

O PAPEL DA VITAMINA D NA RESISTÊNCIA À INSULINA EM IDOSOS

THE ROLE OF VITAMIN D IN INSULIN RESISTANCE IN THE ELDERLY

¹M. Ferreira, ²R. Ribeiro, ¹R. Moraes, ¹I. Bargiela

RESUMO

Introdução: A hipovitaminose D tem grande impacto a nível mundial estimando-se a sua prevalência em 52 a 77%. Vários estudos têm demonstrado haver correlação entre baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e o risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2. Este estudo teve como objectivo investigar o efeito da correcção da hipovitaminose D na insulinoresistência.

Métodos: Foi utilizada uma amostra de conveniência com 10 doentes (6 mulheres e 4 homens) suplementados com vitamina D durante 4 meses. Como critérios de inclusão foram consideradas: idade superior a 65 anos, insulinoresistência – *homeostasis model assesment 1* (HOMA-1) superior a 2 e hipovitaminose D (25-hidroxivitamina D sérica inferior a 30 ng/ml). Como critérios de exclusão foram considerados: diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2, glicémia em jejum superior ou igual a 126 mg/dl, terapêutica com antidiabéticos ou corticoterapia, suplementação com vitamina D nos últimos 6 meses e hipercalcémia (cálcio corrigido para a albumina $\geq 10,5$ mg/dl).

Resultados: Verificou-se um aumento estatisticamente significativo nos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D após suplementação, mas não no HOMA-1.

Discussão: Dada a pequena dimensão da amostra e a restrição dos critérios de inclusão, serão necessários mais estudos para perceber a relação da hipovitaminose D com a insulinoresistência e assim com o aumento do risco para diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Vitamina D; Resistência à insulina; Diabetes mellitus tipo 2; Idoso

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D deficiency has a worldwide impact, with a 52 to 72% prevalence. Several studies show a correlation between low 25-hydroxyvitamin D and increased risk for type 2 diabetes. The goal of this study was to document the effect of vitamin D correction in insulin resistance.

Methods: A convenience sample of 10 patients (6 females and 4 males) was supplemented with vitamin D for a 4 month period. The inclusion criteria included insulin resistance (with a homeostasis model assessment 1 – HOMA 1 – above 2), age older than 65 years and vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D below 30ng/mL). A previous diagnosis of diabetes, corticosteroid treatment, hypercalcaemia (albumin corrected calcium $\geq 10,5$ mg/dl) and vitamin D supplementation were considered exclusion criteria.

Results: There was a statistically significant increase in 25-hydroxyvitamin D levels after supplementation but not in HOMA-1.

Discussion: Due to the small sample size and inclusion criteria restrictions, more studies are needed to fully understand the relationship between low vitamin D and insulin resistance, as well as increased risk for type 2 diabetes.

Keywords: Vitamin D; Insulin resistance; Diabetes mellitus type 2; Aging

INTRODUÇÃO

A síntese da vitamina D tem lugar maioritariamente na pele quando exposta à radiação solar, sendo que apenas uma pequena parte é proveniente da dieta. É obtida em 2 fases: uma primeira hidroxilação do colecalciferol (vitamina D₃) e do ergocalciferol (vitamina D₂) no fígado, que resulta na formação de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), a forma doseada pelos métodos de rotina,¹ seguida de uma segunda hidroxilação no rim, pela 1 α -hidroxilase, obtendo-se a forma biologicamente activa, 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol.¹

Existem receptores da vitamina D em vários tecidos, o que se traduz na abrangência da sua acção, sobretudo no que diz respeito ao metabolismo fosfo-cálcico. Actua a nível do osso estimulando a conversão dos pré-osteoclastos em osteoclastos e aumentando assim a mobilização de cálcio e fósforo. No rim estimula a reabsorção de cálcio, no tubo

contornado proximal, e no intestino delgado promove a absorção de cálcio e fósforo.

No entanto, para além dos efeitos clássicos, têm sido explorados efeitos da vitamina D noutras células e tecidos, tais como a inibição da proliferação celular e a indução da diferenciação terminal, a inibição da angiogénese, a estimulação da produção de insulina, a inibição da produção de renina e a estimulação da produção de catelicidina dos macrófagos.^{2,3}

Actualmente, considera-se deficiência de vitamina D quando o nível sérico de 25(OH)D < 30 ng/ml (75 nmol/l) em vez dos 20ng/ml (50 nmol/L), previamente considerados, assumindo-se que é acima desse valor que a absorção de cálcio está optimizada e se obtêm os maiores benefícios.⁴

