

NÍVEIS DA VITAMINA D MATERNA E RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DO DIABETES GESTACIONAL: uma revisão da literatura

RIBEIRO, Danielle Patrícia Ferreira Messina¹
NASCIMENTO, Fernanda Amorim de Moraes

RESUMO

Novos achados colocam a vitamina D no centro de diversas funções fisiológicas em sistemas diferentes, tais como o imune, ósseo e cardiovascular. Suas ações fisiológicas, mediadas via ação intracelular, são essenciais para o feto em formação. Em contrapartida, dados epidemiológicos evidenciam que a hipovitaminose D é um problema de saúde pública, podendo atingir também as gestantes, relacionando-se nesses casos com condições adversas, tais como risco elevado para prematuridade, hipertensão na gestação e diabetes gestacional (DMG). O objetivo desta revisão é apresentar e discutir de forma objetiva as principais funções metabólicas da vitamina D sobre o organismo materno e fetal e sua relação com o curso do DMG. A metodologia consistiu na busca por artigos científicos originais e de revisão, assim como consensos com nível elevado de evidência, nas bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs, no período de novembro a dezembro de 2016. Os descritores usados foram “vitamina D”, “gravidez”, “diabetes gestacional” e seus respectivos equivalentes nas línguas inglesa e espanhola. Por fim, este artigo apresenta que há, na literatura científica, indícios da relação da hipovitaminose D e o quadro de resistência à insulina e DMG, tanto em estudos com humanos quanto em estudos experimentais. Todavia, há de se considerar a população de estudo, tipo de estudo e período gestacional avaliado. Ainda, a literatura científica apresenta achados conflitantes quanto ao papel da suplementação da vitamina D no controle glicêmico no DMG.

Palavras-chave: Vitamina D. Deficiência de vitamina D. Diabetes gestacional.

ABSTRACT

Maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes development: review

Newerly, physiological functions of vitamin D are correlated with different systems, such as immune, bone and cardiovascular. Its physiological actions are essential for the developing fetus. Still, epidemiological data show that hypovitaminosis D is a public health problem and it can also affect pregnant women, and it is related to adverse conditions such as high risk for prematurity, gestational hypertension and gestational diabetes (GD). The objective of this review is to present and discuss objectively the main metabolic functions of vitamin D on the maternal and fetal organism and its relationship with the course of GD. The methodology consisted of the search for original scientific articles and review, as well as consensuses with high level of evidence, in the PubMed, Scielo and Lilacs databases, from November to

¹ RIBEIRO, nutricionista pelo IBMR; NASCIMENTO, Prof^a Dr^a docente do Curso de Nutrição da UFRJ, Campus Macaé.

December 2016. The descriptors used were "vitamin D" "Pregnancy", "gestational diabetes" and their equivalent in the English and Spanish languages. Finally, this article shows that are strong indications of the relationship between hypovitaminosis D and insulin resistance and DM, both in human and in experimental studies. However, the study population, type of study and gestational period should be considered. Further, the scientific literature presents conflicting findings regarding the role of vitamin D supplementation in glycemic control in GD.

Keywords: Vitamin D. Vitamin D deficiency. Gestational diabetes.

INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio esteroide que possui efeitos pleiotrópicos em diversos tecidos, tais como osso, sistema imune, rim e tecido adiposo. Entre as décadas de 1920 e 1930 descobriu-se que esta vitamina pode, também, ser sintetizada endogenamente (TSIARAS; WEINSTOCK, 2011).

Ainda, nas últimas duas décadas, o número de estudos que avaliaram os efeitos metabólicos e genéticos da vitamina D em diversos tecidos corporais é crescente. Dentre as muitas funções exercidas por esta vitamina, destacam-se: regular o metabolismo e crescimento ósseo; estimular a reabsorção renal de cálcio; regular o sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA); regular a pressão arterial e estimular a produção de insulina (PÉREZ-HERNÁNDEZ *et al*, 2016; HANSEN; JOHNSON, 2016).

No que concerne ao diabetes gestacional (DMG), estudos mostram uma relação entre os níveis da vitamina D materna e o desenvolvimento desta patologia, embora, alguns achados sejam conflitantes. Sabe-se que o feto depende exclusivamente dos níveis maternos de vitamina D e, quando reduzidos, o risco para distúrbios dos sistemas nervoso e respiratório podem ser aumentados (BAKER, *et al*, 2012; WEINERT *et al*, 2016). Além disso, uma recente metanálise com 20 estudos concluiu que a insuficiência materna de vitamina D está associada com alto risco de desenvolvimento do DMG e esta associação é diferente dependendo do país, idade materna e a qualidade do estudo (LU *et al.*, 2016).

