

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE NUTRIÇÃO  
MESTRADO EM NUTRIÇÃO**

**EDSON PERROTTI**

**VITAMINA D: ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1  
EM LOCALIDADE ENSOLARADA NA LATITUDE 09°37'57"S**

Maceió  
2013

**EDSON PERROTTI**

**VITAMINA D: ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1  
EM LOCALIDADE ENSOLARADA NA LATITUDE 09°37'57" S**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Nutrição da Universidade Federal de  
Alagoas como requisito à obtenção do  
título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suzana Lima de  
Oliveira

Maceió  
2013

**VITAMINA D: ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM  
DIABETES TIPO 1 EM LOCALIDADE ENSOLARADA –  
LATITUDE 09°37'57" S**

**Edson Perrotti**

A Banca Examinadora, reunida aos 29 dias do mês de maio do ano de 2013, considera o(a) candidato(a) **APROVADO**.

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suzana Lima de Oliveira  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas  
(Orientadora)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Terezinha da Rocha Ataíde  
Faculdade de Nutrição  
Universidade Federal de Alagoas  
(Examinadora)

---

Prof. Dr. Claudio Fernando Rodrigues Soriano  
Escola de Ciências Médicas de Alagoas  
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas  
(Examinador)

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este Mestrado aos meus pais, Luci e Edson, por acreditarem incondicionalmente na possibilidade de nossas realizações, pelo apoio, confiança e incentivo; por terem me ensinado que a dedicação e a perseverança nem sempre trazem os resultados esperados, mas sim a recompensa e satisfação do dever cumprido.

Amo muito e me orgulho demais de vocês. É nossa a vitória da conquista deste Mestrado.

Um beijo carinhoso para vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a DEUS por tudo, pela oportunidade da vida em toda a sua plenitude.

À Dra. Suzana, pelo direcionamento, pela orientação e sábia paciência durante a execução deste projeto.

À Mayara e Clarice, acadêmicas de nutrição e colaboradoras neste trabalho, pelas reuniões de discussão e pronta dedicação em diversas partes dessa dissertação.

À minha família, esposa e filhos, Alessandra, Matheus e Arthur que puderam entender as minhas ausências bem como as eventuais irritabilidades advindas de minha ansiedade e da dedicação ao estudo superior. Agradeço por compreenderem que o futuro se constrói com as ações dedicadas ao presente e que nesse sentido, eventualmente, alguns sacrifícios são necessários.

Às minhas irmãs e aos meus familiares, pela atenção e incentivo, pela curiosidade junto ao meu trabalho na elaboração dessa dissertação.

Aos colegas de turma, por direta ou indiretamente, no convívio diário e dos momentos de descontração, trazerem motivação para todos nós.

Ao Sr. Eduardo Carlos, pela ajuda fundamental, paciência e longas conversas durante a avaliação estatística.

A todos os professores, que mesmo não nominados, participaram desta caminhada. Mestres e doutores na arte de construir o nosso mundo, unindo diariamente peças do conhecimento.

Muito obrigado é pouco para expressar minha gratidão a todos vocês.

## RESUMO

Desde o primeiro momento histórico em que foi percebido até hoje, demonstrou-se que não existe cura para o Diabetes Mellitus (DM), mas sim controle dos seus efeitos deletérios. O avanço registrado para reduzir as consequências dessa enfermidade tem sido muito amplo, particularmente na segunda metade do século XX, quando se diferenciaram os vários tipos de DM, dentre eles o tipo 1 do tipo 2. Esse traço de fatalismo a respeito da cura que tem o DM impulsionou muitas pesquisas a serem realizadas, focando-se nos últimos anos em fatores que anteriormente eram insuspeitos, dentre eles destacando-se os ambientais, visto que diversos estudos indicaram uma possível conexão entre o DM1 e a vitamina D, em razão do papel desta na ativação de genes implicados nas mais diversas funções biológicas. Consequentemente, se avançou na interpretação sobre o papel da radiação UV no processo metabólico dessa vitamina, pois o indivíduo precisa receber luz solar direta na pele para que ocorra a sua síntese. Desta forma, começou a ser investigado o eixo radiação solar UV em diversas latitudes do planeta e DM1, sendo que a ampla maioria das pesquisas buscou correlacionar incidência de DM1 e latitude em localidades com menor incidência de raios UV, mais afastadas da linha do equador. Somente três estudos se focaram na relação DM1 e vitamina D em regiões ensolaradas. Este estudo objetivou Investigar a relação entre níveis séricos de vitamina D (decorrentes do estado nutricional em vitamina D e exposição ao sol) e controle do DM1, em portadores desta patologia, residentes na cidade de Maceió (Alagoas). Testou-se a hipótese de que o estado nutricional suficiente em vitamina D está associado com melhor controle do DM1. Metodologicamente se procedeu em duas dimensões, sendo a primeira delas uma revisão de literatura que permitiu apresentar os fundamentos teóricos do tema escolhido; na segunda, no artigo original, se apresentam os resultados da investigação de 19 portadores de DM1, residentes na cidade de Maceió (região ensolarada, latitude 9°37'57"S), com idade  $\leq$  14 anos, para verificar se existe uma relação entre o controle do DM1 e estado nutricional suficiente de vitamina D. Não foi possível confirmar a hipótese. Conclui-se que novos estudos devem considerar mudanças metodológicas no instrumento de pesquisa, no tipo de estudo e no papel das próprias crianças na coleta de dados.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus tipo 1. Irradiação UVB. Vitamina D.

## ABSTRACT

From the first moment in history, when it was perceived until today, it was shown that there is no cure for Diabetes Mellitus (DM), but control of its deleterious effects. The progress achieved to reduce the impact this disease has been very broad, particularly in the second half of the twentieth century when various types of diabetes, among them type 1 type 2, were differentiated. This trait of fatalism about the healing of DM has boosted the many researches to be carried out, focusing in recent years on factors that were previously unsuspected, including highlighting the environmental, since several studies have indicated a possible connection between the DM1 and vitamin D, because of its role in the activation of genes involved in several biological functions. Consequently, progress has been made in the interpretation of the function of UV radiation in the metabolic process of this vitamin because the individual must receive direct sunlight on the skin for its synthesis to occur. Therefore, began to be investigated the solar UV radiation axis at various latitudes of the planet and DM1, whereas the vast majority of the research sought to correlate the incidence of DM1 and latitude and in locations with lower incidence of UV rays, further away from the equator. Only three studies focused on the relationship DM1 and vitamin D in sunny regions. This study aimed to investigate the relationship between serum vitamin D (under the nutritional status of vitamin D and sun exposure) and control of DM1 in patients with this pathology, residents in the city of Maceió (Alagoas). We tested the hypothesis that the nutritional status sufficient in vitamin D is associated with better control of DM1. Methodologically it was proceeded in two dimensions, the first being a review of the literature has allowed to present the theoretical foundations of the chosen theme, and in the second, in the original article are presented research findings of 19 patients with DM1, residents in the city of Maceió (a sunny region, latitude 9°37'57"S), aged  $\leq 14$  years, to see if there is a relationship between the control of DM1 and sufficient nutritional status vitamin D. It was not possible to confirm the hypothesis. We conclude that further studies should consider methodological changes in research instrument, the type of study and the role of children themselves in data collection.

