito ao controle metabólico e à redução dos riscos cardiovasculares.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

- Athayde A. Menopausa: a escolha da reposição hormonal. In: Ruth Clapauch, editor. *Endocrinologia feminina e andrologia: manual prático para endocrinologistas, ginecologistas, urologistas e médicos com interesse na área*. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2012.
- Goyal S, Baruah M, Devi R, Jain K. Study on relation of metabolic syndrome with menopause. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28:55-60.
- Rezende F, Rosado L, Franceschini S, Rosado G, Ribeiro R, Marins JC. Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos. *Arch Latinoam Nutr*. 2007;57:327-34.
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1005-15.
- Grineva EM, Karonova T, Mischeeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY)*. 2013;5:575-81. Disponível em <http://www.impactaging.com/papers/v5/n7/pdf/100582.pdf>
- Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA, Dib AS, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58:1-8.
- Heaney RP, French CB, Nguyen S, Ferreira M, Gaggerly LL, Brunel L, et al. A novel approach localizes the association of vitamin D status with insulin resistance to one region of the 25-hydroxyvitamin D continuum. *Adv Nutr*. 2013;4:303-10.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
- Chacko AS, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:209-17.
- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:471-8.
- World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. Report of a WHO Scientific Group. WHO technical report series 921. Geneva: World Health Organization; 2003.
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: a global perspective for health-Review. *Dermatoendocrinol*. 2013;5:51-108.
- Howard JE, Meyer RJ. Intoxication with vitamin D. *J Clin Endocrinol*. 1948;8:895-910.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:e61-99.
- Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. 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*. 2011;94:486-94.
- Hao Y, Ma X, Shen Y, Ni J, Luo Y, Xiao Y, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with visceral adipose tissue in Chinese men with normal glucose tolerance. *PLoSOne*. 2014;9:e86773.