Visto o exposto, o presente estudo pretende revisar de forma objetiva as principais funções metabólicas referentes à vitamina D sobre o organismo materno e fetal no curso das repercussões adversas do diabetes mellitus gestacional.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão da literatura com busca de artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs, no período de novembro a dezembro de 2016. O

critério de escolha dos artigos incluiu a seleção das publicações dos últimos 15 anos (2001 a 2016), nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores foram utilizados de forma isolados ou combinados, sendo eles: “vitamina D”, “gravidez”, “diabetes gestacional” e seus respectivos descritores nas línguas estrangeiras anteriormente citadas. Entre os trabalhos encontrados foram excluídos os de relato de caso, sendo selecionados artigos originais, artigos de revisão e consensos com nível elevado de evidência para decisões clínicas relacionadas à deficiência de vitamina D (DVD) e sua correlação com o diabetes gestacional.

Fisiologia da vitamina D

O conhecimento sobre a vitamina D é antigo, tendo a sua primeira descrição científica datada na década de 1650, por Francis Glisson, que relacionou a doença raquitismo com a deficiência desta vitamina D. Em 1928, Adolf Windaus recebeu o prêmio Nobel de química por seus estudos na constituição do esteroide e sua relação com as vitaminas (WOLF, 2016). Historicamente, a vitamina D, ou colecalciferol, é reconhecida pelo importante papel na regulação do equilíbrio, formação e reabsorção do cálcio, mas nas últimas três décadas, muito tem se descoberto sobre outras ações fisiológicas e efeitos pleiotrópicos da vitamina D sobre o sistema cardiovascular, imune, nervoso e complicações gestacionais (HOLICK, 2007; MARQUES *et al*, 2010; CASTRO, 2011;).

A obtenção da vitamina D é dada de forma endógena, com a conversão do 7-deidrocolesterol na pele ou pela ingestão dietética. As principais fontes alimentares desta vitamina são o óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala). A tabela 1 apresenta alguns alimentos considerados fonte em vitamina D. No entanto, é importante ressaltar que a principal fonte de obtenção é, de fato, através da exposição solar (S. JUNIOR, 2011; MAEDA, 2014; CASTRO, 2011).

O mecanismo de produção endógena é iniciado com a produção do esteroide 7-deidrocolesterol na pele, onde cerca de 10-15% é convertido em pré-vitamina D₃, por meio da ação de raios ultravioletas do tipo B (UV-B), com comprimento de onda entre 295 a 300nm (HOLICK, 2007). Por sua vez, a pré-vitamina D₃ é rapidamente transformada em vitamina D ativa e é transportada para o fígado pela proteína transportadora da vitamina D (DPB), onde ocorre a hidroxilação do carbono 25, mediada pela enzima 25-hidroxilase (CYP2R1). Essa hidroxilação dá origem ao 25-hidroxivitamina D ou calcidiol, que é biologicamente inativo e o principal marcador sérico. Por fim, o calcidiol sofre nova hidroxilação nas células do túbulo proximal, no

rim, pela ação da enzima mitocondrial 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase (CYP27B1) originando a 1,25 dihidroxivitamina D [**1,25(OH)₂D₃**], ou calcitriol, que é considerado a forma biologicamente ativa (MAEDA, 2014; HOLICK, 2009; CASTRO, 2011; MARQUES, 2010; GALVÃO, 2013). A figura 1 ilustra as principais etapas no processo de formação e ativação da vitamina D no organismo.

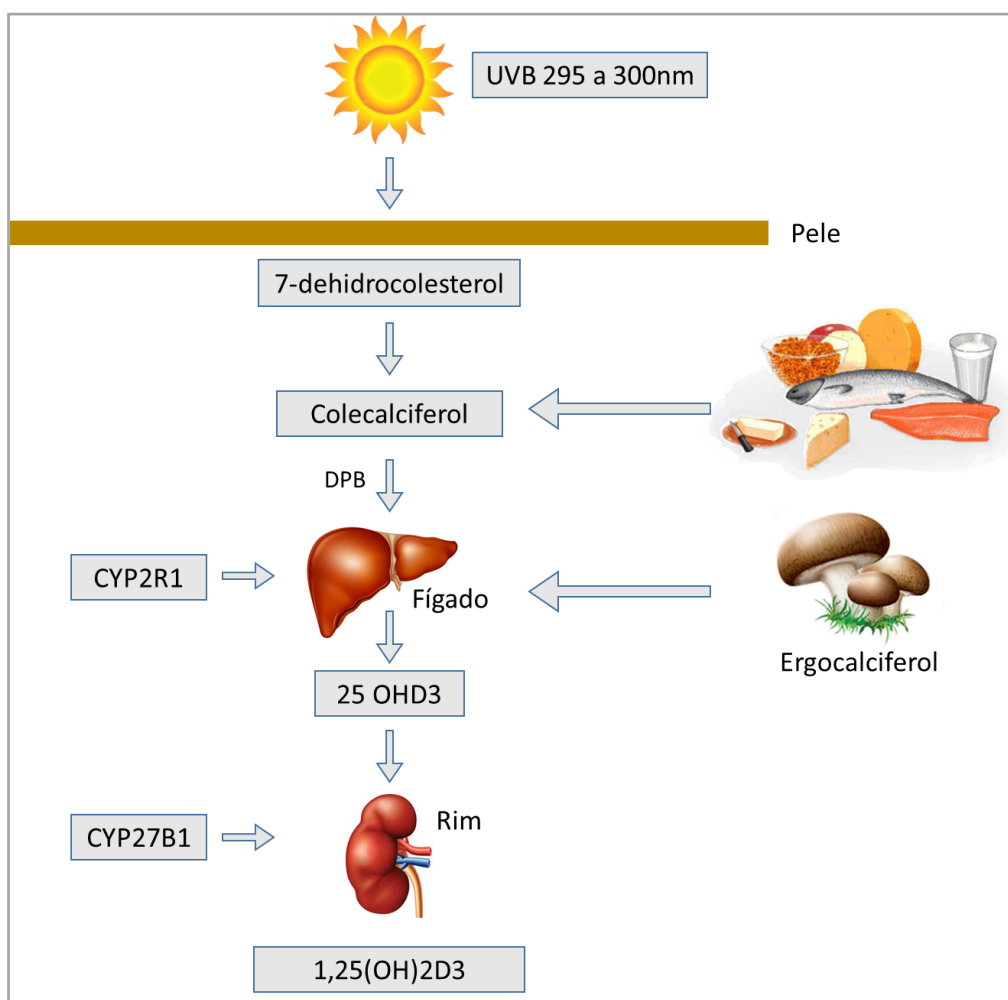
Tabela 1. Principais fontes alimentares da vitamina D2 e vitamina D3.