**Keywords:** type 1 Diabetes mellitus. UVB irradiation. Vitamin D.

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO DE REVISÃO

Figura 1 - Dados Mundiais de DM no ano 2012 .....	31
Figura 2 - Respostas glicêmicas de indivíduos diabéticos do tipo 1, durante exercício físico leve-moderado .....	50
Figura 3 - Nomenclatura e estrutura química dos precursores e metabólitos vitamina D .....	53
Figura 4 - Síntese da $1\alpha,25(\text{OH})$ Vitamina D.....	55
Figura 5 - Radiação de acordo com o seu comprimento de onda .....	66
Figura 6 - Espectro de Radiação Electromagnética. ....	66
Figura 7 - Movimentos da Terra: sobre si mesma (rotação); em torno do sol (translação).....	68
Figura 8 - Distribuição da Radiação Solar: Ângulo Zenital (Z).....	70
Figura 9 - Distribuição percentual da radiação solar incidente. ....	70
Figura 10 - Latitude e Longitude.....	71
Figura 11- Latitude. Radiação solar incidente	71
Figura 12 - Incidência mundial de Diabetes Mellitus tipo 1 (100.000/ano) .....	77
Figura 13 - Taxas padronizadas por idade de incidência de diabetes tipo 1 por 100.000 meninos <14 anos de idade, segundo latitude, em 51 regiões em todo o mundo, 2002 .....	79
Figura 14 - Mecanismos de ação (ativos) da vitamina D na proteção contra diabete.....	82
Figura 15 - Regulação da resposta imune pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .....	84

### ARTIGO DE RESULTADOS

Figura 1 - Valores médios diários mensais do Índice UV na Cidade de Maceió (ano 2008) .....	105
---	-----



## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO DE REVISÃO

Tabela 1 - Tabela 1 - Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos .....	23
Tabela 2 - DM1. Ano 2011. Dados mundiais .....	31
Tabela 3 - DM. Dados ano 2011 e previsão para o ano 2030 .....	31
Tabela 4 - Prevalência mundial de DM 1 estimada para 2030 .....	32
Tabela 5 - Preparações insulínicas e farmacocinética .....	39
Tabela 6 - Objetivos Glicêmicos .....	40
Tabela 7 - Esquemas de aplicações Múltiplas Doses de Insulina (MDI) .....	40
Tabela 8 - Cálculo da dose basal de insulina diária .....	41
Tabela 9 - Cálculo do bolo refeição .....	41
Tabela 10 - Cálculo da sensibilidade à insulina (SI) .....	42
Tabela 11 Cálculo do bolo corretivo .....	42
Tabela 12 Diretrizes Nutricionais no Diabetes .....	47
Tabela 13 - Valores para a classificação dos alimentos de acordo com o índice glicêmico e a carga glicêmica .....	48
Tabela 14 - Condicionantes do metabolismo da vitamina D .....	56
Tabela 15 - Critérios diagnósticos para deficiência de vitamina D .....	59
Tabela 16 - Estudo de Carvalho e Barge – Revisão Sistêmica .....	63
Tabela 17 - Estudo de Carvalho e Barge – Normas de Orientação Clínica (NOC) .....	63
Tabela 18 Estudo de Carvalho e Barge – Revisões baseadas em evidências .....	64
Tabela 19 Classificação dos Índices UV .....	67
Tabela 20 - Brasil. Comparativo de ocorrências notificadas. Ano 2009 .....	85
<b>ARTIGO DE RESULTADOS</b>	
Tabela 1 - Condições para coleta de sangue .....	96
Tabela 2 - Dados antropométricos, bioquímicos e de diagnóstico de pacientes portadores de DM1, com idade $\leq 14$ anos .....	99
Tabela 3 - Obtenção de vitamina D por pacientes portadores de DM1, com idade $\leq 14$ anos .....	100
Tabela 4 - Exposição ao sol de pacientes portadores de DM1, com idade $\leq 14$ anos .....	100
Tabela 5 - Estado nutricional em Vitamina D e parâmetros clínicos e bioquímicos do diabetes tipo 1, de pacientes portadores de DM1, com idade $\leq 14$ anos .....	101
Tabela 6 - Correlação entre o grupo de variáveis independentes ( $A^{[a]}$ ) e o grupo de variáveis dependentes ( $B^{[a]}$ ), na análise da relação entre estado nutricional em vitamina D e diabetes tipo 1, em pacientes portadores de DM1, com idade $\leq 14$ anos .....	102
Tabela 7 - Correlação ( $R^a$ ) e regressão ( $R^2$ ) linear entre estado nutricional de Vit. D, tempo de exposição ao sol, ingestão de vit. D e controle do DM1 (HbA1c), nos diferentes subgrupos de estado nutricional em vitamina D, em pacientes portadores de DM1, com idade $\leq 14$ anos .....	103
Tabela 8 - Relação entre estado nutricional em vitamina D e controle metabólico do diabetes, conforme os subgrupos de controle metabólico .....	104
Tabela 9 - Tipos de Inconsistências identificadas na informação fornecida pelos responsáveis dos pacientes portadores de DM1, com idade $\leq 14$ anos .....	106

## LISTA DE ABREVIATURAS

### CAPÍTULO DE REVISÃO

7-DHC: 7-deidro colesterol

A1c: hemoglobina glicada A1c

ADA: *American Diabetes Association*

AGEs: *advanced glycation end-products* (produtos finais da glicação avançada)

AGM: ácidos graxos monoinsaturados

AVE: acidente vascular encefálico

BC: bolo corretivo

CAD: cetoacidose diabética

CD40, CD80, CD86: moléculas coestimuladoras

CEP/CESMAC: Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Estudos Superiores de Maceió