Se for considerado o limiar de 30 ng/ml, a prevalência de hipovitaminose D atinge os 52 a 77%.^{5,6} Em Portugal, a

¹ Internato Complementar de Medicina Interna, Serviço de Medicina III, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina III, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

✉ mary_gtferreira@hotmail.com

prevalência de hipovitaminose D não é conhecida mas deverá assemelhar-se à encontrada em vários países europeus, onde 36% dos homens e 47% das mulheres com mais de 70 anos poderão ter concentrações séricas de 25(OH)D < 30 nmol/l, pelo menos no inverno.^{7,8}

Os idosos, estando menos expostos à luz solar pela mobilidade reduzida, tendo em muitos casos disfunção renal e menor quantidade de 7-desidrocolesterol na pele, constituem um grupo de risco para hipovitaminose D.^{9,10} Assim, a síntese de vitamina D é cerca de 75% inferior aos 70 anos comparativamente com os adultos jovens.² Vários estudos têm demonstrado uma elevada prevalência de hipovitaminose D nos idosos,^{11,12} até durante os meses de Verão.^{13,14}

Relativamente ao tratamento da hipovitaminose D, recomenda-se terapêutica com 6000 UI/dia, durante 8 semanas, para atingir um nível sérico de 25(OH)D acima de 30 ng/ml, seguido de terapêutica de manutenção com 1500 - 2000 UI/dia.¹ Poderão ser necessárias doses diárias de até 2600 UI, de forma a assegurar que 97% da população apresente repleção de vitamina D.¹⁴

A vitamina D usada para fins de substituição ocorre em 2 formas principais: o colecalciferol e o ergocalciferol, sendo que o primeiro mostrou manter níveis séricos de 25(OH)D elevados durante mais tempo nos doentes tratados, comparativamente com o ergocalciferol.^{15,16}

Não foi observada toxicidade com o uso continuado do colecalciferol em doses até 10 000 UI/dia, numa população adulta saudável.¹⁷

Como dito anteriormente, a vitamina D, ao actuar em vários tecidos, poderá estar envolvida na fisiopatologia de várias doenças, nomeadamente a diabetes mellitus tipo 2. O seu papel na intolerância à glicose tem sido alvo de vários estudos, nos últimos anos.

Alguns autores demonstraram que as concentrações de 25(OH)D eram inferiores em doentes com diabetes mellitus tipo 2 quando comparados com doentes não diabéticos.^{18,19}

Isaia G *et al*, num estudo com mulheres diabéticas tipo 2, identificou uma elevada prevalência de hipovitaminose D.²⁰ D. Boucher *et al* verificou que as concentrações de 25(OH)D eram inferiores em doentes com risco aumentado para diabetes, quando comparadas com as do grupo controlo, e que parece haver associação entre a secreção inapropriada de insulina nos doentes com risco aumentado para diabetes e a hipovitaminose D.²¹

Um estudo prospectivo a 10 anos identificou uma relação inversa entre os níveis basais de 25(OH)D e o risco de desenvolver insulinoresistência.²²

Um outro estudo, realizado na Bulgária, envolvendo 10 mulheres com diabetes mellitus tipo 2 e hipovitaminose D, mostrou haver aumento da secreção de insulina e diminuição da insulinoresistência após suplementação com colecalciferol.²³

Nagpat *et al*, num estudo aleatorizado e controlado, em homens indianos obesos, mostrou uma melhoria na sensibilidade à insulina no período pós-prandial após suplementação com vitamina D.²⁴

Há evidências que sugerem que a vitamina D poderá desempenhar um papel importante na fisiopatologia da diabetes tipo 2, afectando a sensibilidade à insulina e a função das células β pancreáticas.

O presente estudo teve como principal objectivo compreender o efeito do tratamento da hipovitaminose D na

resistência à insulina, em doentes idosos com hipovitaminose D e insulinoresistência.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo experimental, entre Novembro de 2014 e Maio de 2015. Foi utilizada uma amostra de conveniência, de indivíduos com 65 anos ou mais, seguidos na consulta de Medicina Interna, que apresentassem resistência à insulina, definida como HOMA-1 (homeostasis model assessment 1) $\geq 2,47$ (se sexo feminino) ou HOMA-1 $\geq 1,85$ (se sexo masculino) e hipovitaminose D (considerada se concentração sérica de 25-hidroxivitamina D < 30ng/ml). Foram excluídos os doentes com glicémia em jejum superior ou igual a 126 mg/dl, os doentes medicados com antidiabéticos ou corticóides e os doentes que estavam ou estiveram (nos 6 meses que antecederam o estudo) sob suplementação com vitamina D. Foram também excluídos os doentes com hipercalcémia (cálcio corrigido para a albumina $\geq 10,5$ mg/dl). O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Foi pedido consentimento informado a cada doente, ou seu representante legal, tendo sido excluídos aqueles que não deram o consentimento. Cumpriram os critérios e aceitaram participar 10 doentes.

