



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**  
Ciências da Saúde

# **A relação entre a vitamina D e o controlo glicémico em diabéticos do tipo 2**

**Nilza Raquel Fernandes Tavares**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Rita Fernandes

**Covilhã, Abril de 2018**



# Dedicatória

À minha família.



# Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Rita Fernandes, pela disponibilidade, profissionalismo, interesse e apoio demonstrado durante este longo desafio.

Aos meus pais. Pelo apoio incondicional e valores transmitidos. Por terem possibilitado a maior oportunidade da minha vida e me incentivarem, todos os dias, a ser cada vez melhor.

Ao meu irmão. Por ser o meu exemplo e ajudar-me a tomar as melhores decisões.

Aos meus avós. Pelo apoio, orgulho e preocupação.

Ao Steven. Por estar sempre ao meu lado, pelo amor e compreensão. Por atravessar tempestades para estar presente nas minhas conquistas.

Aos meus colegas, pelas palavras de apoio e motivação.

A todos os que contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos um sentido obrigada, sem vocês não teria sido possível.



# Resumo

**Introdução:** Os benefícios ósseos da vitamina D são clássicos e bem conhecidos, mas em resultado da crescente atenção dada a esta vitamina foram recentemente propostos novos benefícios extra-esqueléticos, como por exemplo no controlo da diabetes *mellitus* tipo 2. Na teoria estão descritos mecanismos celulares que tornam possível este efeito, mas na prática os resultados são contraditórios. Os objetivos principais deste trabalho são estudar a relação entre os valores de vitamina D e o controlo glicémico em diabéticos tipo 2, e o efeito da suplementação com vitamina D neste controlo glicémico. Como objetivos secundários, foi estudada a relação entre a vitamina D e a idade, obesidade, duração da doença e a presença de complicações.

**Metodologia:** Neste estudo de investigação transversal e retrospectivo foram incluídos 116 diabéticos do tipo 2 inscritos na consulta de Diabetologia do Hospital Sousa Martins, ULS da Guarda, entre 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. Os critérios de exclusão utilizados foram neoplasia e patologias que cursam com hipercalcemia, inexistência de cálculo de IMC e de análises com valores de vitamina D.

**Resultados:** Na população em estudo, 75,86% apresenta défice de vitamina D. Existe uma relação negativa entre a idade e os valores de vitamina D ( $p = 0,034$ ). Os obesos apresentam valores de vitamina D ligeiramente superiores e o coeficiente de correlação de Spearman sugere uma relação positiva, não significativa ( $p = 0,887$ ). Para a duração da doença, hemoglobina glicada e glicose em jejum, o coeficiente sugere uma relação negativa, não significativa. No grupo com défice de vitamina D, o valor médio de hemoglobina glicada é significativamente superior ( $p = 0,040$ ). No grupo onde ocorreu suplementação, verificou-se um aumento significativo na vitamina D ( $p = 0,000$ ) e os valores de hemoglobina glicada e glicose em jejum diminuíram, mas a variação não foi significativa ( $p = 0,464$  e  $p = 0,122$ , respetivamente).

**Conclusão:** Apesar de os diabéticos com défice de vitamina D apresentarem um pior controlo glicémico, os resultados não são suficientes para demonstrar a existência de uma relação inversa entre os valores de vitamina D e o controlo glicémico, mas sugerem que esta relação poderá existir. A suplementação não favoreceu o controlo glicémico nesta população de diabéticos. A idade está inversamente relacionada com os valores de vitamina D. A nefropatia e retinopatia estão associadas a hipovitaminose D.



# Palavras-chave

Vitamina D; Hipovitaminose D; Diabetes *Mellitus* tipo 2; Controlo glicémico; Suplementação.



# Abstract

**Introduction:** The bone benefits of vitamin D are classical and well known, but as a result of the increased attention given to this vitamin, new extra-skeletal benefits have recently been proposed, for example in the control of type 2 diabetes mellitus. In theory, there are cellular mechanisms that explain this effect, but in practice the results are contradictory. The main objectives are to study the relationship between vitamin D and glycemic control in type 2 diabetics, and the effect of vitamin D supplementation in this glycemic control. As secondary objectives, the relationship between vitamin D and age, obesity, duration of disease and the presence of complications were studied.

**Material and Methods:** Retrospective study of 116 type 2 diabetic patients, included in the consultation of diabetes, of Hospital Sousa Martins, ULS Guarda, between January 1, 2016 and December 31, 2016. Patients with neoplasia and pathologies that occurred with hypercalcemia, and patients without calculation of body mass index and analyzes with vitamin D values, were excluded from the study.

**Results:** The vitamin D deficiency rate was 75,86%. A statistically significant negative correlation between age and vitamin D was found ( $p = 0,034$ ). The obese patients had slightly higher vitamin D values and the Spearman correlation coefficient suggests a non-significant positive relationship ( $p = 0,887$ ). It was found a non-significant negative relationship between vitamin D and diabetes duration, glycosylated hemoglobin and fasting glucose. In the group with vitamin D deficiency, the mean value of glycosylated hemoglobin is significantly higher ( $p = 0,040$ ). In the group where supplementation occurred, there was a significant increase in vitamin D values ( $p = 0.000$ ). The mean values of glycosylated hemoglobin and fasting glucose decreased, but the variation was not significant ( $p = 0.464$  and  $p = 0.122$ , respectively).

**Conclusion:** Although diabetics with vitamin D deficiency have poorer glycemic control, the results are not sufficient to demonstrate an inverse relationship between vitamin D values and glycemic control, but suggest that this relationship may exist. Supplementation did not improve glycemic control. Age is inversely related to vitamin D values. Vitamin D deficiency is associated with nephropathy and retinopathy.



# Keywords

Vitamin D; Vitamin D Deficiency; Diabetes Mellitus, type 2; Glycemic control; Supplementation.



# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Palavras-chave .....	ix
Abstract.....	xi
Keywords .....	xiii
Índice .....	xv
Lista de Figuras.....	xvii
Lista de Tabelas.....	xix
Lista de Acrónimos.....	xxi
Introdução.....	1
Objetivos .....	1
Metodologia.....	3
Amostra.....	3
Procedimentos de recolha de dados.....	3
Procedimentos de análise de dados .....	3
Resultados.....	5
Estatística Descritiva .....	5
Estatística Inferencial.....	9
Discussão .....	13
Análise dos resultados e conclusões finais .....	13
Limitações do estudo.....	15
Perspetivas futuras .....	16
Referências bibliográficas .....	17



# Lista de Figuras

Figura 1. Percentagem da vitamina D na primeira consulta agrupada em défice, insuficiente e normal. ....	5
Figura 2. Percentagem da vitamina D agrupada em défice, insuficiente e normal, na primeira e segunda consultas, no grupo onde ocorreu suplementação com vitamina D. ....	8



# Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuição da amostra por género.....	5
Tabela 2. Distribuição da idade. ....	5
Tabela 3. Distribuição da vitamina D na primeira consulta pela faixa etária. ....	6
Tabela 4. Frequência e percentagem da duração da doença pela vitamina D agrupada em défice, insuficiente e normal. ....	6
Tabela 5. Frequência e percentagem do diagnóstico de complicações da doença pela vitamina D agrupada em défice, insuficiente e normal. ....	7
Tabela 6. Valores médios da idade, IMC, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum na primeira consulta de acordo com a vitamina D agrupada em défice, insuficiente e normal. ....	7
Tabela 7. Frequência e percentagem dos participantes com e sem suplementação com vitamina D. ....	8
Tabela 8. Média, desvio-padrão e valor de p, através do teste de Mann-Withney, da idade, IMC, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum de acordo com a vitamina D na primeira consulta agrupada em défice e insuficiente + normal.....	9
Tabela 9. Coeficiente de correlação de Spearman entre a idade, IMC, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum e vitamina D na primeira consulta. ....	10
Tabela 10. Média, mínimo, máximo e valor de p, através do teste de Mann-Withney, da vitamina D na primeira consulta, de acordo com o IMC da primeira consulta agrupado em não-obesos e obesos.....	10
Tabela 11. Média, mínimo, máximo e valor de p, através do teste de Mann-Withney, da vitamina D na primeira consulta, de acordo com a duração da doença agrupada em < 10 anos e ≥ 10 anos. ....	10

Tabela 12. Valor de p através do teste de Qui-quadrado das variáveis nefropatia, neuropatia e retinopatia e vitamina D na primeira consulta agrupada em déficit e insuficiente + normal. . 11

Tabela 13. Média, desvio-padrão e valor de p, através do teste de Mann-Withney, da vitamina D na primeira consulta, de acordo com a presença ou ausência de complicações. .... 11

Tabela 14. Média, mediana, desvio-padrão e valor de p, através do teste de Wilcoxon, da vitamina D, Hb1Ac, glicose em jejum na primeira e segunda consulta, no grupo onde ocorreu suplementação com vitamina D. .... 12

# Lista de Acrónimos

1,25(OH)<sub>2</sub>D - 1,25-dihidroxitamina D

25(OH)D - 25-hidroxitamina D

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

Hb1Ac - Hemoglobina Glicada

IMC - Índice de Massa Corporal

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*



# Introdução

Os benefícios ósseos da vitamina D são clássicos e bem conhecidos, mas em resultado da crescente atenção dada a esta vitamina foram recentemente propostos novos benefícios extra-esqueléticos, como por exemplo no controlo da DM2 (1-3). Estudos defendem que esta vitamina desempenha múltiplas funções no corpo e que os seus recetores estão presentes em praticamente quase todos os tecidos humanos, incluindo no pâncreas (1, 4).

Mesmo em países com muito sol, como Portugal, a carência de vitamina D afeta grande parte da população, sendo encarada como um problema de saúde pública em vários países à escala mundial (5,7). As fontes de obtenção são a alimentação, considerada insuficiente, e a exposição solar. Contudo, o estilo de vida atual não favorece a exposição solar adequada à manutenção dos níveis desta vitamina. Outros fatores que contribuem para esta hipovitaminose são a obesidade e o próprio envelhecimento, que correspondem também a fatores no surgimento da DM2 (1, 9, 10).

A base teórica para os efeitos da vitamina D no controlo desta doença está descrita ao nível da secreção pancreática e da resistência à insulina, que correspondem aos mecanismos base da patogenia da doença (10-12). Através dos seus recetores existentes nas células  $\beta$ -pancreáticas, a vitamina D estimula, através de ações diretas e indiretas, a libertação de insulina. O mesmo acontece nas ações que determina relativamente à sensibilidade periférica à insulina no tecido adiposo e muscular (10-12). Estão também descritos efeitos anti-inflamatórios que podem reduzir a resistência periférica por diminuírem a inflamação crónica de baixo grau (13).

Na prática, foram já realizados vários tipos de estudos que apresentam resultados contraditórios, não só sobre a relação entre os valores de vitamina D e o controlo glicémico (14-19), como também sobre os efeitos da suplementação (19-26). Alguns trabalhos de investigação concluem ainda acerca de uma possível associação entre hipovitaminose D e maior duração da doença e presença de complicações da DM2 (16, 18, 27- 29).

Em resumo, é sugerida uma relação inversa entre os valores de vitamina D e o controlo glicémico e também é colocada a hipótese de que a suplementação favorece o controlo da doença. Contudo, atualmente ainda não se considera que existam provas inequívocas desta relação.

## Objetivos

Os objetivos principais deste estudo são determinar a existência de uma relação inversa entre os valores de vitamina D e o controlo glicémico em diabéticos tipo 2 e estudar o efeito da suplementação com vitamina D neste controlo glicémico. Como objetivos secundários, foi

estudada a relação entre a vitamina D e a idade, obesidade, duração da doença e a presença de complicações.

Estes objetivos traduzem-se nas seguintes hipóteses em estudo:

Hipótese 1: O envelhecimento está associado a valores mais baixos de vitamina D.

Hipótese 2: A obesidade está associada a valores mais baixos de vitamina D.

Hipótese 3: Uma maior duração da doença está associada a valores mais baixos de vitamina D.

Hipótese 4: A presença de complicações da DM2 está associada a valores mais baixos e a défice de vitamina D.