CG: carga glicêmica

CHO: ingestão adicional de carboidrato

CML: carboximetilisina

CTL: células T citotóxicas

DATASUS: banco de dados do Sistema Único de Saúde

DC: células dendríticas

DCAC: *Diabetes care advisory comitee of Diabetes United Kingdom* (Comitê Consultivo de Cuidados com o Diabetes do Reino Unido)

DBP: *Vitamin D binding protein* (proteína de ligação da vitamina D)

DERI: *Diabetes Epidemiology Research International Group* (grupo internacional de pesquisa da epidemiologia do diabetes)

DCCT: *Diabetes control and complications trial* (julgamento sobre o controle do diabetes e das suas complicações)

DHCR7: 7-deidro-colesterol-redutase

DIAMOND: Diabetes Mondiale

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DM1a: Diabetes Mellitus tipo 1 autoimune

DM1b: Diabetes Mellitus tipo 1 idiopático

DRI: Ingestão Dietética de Referência

EASD: *European Association for Study of Diabetes* (Associação Europeia para o Estudo da Diabetes)

EDIC: *Epidemiology of Diabetes: Interventions and Complications* (epidemiologia do diabetes: intervenções e complicações)

EMME: norte da África

EURODIAB IDDM: *European Diabetes IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) Complications Study Group* [Diabetes Europeu: grupo de estudos das complicações do DMID (diabetes mellitus insulino-dependente)]

FPS: fator de proteção solar

FDA(US): *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)

FNB: *Food and Nutrition Board* (Conselho de Alimentação e Nutrição)

GAD 65: antidescarboxilase do ácido glutâmico

GH: hormônio de crescimento

GLP-1 *glucagon-like peptide 1* (peptídeo semelhante ao Glucagon-1)

HbA: hemoglobina A

HbA1c: Hemoglobina Glicada A1c

HC-FMUSP Hospital Central – Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo

HDL: *High Density Lipoproteins* (Lipoproteínas de alta densidade)

HLA: antígeno leucocitário humano

HPLC: *high performance/pressure liquid chromatography* (cromatografia líquida de pressão /alta performance)

HUPAA: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes

IA2 e IA2B: antitirosina-fosfatases

IDF: *International Diabetes Federation* (Federação Internacional do Diabetes)

IG: índice glicêmico

IGF-1: *insulin growth factor-1* (fator de crescimento tipo insulina-1)

IMC: índice de massa corporal

IL: interleucina

IPD: *immediate pigment darkening* (escurecimento imediato do pigmento)

IV: infravermelha

kB: fator nuclear Kappa-B

LADA: *latent autoimmune diabetes in adults* (diabetes auto-imune latente em adultos)

MØ: macrófagos

MDI: múltiplas doses de insulina

MHC classe I: complexo principal de histocompatibilidade classe I

NAD: neuropatia autonômica diabética

NE: nível de evidência

NIT: nível de ingestão tolerável

NPH: insulina humana neutral Protamine Hagedorn

NPL: *neutral protamine Lispro* (protamina neutra Lispro)

OMS: Organização Mundial de Saúde

OND: Observatório Nacional da Diabetes (Portugal)

PIA: *Protaminated Insulin Aspart* (insulina protamina Aspart)

PPD *Persistent Pigment Darkening* (escurecimento tardio do pigmento)

PR: Estado de Paraná (Brasil)

PTH: *parathyroid hormone* (hormônio da paratireoide)

RI: resistência à ação da insulina

ROS: espécies reativas de oxigênio

RR: Estado de Roraima (Brasil)

RS: Estado de Rio Grande do Sul (Brasil)

RX: Raios X

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

SBEM: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SI: sensibilidade à insulina

SICI: sistema de infusão contínua de insulina subcutânea

SNC: sistema nervoso central

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TG: triglicérides séricos

TMN: terapia médica nutricional

TN: terapia nutricional

TOTG: teste oral de tolerância à glicose

UI: unidade internacional

UV: raios ultravioleta

UVA: radiação solar ultravioleta A

UVB: radiação solar ultravioleta B

UVC: radiação solar ultravioleta C

VDR: receptor celular específico para vitamina D

VET: valor energético total

VDC: *Vitamin D Council* (Conselho da Vitamina D)

(Z): ângulo zenital

## **ARTIGO DE RESULTADOS**

ICA: anticorpos anti ilhotas

AZS: ângulo solar zenital

CEP/CESMAC – Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Estudos Superiores de Maceió

CLIA: imunoensaio competitivo por quimioluminescência

COEPE: Comitê de Ética em Pesquisa e Ensino do Centro Universitário CESMAC

CRESESB: Centro de Referencia para Energia Solar e Eólica Sergio de Salvo Brito.

CV: coeficiente de variação

D: deficientes (Vit. D)

DAISY: *Diabetes Autoimmunity Study in the Young* (Estudo de Diabetes Autoimune no Jovem)

DISS: *Diabetes Incidence Study in Sweden* (Estudo da Incidência do Diabetes na Suécia)

EDTA: ácido etilenodiaminotetracético

EST: estatura

IMC: índice de massa corporal

H<sub>0</sub>: hipótese nula

H<sub>1</sub>: hipótese alternativa

I: insuficientes (Vit. D)

MC: massa corporal

MED: *Minimum Erythema Dosis*

NOD: *Non Obese Diabetic* (Diabéticos não obesos)

P ou p: valor p

R: coeficiente de correlação

R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação (regressão)

S: suficientes (Vit. D)

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
2.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1(DM1) .....	18
2.1.1 Etiopatogenia .....	20
2.1.2 Diagnóstico.....	22
2.1.3 Complicações Clínicas .....	24
2.1.4 Implicações Bioquímicas: o papel dos produtos finais de glicação avançada, AGEs .....	28
2.1.5 Prevalência e Incidência.....	30
2.1.6 Controle.....	37
2.1.6.1 <i>Insulinoterapia</i> .....	38
2.1.6.2 <i>Terapêutica Nutricional</i> .....	45
2.1.6.3 <i>Atividade Física</i> .....	49
2.2 VITAMINA D.....	52
2.2.1 Estrutura Química .....	52
2.2.2 Metabolismo .....	53
2.2.3 Fatores que Influenciam o Metabolismo.....	55
2.2.4 Ações da 1,25(OH) <sub>2</sub> D.....	58
2.2.5 Deficiência e Insuficiência .....	59
2.2.6 Suplementação .....	61
2.3 RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (UV) .....	65
2.3.1 Caracterização .....	65
2.3.2 Efeitos da radiação UV na saúde humana. Protetores Solares.....	72
2.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 1 E VITAMINA D .....	74
2.4.1 Deficiência de Vitamina D na patologia do DM1 .....	74
2.4.3 Brasil: DM1 e Vitamina D .....	82
2.4.3 Aspectos Imunológicos na Relação DM1 e Vitamina D .....	85
<b>3 ARTIGO DE RESULTADOS</b> .....	<b>89</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>116</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>118</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>127</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica, de caráter autoimune, na qual as células  $\beta$ , nas ilhotas pancreáticas, são destruídas de forma seletiva, decorrendo deste processo uma lenta e progressiva perda da secreção de insulina. Na sua etiologia são reportados fatores ambientais e fatores de predisposição genética.<sup>1</sup>