Alimento	Quantidade da vitamina D (100g de alimento)
Atum enlatado	~ 230 UI Vit D3
Cavalinha enlatada	~ 250 UI
Cogumelo Shitake fresco	~ 100 UI Vit D3
Cogumelo Shitake seco	1600 UI Vit D3
Gema de ovo	20 UI Vit D3 ou D2
logurtes fortificados	~ 42 UI Vit D3
Leite fortificado	~ 42 UI Vit D3
Manteiga fortificada	~ 50 UI Vit D3
Margarina fortificada	~ 430 UI Vit D3
Óleo de fígado de bacalhau	~ 2000-5000 UI Vit D3
Queijos fortificados	~ 118 UI Vit D3
Salmão criado em cativeiro	100-250 UI Vit D3 ou D2
Salmão Enlatado	300-600 UI
Salmão Selvagem	600-1000UI
Sardinha enlatada	~ 300 UI
Suco de laranja fortificado	~ 42 UI Vit D3

Fonte: Adaptado de Holick MF, 2007.

São muitos os fatores que interferem na concentração da vitamina D no plasma, tais como a concentração do fósforo e paratormônio (PTH), a atividade das enzimas do Citocromo P-450 (CYP24, que faz o catabolismo no rim, e a CYP3A4, que faz o catabolismo no fígado e intestino delgado), a incidência solar, a latitude, a estação do ano, a obesidade, gravidez e o envelhecimento (S. JUNIOR, 2011; WACKER, 2013; ZHOU, 2006). Todavia, é importante considerar que, sendo a exposição solar a principal via de obtenção da vitamina D, havendo diminuição na transmissão da radiação UVB solar para a superfície da terra, como as ocorridas em locais com elevados índices de poluição do ar ou em dias nublados, ou ainda, outros

fatores que interfiram com a penetração da radiação UVB na pele, a síntese cutânea de vitamina D₃ será afetada (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015). Atualmente, a população de centros urbanos apresenta baixa exposição à luz e/ou a faz com uso de protetores solares. A exposição solar regular necessária é aquela, sem o uso do bloqueador solar, por pelo menos 15 minutos em três ou quatro dias na semana. Além disso, sabe-se que as pessoas idosas têm a capacidade de síntese reduzida (CLIPP *et al.*, 2011).



Fonte: Adaptado de SARAFF; SHAW, 2015.

Figura 1. Principais etapas da síntese da Vitamina D no organismo. O 7-deidrocolesterol é convertido em pré-vitamina D₃ por meio da ação de raios UVB. A pré-vitamina D₃ é transportada para o fígado pela proteína transportadora (DPB) onde sofre hidroxilação pela enzima CYP2R1, dando origem ao calcidiol. O calcidiol sofre nova hidroxilação no rim pela enzima CYP27B1 dando origem ao calcitriol ([1,25(OH)₂D₃]), a forma biologicamente ativa da vitamina D.

No que tange às ações celulares, estima-se que o calcitriol module direta ou indiretamente cerca de 3% do genoma humano, participando do controle de funções essenciais à manutenção da homeostase sistêmica, tais como crescimento, diferenciação e apoptose celular, regulação dos sistemas imunológico, cardiovascular e musculoesquelético, no metabolismo da insulina, e redução do risco de doenças crônicas, incluindo doenças autoimunes e câncer (S. JUNIOR, 2011; CASTRO, 2011). As principais ações biológicas ocorrem através da mediação do receptor de vitamina D, conhecido como VDR (do inglês: *vitamin D receptor*), que está presente nos principais sítios de ação da vitamina D, como rim, glândulas paratireoides, intestino e osso. O receptor VDR pertence à superfamília dos receptores nucleares para hormônios esteroides e faz ligação heterodímera com o receptor do ácido retinóico (RXR), formando o complexo RXR-VDR. Este complexo estimula a transcrição gênica, ligando-se às sequências específicas do DNA, que são consideradas o elemento-resposta da vitamina D (VDRE) (MAEDA *et al.*, 2014; SCHUCH *et al.*, 2009).