Os participantes foram suplementados com colecalciferol em solução, na dose de 6000 UI/dia, durante 2 meses, após os quais foi feita nova determinação das concentrações séricas de cálcio total e de albumina, tendo sido excluídos do estudo os participantes que desenvolveram hipercalcémia. Nos participantes que mantiveram calcémia normal ou baixa, manteve-se suplementação com colecalciferol na dose de 2000 UI/dia, durante mais 2 meses.

Foram realizadas duas avaliações dos participantes, a primeira no início da intervenção e a segunda no final, após 4 meses. Estas avaliações consistiram na determinação dos níveis séricos de 25(OH)D, paratormona (PTH), glicose, insulina, cálcio total e albumina.

A avaliação destes parâmetros foi feita no laboratório de rotina do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, de acordo com os procedimentos habituais. Os doseamentos da 25(OH)D e da PTH séricas foram feitos utilizando métodos de imuno-ensaio quimioluminescente competitivo. Por serem análises dispendiosas, nos doentes que tinham uma determinação recente (há menos de 3 meses) foram considerados os valores dessa determinação, não tendo sido realizados novos doseamentos. O cálcio total sérico foi doseado com um método de reacção com a o-cresolftaleína complexona e a albumina sérica foi doseada com um método de reacção com o corante púrpura de bromocresol. A glicose foi doseada utilizando a glicose hexoquinase e a insulina utilizando tecnologia quimioluminescente directa. A resistência à insulina foi avaliada utilizando o índice HOMA-1. Este é calculado utilizando a glicémia e insulinémia em jejum segundo a fórmula (glicémia em jejum x insulinémia em jejum) / 22,5). É um parâmetro simples, com baixo custo, sem outras implicações para o doente para além de punção venosa e que se tem mostrado fiável na avaliação da sensibilidade à insulina.^{25,26} Não existe valor definido de *cut-off* para a nossa população pelo que os autores optaram por considerar os valores de *cut-off* obtidos num estudo realizado em Espanha por Pilar Gayoso-Diz.²⁷

Os dados foram analisados com o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21 – IBM (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Foi considerado estatisticamente significativo um valor $p < 0,05$, para um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Durante a intervenção, houve 5 participantes que desistiram, por motivos variados. Após a avaliação da calcemia, decorridos 2 meses da intervenção, foi retirado do estudo um dos participantes, por ter desenvolvido hipercalcemia.

Dos 10 participantes que finalizaram o estudo, 6 eram do sexo feminino (60%) e 4 do sexo masculino (40%). A idade dos doentes variou entre os 66 e os 85 anos, com idade média \pm desvio padrão de $73,90 \pm 6,822$ anos; no caso do sexo feminino, foi de $73,83 \pm 6,400$ anos, enquanto no sexo masculino foi de $74,00 \pm 8,446$.

No que diz respeito aos doseamentos de 25(OH)D, PTH e HOMA-1 no início e no final do estudo, a estatística descritiva (valores mínimos e máximos e média \pm desvio padrão), encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Estatística descritiva de 25(OH)D, PTH, HOMA1, no início do estudo e após correção da hipovitaminose D

	Mínimo	Máximo	Média \pm desvio padrão
25(OH)D (ng/ml), inicial	12,10	28,20	19,87 \pm 1,87652
25(OH)D (ng/ml), final	25,00	49,80	33,47 \pm 1,97614
PTH (pg/ml), inicial	24,0	89,0	43,50 \pm 5,89020
PTH (pg/ml), final	22,3	77,0	43,93 \pm 5,74184
HOMA1, inicial	2,04	7,16	3,6004 \pm 0,54263
HOMA1, final	1,88	6,21	3,2695 \pm 0,44203

Foi verificado o ajustamento à distribuição Normal e feita a comparação estatística com o teste t de Student para amostras emparelhadas (t-pares).

Utilizando o teste t-pares, verificou-se aumento significativo dos valores de vitamina D ($p = 0,001$) entre o início e o final da intervenção.

Já relativamente aos valores da PTH e do índice HOMA-1 a variação não foi estatisticamente significativa ($p = 0,920$ e $p = 0,517$, respectivamente), novamente utilizando o teste t-pares.

DISCUSSÃO

Durante este estudo, tal como seria de esperar, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no aumento de 25(OH)D ($p = 0,001$) após a suplementação com vitamina D.