Um estudo realizado pela Diabetes Mondiale (DIAMOND), entre os anos 1991 e 1994, com patrocínio da Organização Mundial de Saúde (OMS), revelou que a incidência do DM1 varia notavelmente entre diferentes regiões do planeta, sendo mais elevada em territórios com maiores latitudes, de ambos os hemisférios.<sup>2</sup> Uma vez estabelecida a associação entre DM1 e latitude, diversos pesquisadores estudaram a influência da deficiência de vitamina D na determinação de quadros patológicos de distintas naturezas, incluindo o DM1.<sup>2</sup>

Algumas evidências apontam para a influência do estado nutricional em vitamina D na ocorrência de diabetes tipo 1, nas diversas fases da vida humana. Hyponen et al (2001) mantiveram seguimento de recém nascidos vivos, durante 30 anos, e relataram redução da frequência de DM1 nos indivíduos que receberam suplementação de vitamina D, ajustada para características neonatais, sociais e antropométricas.<sup>3</sup> Zipitis e Akonberg detectaram que a suplementação de vitamina D, na primeira infância, pode proteger contra o desenvolvimento de DM1 posteriormente, durante a vida.<sup>4</sup>

A vitamina D pode ser considerada como um hormônio esteróide, com suficiente síntese através da pele por meio da exposição de seus precursores esteróides à luz solar, sendo satisfeita, por esse processo, quase a totalidade das necessidades.<sup>5</sup> Fatores que determinam a disponibilidade de raios ultravioleta (UV) influenciarão, por consequência, a síntese de vitamina D.

A latitude é um dos fatores significativos para a incidência dos raios UV na superfície terrestre. Segundo Tsiaras e Weinstock,<sup>6</sup> latitudes superiores a 35° - ou a 37°, para Holick<sup>7</sup>- têm menor recepção de raios UV, existindo consenso que, nessas regiões, os raios UV necessitam atravessar uma área mais extensa para alcançar a superfície terrestre.<sup>6,7</sup>

O Brasil é um país de dimensões continentais, portanto seu território inclui regiões com diferentes climas: equatorial, semiárido, tropical seco, tropical chuvoso

e subtropical chuvoso; os índices de radiação UV são variáveis, segundo a latitude, desde o extremo norte, no Monte Caburaí (RR), situado a 5°16'20" N, até o extremo sul, no Arroio Chuí (RS), a 33°45'03" S.<sup>8</sup>

No ano 2009, observou-se, nas diversas latitudes do território brasileiro, uma maior ocorrência do diabetes nas regiões mais distantes dos trópicos, conforme informa o Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, através do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS).<sup>8</sup>

Por outro lado, ainda que as condições geográficas favoreçam a incidência solar, as mudanças nos hábitos de exposição do organismo ao sol podem impor condições desfavoráveis à manutenção do estado nutricional em vitamina D, promovendo uma susceptibilidade, antes insuspeita, a uma série de doenças crônicas, a exemplo do DM1. As mudanças indicadas sugerem que a relação entre deficiência de vitamina D e maior incidência de DM1 poderia ser um fenômeno mais generalizado na superfície terrestre.

Alguns autores referem que a prevalência de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência, mesmo em regiões mais próximas do equador, atribuindo-se a mesma ao uso de roupas cobrindo áreas extensas do corpo, a menor suplementação dietética de vitamina D em relação a regiões menos ensolaradas, a maior pigmentação da pele e ao uso de protetores solares como medida profilática para o câncer de pele.<sup>9,10</sup>

Apenas três estudos avaliaram a incidência do DM1 e sua relação com o estado nutricional em vitamina D, em regiões situadas abaixo da latitude 37°; um dos estudos foi realizado na Índia, um país próximo ao Trópico de Câncer situado na latitude 30° 74' Norte, publicado por Borkar et al em 2009.<sup>11</sup> Os outros dois são publicações Bener et al em 2008 e 2009 e foram realizados no Catar, país árabe localizado na latitude 25° 30' Norte.<sup>12,13</sup>

No Brasil, os dados do DATASUS indicam diferenças nas incidências de DM1 em indivíduos com idade  $\leq$  14 anos, residentes em regiões do país localizadas em diversas latitudes<sup>8</sup>, embora as informações registradas no HIPERDIA – Sistema de Acompanhamento e Cadastramento de Hipertensos e Diabéticos/SUS – possam ainda ser de limitada abrangência em território nacional e sujeitas ainda, ao pernicioso efeito da subnotificação.<sup>14</sup>

Neste contexto, é recomendável não pesquisar apenas um determinado estado, embora este seja o foco de atenção, e sim incluir outros que se encontrem



localizados nos mesmos parâmetros de latitude, de forma que por analogia possa ser reduzido o risco da subnotificação.

A ausência de confiabilidade nos dados oficiais acrescenta a necessidade de elevar a produção científica destinada a relacionar, especificamente, o controle do DM1 e o estado nutricional em vitamina D, tanto em localidades distantes do Equador quanto próximas do mesmo.

O presente estudo constitui, portanto, uma contribuição ao conhecimento atual, considerando-se os seguintes três aspectos: a) a prevalência de DM1, como problema sanitário de importância; b) o fenômeno mundial da insuficiência/deficiência em vitamina D; e c) a influência das mudanças nos hábitos da população a respeito da proteção solar, incluindo regiões ensolaradas como alvo de preocupação com o estado nutricional em vitamina D. Desta forma, decidiu-se que o *locus* da pesquisa fosse a cidade de Maceió, latitude 09°37'57"S, em razão da sua condição de território ensolarado.

Conforme exposto, para alcançar o pressuposto da dissertação, no projeto foram definidos os seguintes aspectos:

### **Problema**

Qual é a relação entre o controle DM1 e a suficiência de vitamina D, em localidade ensolarada, como o município de Maceió: latitude 09°37'57"S.

### **Hipótese**

O estado nutricional suficiente em vitamina D se associa com melhor controle do DM1.