Com o propósito de avaliação sérica, o comitê do *Institute of Medicine* (IOM, Estados Unidos) considera valores inferiores a 20ng/ml (50nmol/L) como indicadores para deficiência de vitamina D (DVD), sendo 10ng/ml (25nmol/L) caracterizada como DVD grave e 10-19ng/ml (25-49nmol/L) caracterizada como insuficiência. Além disso, concentrações inferiores a 10ng/ml associam-se ao raquitismo e a osteomalácia tanto em crianças quanto em adultos. Enquanto, concentrações de 10-19ng/ml estão relacionadas com aumento da reabsorção óssea e risco elevado de hipoparatiroidismo secundário. Visto isso, o IOM recomenda uma concentração mínima de 20ng/ml como adequada para manter a saúde óssea em todas as idades (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015; MENG-XI *et al.* 2015). No entanto, a *Endocrine Society* (Estados Unidos) propõe pontos de corte diferentes dos pontos apresentados acima. Para esta instituição, concentrações séricas abaixo de 20 ng/ml (50 nmol/L) são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/ml (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/ml (75 e 250 nmol/L) como suficiência (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015; HOLICK, 2007).

Todavia, deve-se ter atenção com as suplementações, uma vez que ingestões excessivas de suplementos nutricionais, incluindo os de vitamina D, são prejudiciais à saúde. Quantidades séricas acima de 100 a 150 ng/mL podem causar

hipercalcemia e hiperfosfatemia, com calcificação de tecidos moles e sintomas como anorexia, dores de cabeça e diarreia (HOLICK *et al.*, 2012).

Fisiologia da vitamina D na gestação

A gestação humana é acompanhada de transformações fisiológicas, metabólicas, anatômicas e psicológicas. Todas elas acontecem de formas diferentes entre as mulheres e são necessárias para promover um ambiente favorável ao desenvolvimento do feto. A obtenção de nutrientes, dentre eles as vitaminas, ocorrem a partir do consumo dietético materno e seus estoques. Desta forma, o feto em desenvolvimento obtém os níveis necessários de vitamina D a partir da corrente sanguínea materna (SHU-QIN WEI *et al.*, 2013). Estudos mostram que estoques adequados de vitamina D materna estão relacionados com melhor estado nutricional fetal e prevenção de condições adversas no período neonatal (DROR, 2011).

Os primeiros achados sobre a importância de níveis maternos adequados para a vitamina D estão associados com a mineralização óssea fetal e o balanço de cálcio entre mãe e feto, durante o período gestacional (SPECKER, 2004). Sabe-se que o feto acumula aproximadamente 30g de Ca^{2+} durante o período gestacional, dos quais 99% serão retidos na formação do esqueleto e esta retenção é maior no terceiro trimestre gestacional (HOLICK *et al.*, 2012). A recomendação dietética para a ingestão diária de vitamina D, durante a gestação, é de 5 μg ou 200UI, sendo que para as gestantes expostas regularmente ao sol, não é necessária suplementação dietética (VITOLLO, 2014). No entanto, já é bem descrito a importância desta vitamina em outras ações maternas e fetais, como por exemplo, auxilia na produção da insulina materna, atua na formação glomerular fetal, reduz o risco da obesidade materna e fetal, e parece atuar na maturação e desenvolvimento do sistema nervoso central (SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2016; NASCIMENTO, 2013; NASCIMENTO, 2012).

Muito tem se discutido sobre o período mais crítico para o desenvolvimento fetal, quando em condições de hipovitaminose D. Alguns dados sugerem que o primeiro e o terceiro trimestres são os mais críticos, por relacionarem-se com o desenvolvimento dos sistemas, crescimento e depósito de massa óssea fetal (NASCIMENTO, 2013; GRAHAM *et al.*, 2007). Desta forma, entender quando a mãe apresenta riscos para a deficiência ou determinar os valores séricos da vitamina D materna pode ser uma importante ferramenta diagnóstica na prevenção de

condições adversas relatadas, tais como o DMG, baixo peso ao nascer e a eclampsia (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015, 2015).