Hipótese 5: Existe um pior controlo glicémico nos diabéticos com défice de vitamina D.

Hipótese 6: O controlo glicémico está inversamente relacionado com a vitamina D.

Hipótese 7: Existem diferenças nos valores de vitamina D antes e após a suplementação com vitamina D.

Hipótese 8: Existem diferenças no controlo glicémico antes e após a suplementação com vitamina D.

# Metodologia

## Amostra

Neste estudo de investigação retrospectivo foram incluídos 116 diabéticos do tipo 2, do ficheiro da Dra. Rita Fernandes, inscritos na consulta de Diabetologia do Hospital Sousa Martins, ULS da Guarda, entre 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. Os critérios de exclusão utilizados foram neoplasia e patologias que cursam com hipercalemia, inexistência de cálculo de IMC e inexistência de análises com valores de vitamina D. O projeto de investigação foi submetido e aprovado pelo Comité de Ética para a Saúde, da ULS da Guarda, no qual foi assegurada a confidencialidade dos dados e o cumprimento das normas vigentes no âmbito dos trabalhos de investigação.

## Procedimentos de recolha de dados

Foi realizada a recolha de dados secundários, através da análise retrospectiva de dados clínicos e laboratoriais registados nos processos clínicos dos utentes diagnosticados com DM2, seguidos na consulta de Diabetologia do Hospital Sousa Martins, ULS da Guarda, entre 1 de Janeiro de 2016 a 31 de Dezembro de 2016.

Foram considerados os registos de consulta que acompanham análises que incluam valores de vitamina D. De modo a responder aos objetivos, foi necessário registar informação de duas consultas consecutivas, nas quais existam análises com valores de vitamina D. Quando existiam, e no caso de suplementação com esta vitamina, a consulta em esta foi iniciada será considerada a consulta número 1. Nos casos em que não foi realizada suplementação, a primeira medição de vitamina D será considerada a consulta número 1. Os dados relativos à consulta 2 só serão utilizados para responder aos objetivos relacionados com a suplementação.

Foram recolhidas as seguintes variáveis: idade, sexo, data de diagnóstico, diagnóstico de nefropatia, retinopatia e neuropatia, suplementação com vitamina D e IMC, Hb1Ac, glicose em jejum e vitamina D na primeira consulta e segunda consulta.

A vitamina D doseada é a 25(OH)D. Os valores de vitamina D serão agrupados em défice ou hipovitaminose D (< 20 ng/mL), insuficiente (20-30 ng/mL) e normal ( $\geq$  30 ng/mL). Obesidade foi definida como IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Relativamente à data de diagnóstico, apenas foram recolhidos dados relativos a 94 participantes por inexistência do registo nos processos clínicos dos restantes.

## Procedimentos de análise de dados

Para a apresentação dos dados recorreu-se ao uso de tabelas e gráficos, com os respetivos dados estatísticos antecidos de análise. A análise dos dados foi realizada através

de estatística descritiva e inferencial, utilizando-se o software SPSS-23.0. Os gráficos apresentados foram realizados recorrendo ao software Excel.

Tendo em consideração o cumprimento dos critérios necessários para a realização de testes de hipóteses paramétricos, conclui-se que a amostra não segue uma distribuição normal nas variáveis em estudo. Desta forma, para associação entre as variáveis foram utilizados testes não-paramétricos, nomeadamente o teste de Qui-Quadrado, o coeficiente de correlação de Spearman, e para comparação das variáveis o teste de Mann-Withney e o teste de Wilcoxon. O Coeficiente de Correlação de Spearman é uma medida de associação não paramétrica entre duas variáveis pelo menos ordinais. Este coeficiente é obtido através da substituição dos valores das observações pelas respetivas ordens. As medidas de associação quantificam a intensidade e a direção da associação entre duas variáveis. O Teste de Mann-Withney é o teste não-paramétrico adequado para comparar as funções de distribuição de uma variável, pelo menos ordinal, medida em duas amostras independentes. O teste do Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ) serve para testar se duas ou mais populações (ou grupos) independentes diferem relativamente a uma determinada característica, isto é, se a frequência com que os elementos da amostra se repartem pelas classes de uma variável qualitativa é ou não aleatória. Foi também utilizada a correção de continuidade nas tabelas 2x2. O Teste Wilcoxon para uma mediana populacional é o teste não-paramétrico utilizado quando se pretende comparar a medida de tendência central da população em estudo com um determinado valor teórico (30). Considerou-se estatisticamente significativo um *p-value* <0,05.

# Resultados

## Estatística Descritiva

A amostra utilizada neste estudo é constituída por 116 elementos, 50 do sexo masculino (%=43.1) e 66 do sexo feminino (%=56.9), conforme observado na tabela 1. Na tabela 2 pode-se verificar que os participantes tinham idade compreendida entre 44 e 94 anos, média de 68.58 e desvio-padrão de 10.287.

Tabela 1. Distribuição da amostra por género.

		N	%
Amostra (N=116)	Masculino	50	43,1%
	Feminino	66	56,9%

Tabela 2. Distribuição da idade.

Idade (anos)	Média	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão
	68,58	44	94	10,287

Existe défice de vitamina D em 75,86% dos participantes e apenas uma pequena minoria (%=3,45) tem valores considerados normais, conforme apresentado na figura 1.