### **Justificativa**

Este estudo considera a possível associação entre suficiência de vitamina D e o controle do DM1, sendo que investigar essa relação pode proporcionar um estímulo para futuras pesquisas que visem a utilização de procedimentos terapêuticos, tais como a suplementação de vitamina D e a exposição segura ao sol, no intuito de auxiliar o controle do DM1, medidas essas de fácil execução e baixo custo. Pretende-se estimular as ações de prevenção da incidência de DM1, tornando-as também em auxiliares para o controle do DM1.

### **Objetivos**

Investigar a relação entre níveis séricos de vitamina D (decorrentes do estado nutricional em vitamina D e exposição ao sol) e controle do DM1, em portadores desta patologia, residentes na cidade de Maceió (Alagoas).

Apresenta-se o trabalho de dissertação em duas seções, a primeira das quais se reporta como uma revisão da literatura sobre quatro aspectos: a) diabetes, como processo de doença multifatorial; b) vitamina D; c) radiação UV, como fator determinante do estado nutricional em vitamina D; d) a associação entre DM1 e o estado nutricional em vitamina D.

A seção seguinte descreve o estudo realizado sobre o estado nutricional da vitamina D em uma amostra de portadores de DM1, residentes na cidade de Maceió, com idade  $\leq 14$  anos, com o objetivo de confirmar achados que indicam existir uma relação entre o controle do DM1 e estado nutricional suficiente de vitamina D.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

No território do antigo Egito, aproximadamente em 1550 A.C., foi onde se constatou, pela primeira vez, o diabetes como uma doença desconhecida, fato que se encontra registrado no papiro de *Ebers*, documento descoberto em 1862, na cidade de Tebas (atualmente Luxor).<sup>15,16</sup>

Na Índia, 500 anos A.C., a urina com gosto de mel, típica dos diabéticos, passou a integrar os Vedas (livros sagrados, antiga literatura). *Súsruta* (século IV, d.C.), considerado o pai da medicina hindu, descreveu o diabetes, diferenciando um tipo letal, próprio dos jovens, de outro tipo, inerente aos adultos.<sup>16</sup>

Na Grécia antiga, nos tempos da escola de *Hipócrates de Cos* (460-370 A.C.), provavelmente o diabetes não fosse conhecido, nem sequer suspeitado. Cultuavam a vida em harmonia com a natureza, a preparação e a manutenção da força física. O sedentarismo não era característico dessa época. No entanto, em sua vasta obra, no *Corpus Hippocraticum* detectam-se diversas manifestações indiretas referidas à dieta, ao exercício e à prevenção das enfermidades crônicas, como também do seu diagnóstico e prognóstico.<sup>16</sup>

O termo diabetes foi utilizado pela primeira vez, no século II D.C., por *Araeteus da Capadócia* (região central de Anatólia, na porção asiática da Turquia), sendo uma derivação do vocábulo grego *diabainó* que significa 'atravessar, passar pelas pernas, manter as pernas afastadas', aludindo a maior frequência e ao maior volume de urina que caracterizam a doença.<sup>17</sup>

Segundo Rezende, foi Willis, em 1670, quem, ao redescobrir o sabor adocicado da urina (já descrito pelos hindus), distinguiu dois tipos de diabetes: *mellitus* e *insipidus* (esta última não apresenta urina doce). Arduino (*apud* Rezende) afirma que o adjetivo *mellitus* teria sido acrescentado por Cullen, no século XVIII.<sup>3</sup> O diabetes era considerado uma patologia infrequente no século XIX, a prevalência e a incidência se mantiveram relativamente baixas durante o século XX, até meados da década de 50.<sup>15</sup>

Embora desde 1850 em diante tenham sido alcançados importantes progressos na compreensão do diabetes mellitus (DM), foi em 1949 que se produziu uma mudança de paradigma com o estudo de Himsworth denominado "A Síndrome

da DM e as suas Causas”, permitindo diferenciar o DM de início da juventude daquele do início da maturidade. Este estudo promoveu a compreensão da doença, ampliando o horizonte desde o campo puramente endocrinológico ao imunológico, infeccioso, bioquímico e, nas últimas décadas, molecular.<sup>17</sup> O progresso continuou, com a descoberta das insulinas modificadas, podendo interferir em seu tempo de ação (lispro, aspart, glargina e detemir).<sup>18</sup>

Nas décadas de 1950 e 1960, logrou-se determinar a sequência de aminoácidos da insulina de boi (Sanger e cols.), depois a pró-insulina (Steiner e cols.) e a pré-pró-insulina (Chan e cols.). Também na década de 1960, apresentaram-se evidências conclusivas a respeito da herança para o DM que ocorria na juventude, distinguindo-o daquele evidenciado na maturidade, tendo como base de diferenciação a dependência da insulina, passando a denominar-se DM1 quando dependente e DM2 quando não dependente.<sup>17</sup>

A imunologia ainda não impediu a eclosão do DM1 em indivíduos predispostos, mas facilitou o alcance de um importante benefício para esses portadores por impedir a rejeição nos casos de transplante pancreático e de ilhotas.<sup>18</sup>

Em relação à aparelhagem, os glicosímetros e a bomba de infusão de insulina também são responsáveis por ter fornecido uma importante contribuição para o controle dos pacientes diabéticos.<sup>18</sup>

Outra evolução conceitual relevante se localiza no planejamento alimentar. Durante a era pré-insulina, a dieta era quase que constituída por lipídios e proteínas, com baixíssima ingestão de glicídios.<sup>18</sup>

Os resultados de diversas pesquisas permitiram que progressivamente, a quantidade de glicídios fosse aumentada (de 40% até 55% do valor energético total - VET), em 1994 a American Diabetes Association (ADA), para diabéticos do tipo 1, admitiu a recomendação de uma dieta adaptada ao paciente, que inclui contagem de carboidratos e administração de uma quantidade de insulina de ação ultrarrápida, adequada para a metabolização e a manutenção da normoglicemia. A quantidade de lipídios foi diminuída porque a doença cardiovascular é a grande causa da mortalidade entre os pacientes.<sup>18</sup>

Do ponto de vista terminológico, Rezende assevera que *diabetes* é um termo utilizado em inglês, alemão e espanhol, ao passo que em francês e italiano houve apócope do ‘s’ final.<sup>19</sup>

No Brasil, tanto se usa *diabetes* como *diabete*, mas por causa da expressiva influência exercida pela literatura médica em língua inglesa, observa-se ultimamente uma notória opção pela forma *diabetes*. Apesar disso, os modernos dicionários da língua portuguesa aceitam as duas formas (com **s** e sem **s**), assim como os dois gêneros.<sup>19</sup>