Quanto às alterações fisiológicas durante a gestação, sobre o organismo materno, sabe-se que há alterações hormonais para garantir adequadas condições de desenvolvimento fetal. Dentre estas alterações, os hormônios relacionados com o balanço do cálcio (PTH, estradiol, prolactina e outros) estão aumentados (KOVACS *et al.*, 2005). Essas mudanças fisiológicas garantem maiores condições de absorção do cálcio, via intestino delgado; assim como maior retirada de cálcio do esqueleto materno. Para a vitamina D, é necessário que a mãe mantenha seus níveis de vitamina D dentro da normalidade, pois a concentração fetal é aproximadamente 20% inferior à materna. Tais diferenças garantem que a vitamina passe da circulação materna para a fetal, via circulação hemocorial. Em condições normais, a concentração sérica materna de vitamina D chega a triplicar durante a gestação, sendo este efeito iniciado já no primeiro trimestre (MORLEY *et al.*, 2006).

Estudos experimentais ainda apresentam dados conflitantes sobre os mecanismos moleculares envolvidos, porém, todas as modificações visam garantir maior aporte de vitamina D e cálcio para o organismo em formação. Estudos que acompanharam a densidade óssea de mulheres durante a lactação verificaram que, quando houve hipovitaminose D, esta densidade é reduzida (GALE *et al.*, 2008).

Características do diabetes gestacional

O DM é uma doença crônica e evolutiva conhecida pelos distúrbios no metabolismo de diversos nutrientes, e por alterar a capacidade de secreção da insulina e a absorção da glicose, levando à hiperglicemia (LIRA, 2010). A prevalência do diabetes mellitus (DM) tem aumentado consideravelmente, caracterizando uma epidemia mundial e, quando manifestado durante a gestação, pode ocorrer entre 1 a 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada (ZHANG *et al.*, 2015; LIRA; DIMENSTEIN, 2010; American Diabetes Association, 2010).

O DMG é um estado de intolerância à glicose que se manifesta durante a gravidez pela alteração da função das células β -pancreáticas, tornando-as insuficientes para satisfazer as necessidades de insulina do corpo, em associação com o aumento da resistência à insulina (JOERFENSEN; LAMONT; TORLONI, 2014; JELSMA *et al.*, 2013). Os critérios de diagnóstico são glicemia de jejum ≥ 92 mg/dL, mas com glicemia de jejum <126 mg/dL na primeira visita pré-natal, e pelo

menos um resultado anormal no Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) entre 24 e 28 semanas de gestação (COMINETTI; COZZOLINO, 2009). O reconhecimento do DMG é importante durante a assistência pré-natal, uma vez que esta condição está associada com risco aumentado de prematuridade, infecções maternas e fetais, hipertensão arterial materna, eclampsia e hipoglicemia neonatal, dentre outras (Joerfensen, 2014; Meng-Xi, 2015; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM, 2008; Yazdchi, 2016; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016).

A maioria das mulheres diagnosticadas com DMG tem um risco aumentado de desenvolver DM no futuro. Cerca de 10-50% das mulheres com DMG desenvolvem diabetes mellitus dentro de 10 a 15 anos após o parto e os filhos destas mães são mais propensos à obesidade e intolerância à glicose (S. JUNIOR, 2011, BAKER, 2012; ABELL *et al.*, 2015). Por isso, recomenda-se que haja um acompanhamento regular dessas mulheres, principalmente quando há anseio para uma futura gestação.

Alguns fatores devem ser observados durante a assistência pré-natal, pois são considerados fatores de risco para o desenvolvimento do DMG. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016), mulheres com idade acima dos 35 anos e com histórico familiar de diabetes devem ser monitoradas. O quadro 1 apresenta os principais fatores de risco relacionados com o desenvolvimento do DMG. No entanto, cabe ressaltar que tais fatores são insuficientes para determinação do risco, sendo necessário o acompanhamento dos níveis da glicemia de jejum e realização do TOTG.

Entende-se que a gestação é uma condição fisiológica que naturalmente predispõe à resistência à insulina (RI), com elevações na concentração da glicose à medida que a gestação progride. Por tanto, a RI pode ser resultado de uma combinação do aumento da adiposidade materna com a diminuição da sensibilidade à insulina causada pelos hormônios placentários (LIRA *et al.* 2010). Além disso, o principal hormônio relacionado com a RI durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, que tem seus níveis aumentados a partir do segundo trimestre, porém, sabe-se hoje que outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, prolactina, estrógeno e progesterona também estão envolvidos nesse processo (LIRA, 2010; REECE; LEGUIZAMÓN; WIZNITZER, 2009; SBEM, 2008).

Atualmente, diversos estudos clínicos e experimentais relacionam o surgimento do DMG com os níveis séricos da vitamina D materna. Muitos apresentam achados de risco aumentado para pré-eclâmpsia, resistência à insulina e ao aumento da frequência de parto cesáreo, quando esta vitamina está reduzida (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015; OLIVEIRA et al., 2016; JELSMA *et al.*, 2013, LACROIX *et al.*, 2014). Tais relações e consequências serão discutidas e apresentadas a seguir.

Quadro 1. Principais fatores de risco associados com o desenvolvimento do diabetes gestacional segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Idade materna avançada.
Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual.
Deposição central excessiva de gordura corporal.
História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau.
Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual.
Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG.
Síndrome dos ovários policísticos.
Baixa estatura (menos de 1,5 m).