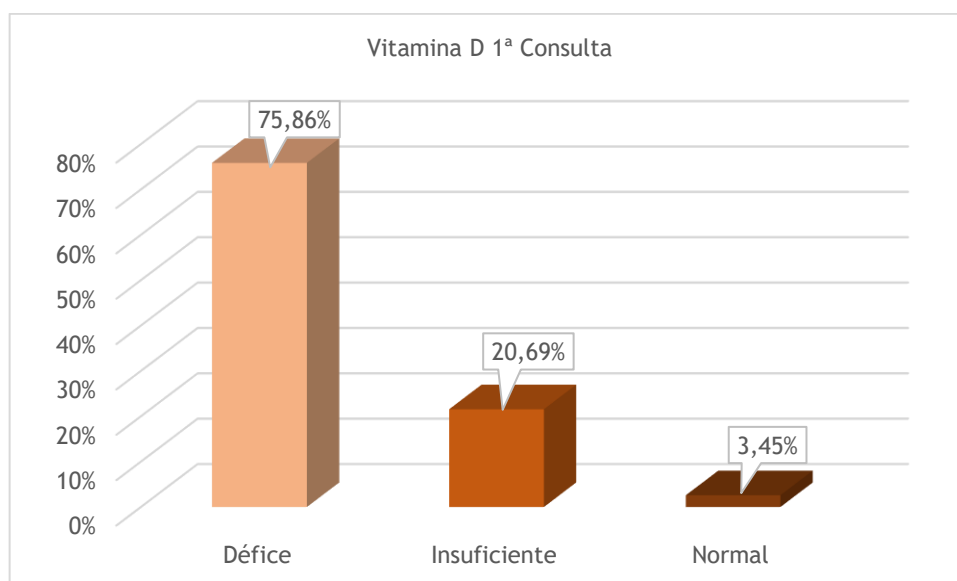


Figura 1. Percentagem da vitamina D na primeira consulta agrupada em défice, insuficiente e normal.

A maioria dos participantes está incluída na faixa etária 65 - 74 anos (N=49, %=42,2), conforme observado na tabela 3. Para faixas etárias superiores, os valores médios da vitamina D são mais baixos, à exceção da faixa etária < 54 anos e 55 - 64 anos, em que o valor médio na primeira é inferior ao da segunda.

Tabela 3. Distribuição da vitamina D na primeira consulta pela faixa etária.

		Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)					
		N	%	Média	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão
Faixa etária	< 55 anos	11	9,5%	18,0000	9,00	29,00	6,61816
	55 - 64 anos	26	22,4%	18,8462	9,00	62,00	10,22425
	65 - 74 anos	49	42,2%	15,8163	8,00	37,00	6,18019
	75 - 84 anos	23	19,8%	15,3913	9,00	24,00	3,81074
	> 84 anos	7	6,0%	13,1429	8,00	24,00	6,81734

A maioria dos participantes tem uma duração da doença  $\geq 10$  anos (N=42, %=44,68), conforme apresentado na tabela 4. Em qualquer período de duração, a maioria dos diabéticos apresenta déficit de vitamina D, e apesar desta percentagem ser superior naqueles com duração > 10 anos (%=88,1), o valor é próximo àqueles com duração  $\leq 5$  anos (%=83,3). Apenas existem valores de vitamina D considerados normais naqueles com uma duração da doença entre 6-9 anos.

Tabela 4. Frequência e percentagem da duração da doença pela vitamina D agrupada em déficit, insuficiente e normal.

		Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)				
Duração	%		Déficit	Insuficiente	Normal	Total
$\leq 5$ anos	12,77%	N	10	2	0	12
		%	83,3%	16,7%	0,0%	100,0%
6 - 9 anos	42,55%	N	26	12	2	40
		%	65,0%	30,0%	5,0%	100,0%
$\geq 10$ anos	44,68%	N	37	5	0	42
		%	88,1%	11,9%	0,0%	100,0%

As complicações consideradas foram a nefropatia, a neuropatia e a retinopatia, apresentadas na tabela 5. A complicação mais prevalente nesta população de diabéticos é a nefropatia, afetando 25% dos participantes, seguida da retinopatia que afeta 19,8%. A neuropatia é a complicação menos prevalente, afetando apenas 6%. Para cada uma das

complicações, quando presentes, a grande maioria apresenta déficit de vitamina D e nenhum dos participantes tem valores normais. Na ausência de complicações, a maioria também apresenta déficit, mas em menores percentagens, com mais participantes com valores insuficientes e normais de vitamina D.

Tabela 5. Frequência e percentagem do diagnóstico de complicações da doença pela vitamina D agrupada em déficit, insuficiente e normal.

		Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)					
		%		Déficit	Insuficiente	Normal	Total
<b>Nefropatia</b>	Sim	25,0%	N	27	2	0	29
			%	93,1%	6,9%	0,0%	100,0%
	Não	75,0%	N	61	22	4	87
			%	70,1%	25,3%	4,6%	100,0%
<b>Neuropatia</b>	Sim	6,0%	N	6	1	0	7
			%	85,7%	14,3%	0,0%	100,0%
	Não	94,0%	N	82	23	4	109
			%	75,2%	21,1%	3,7%	100,0%
<b>Retinopatia</b>	Sim	19,8%	N	22	1	0	23
			%	95,7%	4,3%	0,0%	100,0%
	Não	80,2%	N	66	23	4	93
			%	71,0%	24,7%	4,3%	100,0%

Na tabela 6 verifica-se que os valores médios da idade, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum na primeira consulta são superiores nos participantes com déficit de vitamina D. Entre os grupos insuficiente e normal, os valores médios destas variáveis são menores no grupo com valores de vitamina D normais. Relativamente ao IMC, o valor médio também é superior no grupo com déficit de vitamina D. Contudo, o valor médio desta variável é menor no grupo com valores de vitamina D insuficientes.

Tabela 6. Valores médios da idade, IMC, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum na primeira consulta de acordo com a vitamina D agrupada em déficit, insuficiente e normal.

Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)			
	Déficit	Insuficiente	Normal
<b>Idade (anos)</b>	68,78	68,25	66,00
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,3083	29,8233	30,6100
<b>Duração (anos)</b>	10,86	9,84	8,00
<b>Hb1Ac (%)</b>	7,94	7,31	6,78
<b>Glicose Jejum (mg/dL)</b>	160,47	139,33	125,00

De acordo com a tabela 7, foi realizada suplementação em 73 dos participantes (%=62.9). Neste grupo onde ocorreu suplementação, pela figura 2, inicialmente existia um

défice de 75,34%. Após suplementação, 32,88% apresentava défice, 50,68% valores insuficientes e 16,44% valores normais.

Tabela 7. Frequência e percentagem dos participantes com e sem suplementação com vitamina D.