### 2.1.1 Etiopatogenia

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) define DM como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que têm em comum a hiperglicemia, a qual é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos.<sup>20</sup> Torquato et al afirmam que se consideram valores normais  $\leq 99$  mg/dl, medidos de forma pré-prandial, ou  $\leq 140$  mg/dl, em condição pós-prandial.<sup>21</sup>

O DM é causado por fatores genéticos e ambientais, trazendo o indivíduo consigo, ao nascer, a possibilidade de contrair diabetes; essa disposição, concomitantemente com fatores tais como obesidade, infecções bacterianas e viróticas, traumas emocionais e gravidez, entre outros, pode provocar o aparecimento da doença mais cedo.<sup>20</sup>

Conforme a OMS, o DM deve classificar-se em: a) Diabetes Mellitus tipo 1 autoimune (DM1a) e Diabetes Mellitus tipo 1 idiopático (DM1b); b) Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2); c) Outros tipos específicos de DM; d) Diabetes Mellitus gestacional.<sup>17</sup> Das doenças endócrinas e metabólicas da infância, o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma das mais comuns.<sup>12,22,23</sup>

O DM possui duas categorias etiopatogenéticas: DM1 causada por uma deficiência absoluta de secreção de insulina, que se identifica através das evidências sorológicas de um processo patológico autoimune<sup>24</sup> cuja causalidade é complexa, apresentando um intrincado traço genético, composto por numerosos *loci* gênicos, além da determinação ambiental,<sup>22</sup> e DM2, provocada por uma combinação de resistência à ação da insulina e de resposta secretora de insulina compensatória inadequada, o que origina alterações funcionais em vários tecidos.<sup>24</sup>

Bener, Alsaied, Al-Ali et al estimam que no momento em que o DM1 é diagnosticado, 80-90% das células  $\beta$  se encontram destruídas, com um quadro de hiperglicemia crônica, alterações do metabolismo dos carboidratos, lipídios e das proteínas.<sup>12</sup> Em longo prazo, verifica-se dano, disfunção ou falência de vários

órgãos, em particular nervos, rins, olhos, coração e vasos sanguíneos.<sup>23</sup>

O DM1 pode ocorrer em qualquer idade, embora se observe alta frequência no período escolar e na adolescência, fenômeno que Lebttag, Sakae e Dal-Bó denominam de picos. O primeiro desses picos está associado com um aumento da exposição a agentes infecciosos, na época da admissão escolar.<sup>24</sup>

O segundo pico está vinculado ao aumento significativo do crescimento puberal induzido por esteróides gonadais, aumento da secreção puberal de hormônios do crescimento (que antagoniza a ação da insulina) e aos estresses inerentes à puberdade.<sup>19</sup> Observa-se destruição das células  $\beta$  pancreáticas mediada por processos autoimunes ou idiopáticos, levando à deficiência absoluta de insulina e conseqüente tendência à cetoacidose.<sup>24</sup>

Na maioria dos casos, a destruição das células  $\beta$  é mediada por autoimunidade, mas existem casos nos quais não se evidencia o processo autoimune, sendo este tipo de DM1 referido como a forma idiopática.<sup>24</sup>

Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos: anti-insulina antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B)<sup>7</sup>. Esses anticorpos podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico (fase pré-clínica da doença) e em até 90% dos indivíduos, quando a hiperglicemia é detectada.<sup>22</sup>

A SBD destaca que, além do componente autoimune, o DM1 apresenta uma intensa associação com determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), existindo evidências de que esses alelos podem predispor ao ou proteger contra o desenvolvimento da doença.<sup>20</sup>

Referente à destruição das células  $\beta$ , a taxa da mesma é variável, embora nas crianças ocorra com maior rapidez.<sup>5</sup> A forma progressiva lenta ocorre geralmente em adultos e na literatura é referida como *latent autoimmune diabetes in adults* (LADA).<sup>22</sup>

Apenas uma minoria de casos corresponde ao DM1 idiopático. Essa forma carece de marcadores de autoimunidade contra as células  $\beta$  e não está associada com haplótipos do sistema HLA. Os indivíduos com DM1 idiopático podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina.<sup>22</sup>

O DM2 se concentra em populações cujos indivíduos se encontram na faixa etária de 30 a 69 anos, embora atualmente se observe esse quadro também em crianças devido à obesidade e ao sedentarismo infantil, constituindo um grupo

heterogêneo de distúrbios caracterizados por diferentes graus de resistência à insulina, secreção inadequada da mesma e produção aumentada de glicose.<sup>25</sup>

Conforme exposto, percebe-se a relevância que adquire o diagnóstico do diabetes, o qual deve cumprir duas condições: ser correto, e desde que possível, ser precoce; no mesmo sentido, devem ser detectadas as alterações da tolerância à glicose, o que permite a adoção de medidas terapêuticas destinadas tanto a evitar o aparecimento de diabetes naqueles indivíduos com tolerância diminuída, quanto a retardar o aparecimento das complicações crônicas nos pacientes diagnosticados com diabetes.<sup>26</sup>

### 2.1.2 Diagnóstico

Tanto no DM1 como no DM2, os maiores riscos de complicações decorrem de uma glicemia mais elevada, por isso o controle glicêmico rigoroso repercute em menos complicações crônicas. Nesse sentido, pacientes com glicemia > 200 mg/dl, 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose, apresentam riscos elevados para o desenvolvimento dessas complicações.<sup>27</sup>

Para a glicemia de jejum, valores acima de 126 mg/dl se correlacionam relativamente bem com os valores acima de 200 mg/dl, 2 horas após sobrecarga, por isso as glicemias de jejum > 126mg/dl, obtidas em duas ocasiões, confirmam o diagnóstico.<sup>28</sup>

É necessário entender, no entanto, que embora possua boa especificidade, a glicemia de jejum tem baixa sensibilidade para afastar diabetes, isto é, uma glicemia de jejum normal não é evidência suficiente para afastar o diagnóstico de diabetes requerendo-se, muitas vezes, a realização do teste de sobrecarga.<sup>27</sup>

Na Tabela 1 se observam os valores de glicose para diagnóstico conforme preconizado pela *American Diabetes Association* (ADA).