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)

Associação entre os níveis da 1,25(OH)D materna e o risco do DMG: achados clínicos e experimentais

Diversas evidências científicas apontam para uma importante relação entre a deficiência de vitamina D materna e alterações do metabolismo da glicose, com risco elevado de desenvolvimento do DMG. Dados epidemiológicos indicam que muitas mulheres grávidas têm baixos níveis de vitamina D e a deficiência (<20 ng/mL) parece ser mais evidente em gestantes obesas. Pretende-se com este tópico apresentar e discutir os principais achados clínicos, experimentais e de revisões sistemáticas com essas associações.

Há fortes evidências científicas para a relação da hipovitaminose D e o desenvolvimento do DMG. Por exemplo, uma metanálise de 2012 indicou uma relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e a prevalência do DMG (POEL *et al.*, 2012), assim como, outro estudo semelhante e que avaliou 20 outros estudos

observacionais independentes, também observou fortes evidências de que a deficiência de vitamina D eleva o risco para o desenvolvimento do DMG (ZHANG *et al.*, 2015). Alguns mecanismos biológicos e moleculares são apresentados, dentre eles, o efeito da vitamina D, via receptor VDR nas células β -pancreáticas, sobre a regulação do cálcio intracelular. Esta ação, provavelmente, melhora a expressão dos transportadores da glicose e, conseqüentemente, atenua o quadro de RI apresentado fisiologicamente durante a gestação (JOERFENSEN; LAMONT; TORLONI, 2014; OLIVEIRA, 2016; BARCHETTA *et al.*, 2013).

Em contrapartida, poucos são os estudos que avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina D sobre os parâmetros metabólicos em gestantes diagnosticadas com DMG. Um ensaio clínico conduzido por Asemi e colaboradores (2013) com 54 mulheres diagnosticadas com DMG, no qual as mulheres foram divididas aleatoriamente em dois grupos, com suplementação (50000 UI em dois momentos: início do estudo e após 21 dias de estudo) ou placebo. As amostras sanguíneas de ambos os grupos foram coletadas após seis semanas de intervenção e os resultados indicaram aumento significativo da vitamina D, com redução das concentrações de glicose e insulina sérica, nas gestantes suplementadas.

Achados semelhantes foram vistos por Roya Yazdch *et al.* (2016) em um ensaio clínico randomizado do tipo controlado e duplo-cego. Nesse estudo, 76 gestantes diagnosticadas com DMG com período gestacional entre 24 e 28 semanas foram acompanhadas e avaliadas pelo período de oito semanas. Os pacientes do grupo vitamina D (n=38) receberam suplementação de 50.000 UI uma vez a cada duas semanas após uma refeição, com água. Todos os indivíduos consumiram 400 mcg de ácido fólico desde o início da gravidez e 60 mg de sulfato ferroso a partir do segundo trimestre. Por fim, os pesquisadores encontraram elevação dos níveis da vitamina D sérica e redução significativa da glicemia de jejum e da hemoglobina glicosilada (HbA1c), mas sem alterações dos níveis da insulina sérica. Contudo, Poel *et al.* (2012) acharam resultados conflitantes sobre a associação entre vitamina D e metabolismo da glicose e destacam a importância de ensaios clínicos pouco conclusivos, principalmente sobre o papel da suplementação da vitamina D no controle glicêmico do diabetes gestacional.

É importante destacar também que os resultados divergem quando comparamos o tipo de estudo realizado e população estudada. Um estudo de 2004 analisou os dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (1988-

1994), um importante estudo epidemiológico americano, que avaliou 6.228 pessoas, dentre elas 2.766 brancos não-hispânicos, 1.736 negros não-hispânicos e 1.726 americanos-mexicanos. A análise mostrou que os níveis de vitamina D são inversamente proporcionais à prevalência do diabetes e que essa relação não é forte nos negros não-hispânicos avaliados (SCRAGG *et al*, 2004). Resultados semelhantes também são vistos nos estudos do DMG, pois a análise da etnia é pouco avaliada, porém necessária, para determinar se as concentrações maternas de vitamina D possuem efeitos independentes sobre a glicemia e insulina, apesar da etnia (CLIFTON-BLIGH *et al*, 2008).

Por fim, a tabela 2 apresenta alguns estudos e seus principais achados quanto à relação da hipovitaminose D durante a gestação e os efeitos sobre a glicemia de jejum, insulina e gênese do DMG.

CONCLUSÃO

Esse artigo apresentou as principais ações fisiológicas da vitamina D, sobre o organismo materno e fetal, e discutiu alguns achados científicos sobre a associação da hipovitaminose D e o curso do DMG. Viu-se que a deficiência de vitamina D é, atualmente, considerada um problema de saúde pública mundial, porém, evitável. Uma alimentação variada e exposição solar regular garantem adequadas condições de formação da vitamina D, principalmente durante a gestação. Recentes evidências científicas também sugerem que a deficiência materna de vitamina D apresenta maior risco de complicações. Entretanto, é de suma importância considerar o tipo de estudo, a população estudada e o período gestacional avaliado. Além disso, ainda não é conclusiva a relação da suplementação da vitamina D sobre o quadro de resistência à insulina e DMG, tanto em estudos experimentais, quanto em estudos com humanos e epidemiológicos.