No entanto, no que se refere ao objectivo principal do estudo, não foi possível encontrar redução estatisticamente significativa no índice de insulinoresistência HOMA-1 após correção da hipovitaminose D.

Sem subsídios ou bolsas a declarar.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? J Am Acad Dermatol. 2006; 54 (2): 301-17.
2. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. Nat Rev Cancer. 2003; 3 (8): 601-14.

Estes resultados são, no entanto, comprometidos pelas várias limitações deste estudo. Uma das principais é a pequena dimensão da amostra, o que dificulta a interpretação dos resultados obtidos e, conseqüentemente, a sua integração no contexto teórico. Para além disso, a amostra utilizada foi uma amostra de conveniência e, portanto, sem aleatorização, o que impossibilita a generalização dos resultados à população. Outra limitação foi a ausência de um grupo de controlo que permitisse uma comparação entre o grupo sob suplementação e um grupo não suplementado, possibilitando que fossem retiradas mais conclusões.

Uma limitação adicional é desconhecer-se a duração da hipovitaminose D e múltiplos factores envolvidos na fisiopatologia da insulinoresistência, tais como o índice de massa corporal e o perfil lipídico.

No entanto, os critérios de inclusão foram muito estritos e ambiciosos, dado terem sido apenas considerados idosos a residir na comunidade, com várias comorbidades e com insulinoresistência, embora não diabéticos. A grande maioria de estudos existentes nesta área, segundo o conhecimento dos autores, utilizaram como amostra doentes mais novos, nos quais admitimos haver maior probabilidade de insulinoresistência ainda sem diagnóstico de diabetes mellitus. Para além disso, basearam-se maioritariamente em amostras selectivas para apenas um sexo enquanto no presente estudo, foram incluídos homens e mulheres.

Este estudo também não incluiu o seguimento dos participantes para além dos 4 meses, pelo que não é possível perceber os efeitos a longo prazo da correção da hipovitaminose D.

CONCLUSÕES

De acordo com o conhecimento dos autores, há muito poucos estudos nesta área e os que existem consideraram critérios de inclusão muito diferentes dos deste estudo, nomeadamente no que se refere à idade dos doentes.

Apesar de não se ter verificado diferença estatisticamente significativa entre a correção da hipovitaminose D e o índice de insulinoresistência HOMA-1, há forte evidência teórica para essa associação. Por isso, serão necessários mais estudos aleatorizados e controlados, especificamente desenhados e com amostras de maior dimensão, para possibilitar que sejam retiradas conclusões definitivas sobre este tema.

Atendendo à elevada prevalência da hipovitaminose D, frequentemente subvalorizada, sobretudo em idosos, e porque a suplementação com vit D tem baixo custo, é eficaz e segura, deveriam ser mais frequentemente seguidas as recomendações que são favoráveis à suplementação de vit D para todos os indivíduos, a partir dos 65 anos. Mas, também atendendo a essa elevada prevalência, a avaliação do *deficit* de vitamina D deveria ser mais frequentemente considerada, sobretudo, na avaliação de doentes idosos.

3. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006; 260 (3): 245-54.
4. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989; 2 (8671): 1104-5.
5. van der Wielen RPJ, de Groot LCPGM, van Staveren WA, Löwik MRH, van den Berg H, Haller J, et al. *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe.* *Lancet.* 1995; 346 (8969): 207-10.
6. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin-D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA.* 1995; 274 (21): 1683-6.
7. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (8): 3015-20.
8. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (11): 5387-91.
9. Schreuder F, Bernsen RMD, van der Wouden JC. Vitamin D Supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in Non-Western immigrants: A randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2012; 10 (6): 503-9.
10. de Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. *BMJ.* 2004; 329 (7458): 156-7.
11. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med.* 2008; 9 (8): 979-84.
12. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Giovannucci EL, et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health.* 2014; 104 (8): e43-50.
13. Schöttker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2013; 12 (2): 708-18.
14. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97 (1-2): 13-9.
15. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (8): 3015-20.
16. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (11): 5387-91.
17. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (1): 6-18.
18. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:181-8.
19. Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988;31:892).
20. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001;24:1496(letter).
21. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995;38:1239-45.
22. Forouhi NG, Luan Ja, Cooper A, et al. (2008) Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemc status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely. Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 57, 2619-262.
23. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 258-261.
24. Nagpal J, Pande JN & Bhartia A (2009) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of itamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy,
25. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. (2000) Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23,57-63.
26. Wallace T, Levy J & Matthews D (2004) Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care* 27, 1487-1495.
27. Gayoso-Diz P, González A, Rodríguez-Alvarez M, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders* 2013, 13:47.