**Tabela 1 - Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.**

Parâmetros	Jejum*	TOTG**	Casual***
Glicemia Normal	<100	<140	
Tolerância à glicose diminuída	≥100 a <126	≥140 a <200	
Diabetes mellitus	≥126	≥200	≥ 200 (com sintomas clássicos)****

\*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas;

\*\* TOTG: Teste oral de tolerância à glicose; 2 horas após 75 g de glicose;

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

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

Obs.: O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Fonte: Lima, Nóbrega e Vencio (2004, p.14).<sup>29</sup>

No DM1, de forma geral, o início é abrupto, com sintomas indicando, de maneira contundente, a presença da enfermidade. Em 1997, o critério diagnóstico foi modificado pela ADA e posteriormente aceito pela OMS, pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e pela SBD. As mudanças obedeceram ao objetivo de elevar a eficácia na prevenção de complicações micro e macrovasculares causadas pelo DM.<sup>20,29</sup>

Segundo a SBD, os critérios para o diagnóstico atualmente aceitos são:

- a) Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual acima de 200mg/dl;
- b) Glicemia de jejum  $\geq 126$ mg/dl. Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia;
- c) Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose acima de 200mg/dl.

O teste de tolerância à glicose deve ser efetuado realizando-se colheita para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de 75g de glicose<sup>21</sup>. A literatura indica a existência de um grupo intermediário de indivíduos que apresentam níveis de glicemia que não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM, mas são suficientemente elevados para não poderem ser considerados normais, de forma que foram definidas as categorias: glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída.<sup>20</sup>



Em relação ao estudo dos critérios diagnósticos do DM1 é necessário aprofundamento na avaliação das complicações clínicas da doença e nas implicações bioquímicas.

### 2.1.3. Complicações Clínicas

A principal complicação clínica aguda, responsável pelo maior número de óbitos no DM1, é a cetoacidose diabética (CAD), particularmente na ocorrência do edema cerebral. Em 25% dos casos, a CAD é a primeira manifestação do DM, a qual, quando não reconhecida, ocasiona uma progressiva deterioração metabólica, que pode levar a sérias sequelas ou mesmo ocasionar o óbito. CAD é mais frequente no DM1, mas também pacientes portadores de DM2 podem abrir seu quadro com CAD.<sup>30,31</sup>

A CAD é caracterizada por hiperglicemia, acidose metabólica, desidratação e cetose, frente à deficiência profunda de insulina. Se diagnosticada e tratada de forma rápida e correta, tem bom prognóstico, sendo prontamente revertida na maioria das vezes.<sup>31</sup>

Segundo Barone, Rodacki e Cenci, os principais fatores precipitantes da CAD são: omissão da insulino-terapia; infecções (principalmente pulmonares); situações de stress agudo (acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), pancreatite aguda, traumatismo, choque, hipovolemia, queimaduras, embolismo pulmonar, isquemia mesentérica, entre outras); gestação; outras patologias associadas (acromegalia, hemocromatose, hipertireoidismo) e problemas no tratamento com bomba ou sistema de infusão contínua de insulina subcutânea (SICI).<sup>32</sup>

Nos problemas com o SICI, observam-se dois tipos desses eventos: a) intrínsecos ao SICI, por exemplo, a obstrução ou perda do posicionamento correto da cânula de infusão, presença de bolhas ou dobras no circuito de infusão, término de insulina contida no dispositivo, presença de infecção no local da cânula ou bateria fraca); b) problemas extrínsecos ao sistema, como baixa adesão do paciente às orientações recebidas, desconexão do sistema por um período de tempo superior ao recomendado, com ausência de administração compensatória de insulina por via convencional.<sup>32</sup>

Embora existam controvérsias, um número expressivo de estudos mostram resultados coincidentes no sentido de que o uso adequado da bomba de insulina implica em um baixo risco de desenvolvimento de CAD, em comparação com o tratamento com múltiplas injeções de insulina.<sup>32</sup>

Barone, Rodacki e Cenci também incluem como fatores de risco da CAD os seguintes: abuso de substâncias (álcool, cocaína); uso de medicamentos (corticosteroides, diuréticos-tiazídicos, clortalidona, agentes simpaticomiméticos-albuterol, dopamina, dobutamina, terbutalina, ritodrina); bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, pentamidina, inibidores de protease, somatostatina, fenitoína, glucagon, interferon, bloqueador de canal de cálcio, clorpromazina, diazóxido, cimetidina, encainida, ácido etacrínico e transtornos alimentares (compulsão alimentar, bulimia).<sup>32,33</sup>

Outra complicação aguda relevante é a hipoglicemia, pois ocorre em torno de 90% das pessoas tratadas com insulina; trata-se de um fator que limita a adequação da terapêutica, constituindo-se uma barreira que dificulta transpor a obtenção de controle glicêmico adequado.<sup>34</sup>

Os pacientes acometidos pelo DM1 podem ter valores glicêmicos entre 50 e 60 mg/dl em até 10% do tempo; hipoglicemias sintomáticas várias vezes por semana; a cada um ou dois anos, hipoglicemias graves com perda de consciência, convulsões e coma ou de 0,20 a 0,601 eventos por pessoa/ano.<sup>34</sup>

Os sintomas de hipoglicemia podem ser classificados: a) neurogênicos ou autonômicos; b) neuroglicopênicos. Os sintomas do primeiro grupo resultam da percepção orgânica dos efeitos da liberação do sistema simpático/adrenal (através da mediação do sistema nervoso central – SNC), que inclui sintomas adrenérgicos (palpitação, tremor, ansiedade), cujo elo é adrenalina ou noradrenalina, e sintomas colinérgicos como sudorese, fome, parestesias, mediados por acetilcolina. Os sintomas do segundo grupo refletem a disfunção provocada no SNC pela baixa concentração de glicose.<sup>34</sup>

A hiperglicemia prolongada é responsável pelo prognóstico de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, também denominadas complicações crônicas do DM, que afetam os olhos, os rins, os nervos, os grandes e pequenos vasos, assim como a coagulação sanguínea.<sup>33</sup>

A Neuropatia Autonômica Diabética (NAD) é uma complicação que provoca intensa preocupação pelo seu potencial de risco. Foss-Freitas, Marques e Foss

descrevem a doença salientando que se trata de uma das mais importantes complicações crônicas do DM1, sendo responsável pelo aumento significativo na morbimortalidade desses pacientes.<sup>27</sup>

Possui amplo espectro clínico e, provavelmente, fisiopatológico, sendo a polineuropatia sensitiva diabética a mais frequente das neuropatias generalizadas, embora fibras motoras e autonômicas também se encontrem envolvidas. A NAD é uma das manifestações menos reconhecidas e pouco estudadas do DM, frequentemente é detectada como uma neuropatia isolada, e também integrando um comprometimento mais difuso.<sup>27</sup>