Tabela 2. Características dos estudos que avaliaram a associação dos níveis séricos da vitamina D e o desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional.

Referência	Ano de publicação	Tipo de estudo	Número de pessoas	Principais resultados
Yazdch et al.	2016	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado	76 gestantes: (38 DMG e 38 placebo)	As gestantes que receberam a suplementação apresentaram diminuição da glicemia de jejum, e no grupo de placebo foi observado aumento nos níveis de glicose em jejum e HbA1c.
Haidari et al.	2016	Transversal	90 gestantes: (45 DMG e 45 NGT)	Os níveis de 25(OH)D foram significativamente menores no grupo GDM comparado ao grupo NGT. Os níveis de insulina, estatisticamente não foram diferentes entre os grupos.
Parlea et al.	2013	Caso-controle	335 gestantes: (116 DMG e 219 sem diagnóstico)	As mulheres com DMG apresentaram níveis séricos significativamente mais baixos de 25-hidroxivitamina D em comparação com os indivíduos do grupo controle.
Asemi et al.	2013	Ensaio clínico controlado por placebo	54 gestantes	Os resultados indicaram aumento significativo da vitamina D, com redução das concentrações de glicose e insulina sérica, nas gestantes suplementadas.
Zhang et al.	2008	Caso controle	953 gestantes: (57 DMG e 114 controles)	As concentrações de 25(OH)D foram 20% mais baixos, em média, entre as mulheres que posteriormente desenvolveram DMG, em comparação com aqueles que não foram diagnosticados com GDM.
Maghbooli et al.	2008	Transversal	741 gestantes	Entre as mulheres grávidas com deficiência grave de 25(OH)D, a prevalência de GDM foi significativamente maior do que em mulheres com níveis da vitamina D normais, mas não houve diferença significativa entre a prevalência de IGT.

Legenda: DMG: diabetes mellitus gestacional; IGT: intolerância a glicose; NGT: tolerância à glicose normal

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELL, S.K. *et al.* Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 16, p. 13442-13473, 2015.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. **Diabetes Care**. v. 33, Suppl 1): p. 11- 61, 2010.

Baker, A. M; HAERI, S; CAMARGO, C.A. *et al.* First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**; v. 28, p. 164–168, 2012.

BARCETTA, I; DE BERNARDINIS, M; CAPOCCIA, D. *et al.* Hypovitaminosis D is Independently Associated with Metabolic Syndrome in Obese Patients. **PLOS One**. V. 8, n. 7, p. 686-689, 2013.

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011.

CLIFTON-BLIGH, R. J; MCEL DUFF, P; MCEL DUFF, A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 25, n. 6, p. 678–684, 2008.

COMINETTI, C; COZZOLINO, S. M. F. Biodisponibilidade de Nutrientes. 3ª ed. São Paulo; Manole; 2009. p. 298-318;513-541;554-568;616- 686;868-916.

DROR, Daphna K. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**. v. 23, n. 6, p. 422–426, 2011. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32834cb791

GALE, C. R; ROBINSON, S.M; HARVEY, N.C. *et al.* Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. **Eur J Clin Nutr**. v. 62, n. 1, p. 68-77, 2008.

GALVÃO, L.O; GALVÃO, M.F; REIS, C. M. S. *et al.* Considerações atuais sobre a vitamina D. **Brasília Medica**. Brasília. v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.

GRAHAM, DEVEREUX; AUGUSTO, A. LITONJUA; STEPHEN, W. TURNER; LEONE, C. A. CRAIG. *et al.* Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. **Am J Clin Nutr**. v. 85, n. 3, p. 853-859, 2007.

HANSEN, K.E; JOHNSON, M. G. An update on vitamin D for clinicians. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**. v. 23, n. 6, p. 440-444, 2016.

HOLICK, M. F; BINKLEY, N. C; BISCHOFF-FERRARI, H.A; GORDON, C. M. *et al.* Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 97, n. 4, p. 1153-1158, 2012.

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **New England Journal Medical**. v. 357 N. 3 357:266-281, 2007.

JELSMA, J. G; VAN POPPEL, M. N; GALJAARD, S. *et al.* DALI: Vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus (GDM) prevention: an European multicentre, randomised trial – study protocol. **BMC Pregnancy and Childbirth.** v. 5, n. 13, p. 142, 2013.

JOERFENSEN, J. S; LAMONT, R.F; TORLONI, M.R. Vitamin D and gestational diabetes: an update. **Clinical Nutrition** v. 17, n. 4, p. 360-367, 2014.

KOVACS, C.S; WOODLAND, M.L; FUDGE, N;J; FRIEL, J. K. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 289, n. 1, p. 133-144, 2005.