	N	%
Com suplementação vitamina D	73	62,9%
Sem suplementação vitamina D	43	37,1%

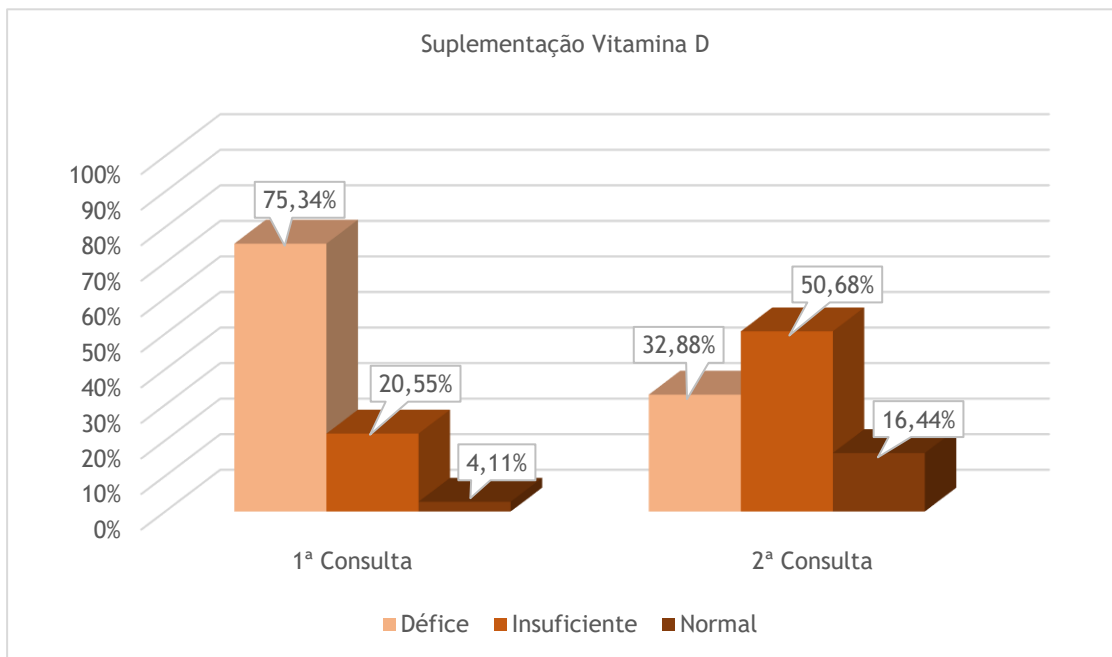


Figura 2. Percentagem da vitamina D agrupada em défice, insuficiente e normal, na primeira e segunda consultas, no grupo onde ocorreu suplementação com vitamina D.

## Estatística Inferencial

À semelhança dos estudos de investigação já realizados nesta temática, nesta secção os valores de vitamina D foram agrupados apenas em duas categorias, nomeadamente défice < 20 ng/mL e insuficiente + normal  $\geq$  20 ng/mL. Além disto, as classes insuficiente e normal também foram combinadas de modo a aumentar a frequência esperada e responder aos pressupostos exigidos pelo teste de Qui-quadrado.

Para verificar se existem diferenças nos valores médios de idade, IMC, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum entre o grupo com défice e o com valores insuficientes + normais de vitamina D na primeira consulta, foi realizado o teste de Mann-Whitney conforme apresentado na tabela 8. Relativamente à idade, IMC, duração da doença e glicose em jejum não existem diferenças significativas uma vez que valor de  $p > 0,05$ . Contudo, na Hb1Ac, como o valor de  $p = 0,04$ , conclui-se que o seu valor médio é significativamente superior no grupo com défice de vitamina D.

Tabela 8. Média, desvio-padrão e valor de p, através do teste de Mann-Whitney, da idade, IMC, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum de acordo com a vitamina D na primeira consulta agrupada em défice e insuficiente + normal.

	Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)				
	Défice		Insuficiente + Normal		
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	p
Idade (anos)	68,78	10,157	67,93	10,852	0,540
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,3083	5,2609	29,9357	5,1158	0,776
Duração (anos)	10,86	6,022	9,67	5,112	0,216
Hb1Ac (%)	7,94	1,530	7,23	0,814	0,040
Glicose Jejum (mg/dL)	160,47	63,885	137,29	35,360	0,235

Para associação dos valores de idade, IMC, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum com os valores de vitamina D na primeira consulta, recorreu-se à correlação de Spearman conforme apresentado na tabela 9. Relativamente à idade, o coeficiente sugere uma correlação negativa e estatisticamente significativa ( $p = 0,034$ ). Para o IMC, o coeficiente sugere uma correlação positiva de baixo grau, não estatisticamente significativa. Para a duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum, o coeficiente sugere uma correlação negativa de baixo grau, não estatisticamente significativa.

Tabela 9. Coeficiente de correlação de Spearman entre a idade, IMC, duração da doença, Hb1Ac e glicose em jejum e vitamina D na primeira consulta.

	Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)	
	Coeficiente de Spearman	p
Idade (anos)	-0,197	0,034
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,013	0,887
Duração (anos)	-0,052	0,619
Hb1Ac (%)	-0,082	0,382
Glicose Jejum (mg/dL)	-0,115	0,219

O número de participantes não-obesos é ligeiramente superior aos obesos, de acordo com a tabela 10. Os valores médios de vitamina D são ligeiramente superiores nos obesos. Contudo, uma vez que valor de  $p > 0,05$ , esta diferença não é considerada estatisticamente significativa ( $p = 0,340$ ).

Tabela 10. Média, mínimo, máximo e valor de p, através do teste de Mann-Withney, da vitamina D na primeira consulta, de acordo com o IMC da primeira consulta agrupado em não-obesos e obesos.

	Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)						
	N	%	Média	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	p
Não-obesos	62	53,4%	16,2581	8,00	62,00	8,00192	
Obesos	54	46,6%	16,6852	8,00	37,00	5,53939	0,340

Relativamente à duração da doença, os valores médios de vitamina D são inferiores naqueles com uma duração da doença  $\geq 10$  anos, conforme se pode observar na tabela 11. Contudo, como valor de  $p = 0,140$ , a diferença nos valores de vitamina D não é considerada estatisticamente significativa entre aqueles com uma duração  $< 10$  anos e aqueles com uma duração  $\geq 10$  anos.