LACROIX, M; BATTISTA, M. C; DOYON, M. *et al.* Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. **Acta Diabetológica.** v. 51, n. 4, p. 609-616, 2014.

LIRA, L. Q. de; DIMENSTEIN, R. Vitamina A e diabetes gestacional. **Revista da Associação Médica Brasileira.** São Paulo, v. 56, n. 3, p. 355-359, 2010.

LU, M; XU, Y; LV, L. *et al.* Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Arch Gynecol Obstet.** v. 293, n. 5, p. 959–966, 2016. doi:10.1007/s00404-016-4010-4

MAEDA, S.S; BORBA, V.Z.C; CAMARGO, M.B.R. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.** v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014.

MARQUES, C.D.L; DANTAS, A.T; FRAGOSO, T.S; DUARTE, A.L.B.P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia.** São Paulo, v. 50, n. 1, p. 67-80. 2010.

MENG-XI, Z; GUO-TAO, P; JIAN-FEN, G. *et al.* Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Nutrients.** v. 7, n. 10, p. 8366-8375, 2015.

MORLEY, R; CARLIN, J.B; PASCO, J.A; WARK, J.D. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 91, n. 3, p. 906-912, 2006.

NASCIMENTO, F.A; Ceciliano, T.C; Aguila, M.B; MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. Maternal vitamin D deficiency delays glomerular maturity in F1 and F2 offspring. **PLoS One.** v. 7, n. 8, e41740. 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0041740. Epub 2012 Aug 21

NASCIMENTO, F.A; CECILIANO, T.C; AGUILA, M.B; MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. Transgenerational effects on the liver and pancreas resulting from maternal vitamin D restriction in mice. **J Nutr Sci Vitaminol.** v. 59, n. 5, p. 367-374, 2013.

- PÉREZ-HERNÁNDEZ, N; Duque; NOSTROZA, M. C. *et al.* Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive Review. **Korean J Intern Med.** v. 31, n. 6, p. 1018-1029, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.224>
- OLIVEIRA, F.P.A; FREITAS, L.S; VIEIRA, G.G; RIBEIRO, M.F. *et al.* Vitamina D associada à resistência insulínica. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 42, n. 2, p. 105-109, 2016.
- POEL, Y.H; HUMMEL, P; LIPS, P; STAM, F. *et al.* Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Internal Medicine.** v. 23, n. 5, p. 465 – 469, 2012.
- REECE, E.A; LEGUIZAMÓN, G; WIZNITZER, A. Gestational diabetes: the need for a common ground. **Lancet.** v. 373, n. 9677, p. 1789-1797, 2009.
- S. JUNIOR, E.P; FERNANDES, D.C; ALMEIDA, A. T. F. *et al.* Epidemiologia da deficiência de vitamina D. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 4, n. 3, 2011.
- SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, D; ANDERSON, G.H; POON, A.N; PANNIA, E. *et al.* Maternal fat-soluble vitamins, brain development, and regulation of feeding behavior: an overview of research. **Nutr Res.** v. 36, n. 10, p. 1045-1054, 2016. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.09.009.
- SARAFF, V; SHAW, N. Sunshine and vitamin D. **Archives of Disease in Childhood.** v. 101, n. 2, p. 190–192, 2016.
- SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo. v. 53, n. 5, p. 625-633, 2009.
- SCRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey **Diabetes Care**, v. 27, n. 12, p. 2813-2818, 2004.
- SHU-QIN, W.; HUI-PING, Q; ZHONG-CHENG, LUO; WILLIAM, D. F. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* v. 26, n. 9, p. 889-899, 2013
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes– São Paulo: AC Farmacêutica, p. 69-71, 2015-2016.
- SPECKER, B. Vitamin D requirements during pregnancy. **Am J Clin Nutr.** v. 80, n. 6, p. 1740S–1747S, 2004.
- TSIARAS, W.G; WEINSTOCK, M.A. Factors influencing vitamin D status. **Acta Derm Venereol.** v. 91, n. 2, p. 115-124. 2011.
- URRUTIA-PEREIRA, M; SOLÉ, D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. **Revista Brasileira de Pediatria.** v. 33, n. 1, p. 104-113, 2015.

VITOLLO, M.R. **Nutrição - da Gestação ao Envelhecimento**. 2ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2014. cap 12, p. 98-106.

WACKER, M; HOLICK, M.F. Vitamin D - Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. **Nutrients**. v. 5, n. 1, p. 111-148, 2013.

WEINERT, L.S; REICHELT, A.J; SCHMITT, L.R; BOFF, R. *et al.* Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Adverse Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, 2016. e0164999.
doi:10.1371/journal.pone.0164999.

WOLF, G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. **J Nutr**. v. 134, n. 6, p. 1299-302, 2016.

ZHANG, M.X; PAN, G.T; GUO, J.F. *et al.* Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Nutrients**. v. 7 n. 10, p. 8366-8375, 2015.

ZHOU, C; ASSEM M, TAY J.C; WATKINS, P.B. *et al.* Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. **J Clin Invest**. v. 116, n. 6, p. 1703-1712, 2006.