Tabela 11. Média, mínimo, máximo e valor de p, através do teste de Mann-Withney, da vitamina D na primeira consulta, de acordo com a duração da doença agrupada em  $< 10$  anos e  $\geq 10$  anos.

	Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)						
	N	%	Média	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	p
$< 10$ anos	52	55,32%	17,3654	8,00	62,00	8,38072	
$\geq 10$ anos	42	44,68%	14,8810	8,00	28,00	4,46778	0,140

Para perceber se existe associação entre a presença de complicações e o défice de vitamina D, realizou-se o teste de Qui-quadrado com a correção de continuidade, cujo valor de  $p$  é apresentado na tabela 12.

Relativamente à nefropatia, como valor de  $p = 0,024$ , a associação entre estas duas variáveis é considerada estatisticamente significativa. Na neuropatia, os pressupostos do teste não são cumpridos, pelo que não se pode concluir sobre uma possível associação. Para a retinopatia, o valor de  $p = 0,027$  e por isso a associação entre estas duas variáveis é considerada estatisticamente significativa.

Tabela 12. Valor de  $p$  através do teste de Qui-quadrado das variáveis nefropatia, neuropatia e retinopatia e vitamina D na primeira consulta agrupada em défice e insuficiente + normal.

Complicações		
Nefropatia	Neuropatia	Retinopatia
$p = 0,024^a$	$p = 0,863^b$	$p = 0,027^c$

<sup>a</sup>0 células (0,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 7,0.  
<sup>b</sup>1 células (25,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 1,69.  
<sup>c</sup>0 células (0,0%) esperavam uma contagem menor que 5. A contagem mínima esperada é 5,55.

Conforme observado na tabela 13, os valores médios de vitamina D são inferiores na presença de qualquer uma das complicações, sendo que esta diferença é considerada estatisticamente significativa apenas na nefropatia, com um valor de  $p = 0,008$ .

Tabela 13. Média, desvio-padrão e valor de  $p$ , através do teste de Mann-Withney, da vitamina D na primeira consulta, de acordo com a presença ou ausência de complicações.

		Vitamina D 1ª Consulta (ng/mL)			
		N	Média	Desvio-padrão	$p$
Nefropatia	Sim	29	13,6552	3,4977	0,008
	Não	87	17,3908	7,7269	
Neuropatia	Sim	7	14,1429	4,3752	0,347
	Não	109	16,6055	7,2175	
Retinopatia	Sim	23	14,0870	3,1610	0,102
	Não	93	17,0430	7,6611	

Conforme observado na tabela 14, a média dos valores de vitamina D na consulta após suplementação são mais elevados do que na primeira, e como valor de  $p = 0,000$ , existe uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de vitamina D antes e após a

suplementação. Os valores médios de Hb1Ac e de glicose em jejum na consulta após suplementação, são ligeiramente mais baixos em relação à primeira. Contudo, como valor de  $p = 0,464$  e  $p = 0,122$ , respetivamente, considera-se que esta variação não é estatisticamente significativa.

Tabela 14. Média, mediana, desvio-padrão e valor de  $p$ , através do teste de Wilcoxon, da vitamina D, Hb1Ac, glicose em jejum na primeira e segunda consulta, no grupo onde ocorreu suplementação com vitamina D.

Suplementação com vitamina D					
		Média	Mediana	Desvio-padrão	$P$
Vitamina D (ng/mL)	1ª Consulta	16,5479	15,00	7,89522	
	2ª Consulta	23,7534	23,00	9,90059	0,000
		Média	Mediana	Desvio-padrão	$p$
Hb1Ac (%)	1ª Consulta	7,85	7,50	1,472	
	2ª Consulta	7,75	7,30	1,455	0,464
		Média	Mediana	Desvio-padrão	$P$
Glicose Jejum (mg/dL)	1ª Consulta	157,81	142,00	60,382	
	2ª Consulta	146,33	139,00	62,961	0,122

# Discussão

## Análise dos resultados e conclusões finais

Os idosos são um grupo de risco para hipovitaminose D, não só por menor exposição solar decorrente de restrição de movimentos e institucionalização, como também por menor síntese cutânea (7,8). Será então de esperar que à medida que aumenta a idade, os valores de vitamina D diminuam. Apenas uma pequena parte dos estudos com diabéticos tipo 2 analisa a idade a este nível, apresentando resultados contraditórios (16-18,20). O presente estudo está de acordo com os resultados esperados, mostrando que, em geral, para faixas etárias superiores, os valores médios de vitamina D são mais baixos. Como existe uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre estas duas variáveis, confirma-se que a idade está inversamente relacionada com os valores de vitamina D e, portanto, o envelhecimento está associado a valores mais baixos de vitamina D.

O tecido adiposo, ao sequestrar a vitamina D, diminui a sua biodisponibilidade (8,9). Desta forma, é sugerido que a obesidade está associada a valores menores de vitamina D. Novamente, apenas uma pequena parte dos estudos analisam o IMC a este nível e apresentam conclusões contraditórias (8,9,16). Neste estudo não existem diferenças significativas nos valores de IMC entre aqueles com déficit de vitamina D e os restantes. Quando foi feita a comparação entre os não-obesos e obesos, verificou-se que estes últimos apresentavam valores de vitamina D ligeiramente superiores. Ao contrário do que seria de esperar, o coeficiente de correlação sugere uma relação positiva de baixo grau, não significativa. Contudo, como não existe significância estatística em nenhum resultado, apesar destes não apoiarem a hipótese formulada inicialmente, não são suficientes para a refutarem.

Al-Timimi e Ali (16) sugerem que na população diabética os valores de vitamina D tendem a ser mais baixos naqueles com maior duração da doença e Zoppini et al (17) demonstra que estas variáveis estão significativamente associadas. Neste estudo, para qualquer um dos períodos de doença, a percentagem de déficit, insuficiência e normalidade de vitamina D é semelhante. O valor médio de vitamina D é inferior naqueles com uma duração  $\geq 10$  anos, quando comparado aos com uma duração  $<10$  anos, mas a diferença não é significativa. O coeficiente de correlação sugere uma relação inversa de baixo grau, não significativa. Em suma, estes resultados não confirmam a hipótese inicial, mas sugerem que poderá existir uma tendência para que quando aumenta a duração da doença, diminuam os valores de vitamina D. Contudo, é necessário ter em atenção a interferência da idade nestes resultados, uma vez que o aumento da idade é acompanhado por um aumento da duração da doença.

A literatura internacional sugere uma associação significativa entre hipovitaminose D e a presença de complicações (18, 27-29). Através do teste Qui-Quadrado, verifica-se uma associação estatisticamente significativa entre hipovitaminose D e a presença de nefropatia e retinopatia. Estes resultados estão de acordo com outros estudos observacionais desta temática (18,28). Na neuropatia, os pressupostos do teste não são cumpridos, pelo que não se pode concluir sobre uma possível associação. Outros dados que suportam esta conclusão é o facto de, perante a presença de complicações, a grande maioria dos participantes apresentar défice de vitamina D e nenhum apresentar valores normais.

Além disto, verifica-se que os valores médios de vitamina D são inferiores na presença de qualquer uma das complicações, existindo uma diferença significativa relativamente à nefropatia. Isto significa que a nefropatia, além de estar associada a défice, está também associada a valores mais baixos dentro deste défice. Estes resultados poderiam ser explicados pelas consequências da nefropatia no metabolismo da vitamina D. Contudo, a vitamina D doseada é a 25(OH)D, que requer uma hidroxilação apenas a nível hepático. O rim influencia a 1,25(OH)2D, a forma ativa da vitamina D, que requer uma hidroxilação a nível renal para se tornar biologicamente ativa (31). Desta forma, estes resultados não são totalmente justificados pela presença de doença renal.

Existem mecanismos celulares que tornam possível um papel da vitamina D no controlo da DM2. A vitamina D pode aumentar a secreção de insulina, que é um processo dependente de cálcio, através de ações diretas como o aumento da expressão do gene de insulina, e indiretas como o aumento do influxo de cálcio intracelular ou diminuição da apoptose das células  $\beta$ -pancreáticas. Relativamente à resistência periférica à insulina, a vitamina D regula diretamente genes que aumentam a sensibilidade à insulina, sendo que este é também um processo dependente de cálcio. Estão também descritas ações ao nível da diminuição da inflamação crónica de baixo grau, que contribui para a diminuição da resistência à insulina (10-13).

Por preservar a quantidade e a função das células  $\beta$ -pancreáticas e diminuir a resistência periférica à insulina, na prática será de esperar que os diabéticos com hipovitaminose D apresentem um pior controlo glicémico e que se comprove uma relação inversa entre os valores de vitamina D e este controlo. Neste estudo, a Hb1Ac e a glicose em jejum são consideradas as medidas do controlo glicémico, mas mantendo a Hb1Ac como indicador principal por refletir a glicémia média nas últimas 8 a 12 semanas (32).

Neste estudo, verifica-se que os valores médios de Hb1Ac e de glicose em jejum são superiores no grupo de diabéticos com défice de vitamina D, existindo uma diferença significativa para a Hb1Ac. Ora, isto significa que existe um pior controlo glicémico naqueles com défice de vitamina D, confirmando a hipótese inicial.

Para estudar a relação entre os valores de vitamina D e o controlo glicémico, recorreu-se à correlação de Spearman que sugere uma relação inversa, não significativa. Novamente, este resultado significa apenas que poderá haver uma tendência para que quando aumentam os valores de vitamina D, diminuam os valores de Hb1Ac e de glicose em jejum. Assim, os resultados não são suficientes para demonstrar a existência de uma relação inversa entre os valores de vitamina D e o controlo glicémico em diabéticos do tipo 2, mas sugerem que esta relação poderá existir.

Os estudos a favor da existência de uma relação inversa estatisticamente significativa entre os valores de vitamina D e o controlo glicémico em diabéticos (14-18) são do tipo observacional. Alguns artigos de revisão (11,12,19) concluem que esta relação poderá existir, mas consideram que, na prática, ainda não existem provas inequívocas desta e alertam para a necessidade da realização de estudos mais adequados.

No presente estudo, a suplementação com vitamina D foi eficaz, no sentido em que ocorreu um aumento significativo dos seus valores. De facto, verificou-se uma diminuição dos níveis de défice de 75,34% para 32,88%. Não obstante, há que ter em atenção que apesar deste aumento significativo, o valor médio de vitamina D da segunda consulta é classificado como insuficiência de vitamina D. Relativamente ao controlo glicémico, apesar de se verificar uma ligeira descida dos valores de Hb1Ac e de glicose em jejum entre as consultas, não ocorreu uma variação significativa. Portanto, a suplementação com vitamina D não favoreceu o controlo glicémico nesta população de diabéticos, o que contraria a hipótese em estudo. O período de tempo entre as duas consultas é de aproximadamente 3 a 4 meses, o que poderá não constituir tempo suficiente para que surjam os efeitos da suplementação ao nível do controlo glicémico.

Um estudo do mesmo tipo (20) consegue evidenciar um efeito benéfico da suplementação com vitamina D nos parâmetros glicémicos, à semelhança de três ensaios clínicos randomizados que demonstram benefício em diabéticos mal controlados (22), em diabéticos do sexo masculino (23) e melhoria em geral (24). Os artigos de revisão desta temática (25, 26) defendem que as evidências atuais não apoiam a hipótese de que a suplementação com vitamina D favoreça o controlo glicémico em diabéticos e, por isso, não recomendam a suplementação nesta população se o objetivo for a manutenção do controlo glicémico.

## **Limitações do estudo**

Uma das limitações deste estudo é ser do tipo observacional transversal e retrospectivo, pois apesar de permitir avaliar se existe uma relação entre as variáveis, não avalia a existência de uma relação de causa-efeito entre elas. Outra limitação inerente a este tipo de estudo é a dificuldade de controlar variáveis de enviesamento, como por exemplo a prática de exercício físico, número de horas passadas ao ar livre e toma correta da suplementação de vitamina D.

Outras limitações são o período de tempo entre as consultas e o tamanho da amostra. A inexistência de mais dados está relacionada com o início relativamente recente do controlo dos níveis de vitamina D.

## **Perspetivas futuras**

Relativamente à relação entre a vitamina D e o controlo glicémico em diabéticos do tipo 2, são necessários estudos mais adequados, com um maior número de participantes, nomeadamente ensaios clínicos randomizados e controlados, para conclusões mais fortes.

No que toca à suplementação com vitamina D em diabéticos do tipo 2, os artigos de revisão defendem que esta não deve ser realizada se o objetivo for a manutenção do controlo glicémico. Contudo, consideram pertinente a utilização da suplementação com o objetivo de modificar outros aspetos que acompanham esta doença, deixando em aberto um possível papel no controlo das complicações da DM2 (26).

## Referências bibliográficas

1. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013 May; 1287(2013):45-58. doi: 10.1111/nyas.12129.
2. Guessous I. Role of Vitamin D Deficiency in Extraskeletal Complications: Predictor of Health Outcome or Marker of Health Status? *Biomed Res Int.* 2015; 2015:563403. doi: 10.1155/2015/563403.
3. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients.* 2013 Jan 10;5(1):111-48. doi:10.3390/nu5010111.
4. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Etten EV, Verstuyf A, Luderer HF et al. Vitamin D and Human Health : Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev.* 2008 Oct; 29(6):726-76. doi: 10.1210/er.2008-0004.
5. Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral, Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Declaração Portuguesa da Vitamina. Lisboa. 2009. 4 p.
6. Cashman, K D. Dowling KG. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
7. Schoor NM Van, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):671-80. doi: 10.1016/j.beem.2011.06.007.
8. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol.* 2011 Mar;91(2):115-24. doi: 10.2340/00015555-0980.
9. Vanlint S. Vitamin D and Obesity. *Nutrients.* 2013 Mar 20;5(3):949-56. doi: 10.3390/nu5030949.
10. Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab.* 2010; 5(4):155-65. doi: 10.1016/j.eclnm.2010.05.001.
11. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar;43(1):205-32. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.010.
12. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones [Internet].* 2014. [cited 2018 Apr 3]; 13(2):163-81. Available from: <http://www.hormones.gr/8472/article/article.html>.
13. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2012 Jan;4(1):52-67. doi: 10.3390/nu4010052.
14. Olt S. Relationship between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med [internet].* 2015 Oct [cited 2018 Apr 3]; 8(10):19180-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694453/>.

15. Kostoglou-athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013 Aug;4(4):122-8. doi: 10.1177/2042018813501189.
16. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25 ( OH ) D in Diabetes Mellitus Type 2 : Relation to Glycaemic Control. *J Clin Diagn Res.* 2013 Dec;7(12):2686-8. doi: 10.7860/JCDR/2013/6712.3733.
17. Zoppini G, Galletti A, Targher G, Brangani C, Pichiri I, Negri C, et al. Glycated Haemoglobin Is Inversely Related to Serum Vitamin D Levels in Type 2 Diabetic Patients. *PLoS One.* 2013 Dec 16; 8(12):e82733. doi: 10.1371/journal.pone.0082733.
18. Ahmadiéh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : A Relation to Disease Control and Complications. *ISRN endocrinol.* 2013 Oct 22; 2013:641098. doi: 10.1155/2013/641098.
19. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes . A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2017-29. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
20. Parildar H, Cigerli O, Unal DA, Gulmez O, Demirag NG. Access O. The impact of Vitamin D replacement on Glucose Metabolism. *Pak J Med Sci.* 2013 Nov; 29(6):1311-4. doi: 10.12669/pjms.296.3891.
21. Boekel E, Wee MM, Lips PTAM, Simsek S. Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled. *Diabetes Care.* 2015; 38:1420-1426. doi: 10.2337/dc15-0323.
22. Anyanwu AC, Fasanmade OA, Odeniyi IA, Iwuala S. Effect of Vitamin D supplementation on glycemic control in Type 2 diabetes subjects in Lagos, Nigeria. *Indian J Endocrin Metab.* 2016; 20:189-94. doi: 10.4103/2230-8210.176345.
23. Nasri H, Behradmanesh S, Maghsoudi AR, Ahmadi A, Nasri P, Rafieian-kopaei M. Efficacy of supplementary vitamin D on improvement of glycemic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus ; a randomized double blind clinical trial. 2014; 3(1):31-4. doi: 0.12861/jrip.2014.10.
24. Rad EY, Djalali M, Koohdani F, Sabbor-Yaragui AA, Eshraghian MR, Javanbakhi MH, Saboori S, Zareu M, Hosseinzadeh-Attar MJ. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Insulin Resistance in Patients with Diabetes Type 2 : A Randomized Clinical Trial Study. *Iranian J Publ Health [Internet].* 2014 Dec [cited 2018 Apr 3]; 43(12):1651-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499086/>.
25. Haroon NN, Anton A, John J, Mittal M. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes : a systematic review of interventional studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2015 Feb 12;14:3. doi: 10.1186/s40200-015-0130-9.
26. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance : a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2012 Aug;29(8):e142-50. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x.

27. Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, Cakir B. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2015 Jun 25; 15:33. doi: 10.1186/s12902-015-0029-y.
28. Bajaj S, Singh RP, Dwivedi NC, Singh K, Gupta A, Mathur M. Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Jul;18(4):537-41. doi: 10.4103/2230-8210.137512.
29. Alam U, Arul-Deva V, Javed S, Malik RA. Vitamin D and Diabetic Complications : True or False. *Diabetes Ther*. 2016 Mar;7(1):11-26. doi: 10.1007/s13300-016-0159-x.
30. Maroco J. *Análise Estatística: Com o SPSS Statistics*. 6ª edição. Lisboa. ReportNumber. 2014.
31. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D - importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2013;8(1):32-39. doi: 10.1016/j.rpedm.2012.12.001.
32. Direção-Geral da saúde. Prescrição e determinação da Hemoglobina glicada A1c. Lisboa. 2012. 10 p. Norma nº 033/2011.