Em portadores de DM1 se observam numerosas disfunções autonômicas envolvidas, isoladamente ou em diversas combinações, aparecendo clinicamente em pacientes com longo período de doença, mas também manifestações subclínicas podem ser detectadas nos cinco primeiros anos. Em portadores de DM2 podem surgir no primeiro ano ou mesmo estar presentes no diagnóstico.<sup>34</sup>

A neuropatia autonômica compromete os sistemas cardiovascular, digestivo, urogenital, sudoral e a motricidade pupilar; todavia, deve atentar-se que o envolvimento autonômico pode repercutir em uma sintomatologia de caráter vago, permanecendo assim não reconhecida por muito tempo. É ainda importante ressaltar que a maioria dos pacientes com NAD apresenta nefropatia e retinopatia.<sup>30</sup>

Okoshi, Guimarães, Muzio et al relatam que nos últimos anos surgiram evidências de que pacientes diabéticos sofrem também de uma forma de doença miocárdica que não tem relação com a doença arterial coronariana ou à hipertensão arterial sistêmica, denominada cardiomiopatia ou miocardiopatia diabética.<sup>30</sup>

A miocardiopatia diabética tem sido reconhecida como uma doença cardíaca específica, que ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com DM1.<sup>35</sup> Estudos epidemiológicos realizados no final da década de 70 mostraram que homens diabéticos apresentam o dobro de frequência de insuficiência cardíaca (IC) do que os não-diabéticos e as mulheres diabéticas tiveram quintuplicado o risco para IC, o qual persiste independentemente de ajustes para idade, hipertensão arterial, obesidade, hipercolesterolemia ou doença arterial coronariana.<sup>35</sup>

Os portadores de DM exibem maior prevalência de dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade, mas esses fatores, em forma isolada, não justificam o aumento da mortalidade registrado em estudos, de forma que o DM atualmente é reconhecido

como um importante fator de risco independente que pode provocar falência cardíaca.<sup>35</sup>

Bertini, Taborda e Silva afirmam que foi Reaven, em 1988, quem descreveu a 'síndrome X' para os indivíduos que apresentavam hiperinsulinemia (por resistência à insulina), hipertensão arterial e dislipidemia responsáveis, em graus variáveis, pela gênese de oclusão arterial coronariana. Posteriormente, acrescentaram-se características relacionadas ao desenvolvimento do DM a essa síndrome, a qual se denominou Síndrome Plurimetabólica.<sup>36</sup>

Esta condição pode também estar associada com DM gestacional, que age como fator de risco independente para microangiopatia, ao lado de uma baixa função da célula  $\beta$ , que pode afetar, também, o filho de mãe diabética.<sup>26</sup>

A OMS preconiza que o diagnóstico da Síndrome Plurimetabólica pode ser estabelecido em indivíduos com intolerância à glicose e/ou resistência à insulina, com não menos de dois componentes entre os seguintes: a) hipertensão arterial; b) elevação de triglicérides ( $> 150$  mg/dL); c) redução do HDL-colesterol ( $< 35$  mg/dl no homem e  $< 40$  mg/dL na mulher); d) obesidade central (relação cintura/quadril  $> 0,90$  cm no homem e  $> 0,85$  cm em mulheres ou IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>); microalbuminúria (excreção urinária de albumina  $> 20$  ug/min ou relação albumina/creatinina  $> 20$  mg/g).<sup>36</sup>

Em 2008, a comunidade científica recebeu os resultados de estudos indicando que a 'variabilidade glicêmica', caracterizada pela amplitude de variação dos níveis glicêmicos em diversos horários do dia, constitui *per se* um risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia, representando um fator de risco para a função endotelial, favorecendo as complicações cardiovasculares no paciente diabético.<sup>35</sup>

Pimazoni Netto, Andriolo, Fraige Filho et al destacam que, quando se interpreta o resultado da dosagem da Hemoglobina Glicada A1c (A1c), cujo terminal 'valina' da cadeia beta está ligado à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível, deve ter-se em conta que os níveis médios mais recentes da glicemia são os que maior influência provocam no valor da A1c. Em torno de 50% da A1c se forma no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a esse e os 25% remanescentes, no terceiro ou quarto mês que precede à coleta da amostra.<sup>35</sup>

A reação não enzimática entre glicose e proteínas, como exemplificado no parágrafo anterior, através da formação da hemoglobina glicada, integra um

conjunto de transformações bioquímicas complexas, em que se destaca a formação de substâncias heterogêneas conhecidas como produtos de glicação avançada, associadas a uma diversidade de doenças, notadamente o DM.

#### 2.1.4 Implicações Bioquímicas: o papel dos produtos de glicação avançada, AGEs

Os níveis de glicose sanguíneos persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por três mecanismos diferentes: pela hiperosmolaridade, pelo aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula e mediante a promoção da glicação de proteínas<sup>32</sup>. A formação dos produtos finais da glicação avançada ou AGEs (do inglês *Advanced Glycation End-products*) constitui um dos principais mecanismos de lesão vascular associado ao diabetes, determinada pela hiperglicemia.<sup>35,39</sup>

Alguns estudos relacionam a geração de AGEs com maior incidência de complicações crônicas do DM, uma vez que a formação dessas substâncias está aumentada nesse quadro e que a sua acumulação implica em efeitos deletérios na parede vascular, tanto em âmbito micro como macrovascular, contribuindo para o desenvolvimento de doenças vasculares.<sup>26</sup>

Conforme preconizam Huebschmann, Regensteiner, Vlassara et al, como também Thornalley, os AGEs são formados através de reações não enzimáticas, a partir de interações aminocarbonílicas, entre açúcares redutores, seus produtos de oxidação, lipídeos ou proteínas oxidados, e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos<sup>40,41</sup>. O processo não enzimático forma um composto imina instável denominado base de Schiff, que, através de rearranjos, torna-se mais estável, denominando-se composto de Amadori ou produtos iniciais da reação de Maillard, etapa em que a reação ainda é reversível.<sup>35,42</sup>

A frutossamina e a hemoglobina glicada são exemplos de compostos de Amadori. Na sequência, os produtos de Amadori se condensam com grupos amina primários acessíveis, gerando, irreversivelmente, os produtos finais da glicação avançada ou AGEs.<sup>42</sup>

A via do estresse oxidativo é uma das formas alternativas de formação de AGEs, a partir da oxidação de açúcares ou lipídios, gerando compostos dicarbonílicos bastante reativos, a exemplo do metilglioxal e glioxal, 20 mil vezes mais reativos que a glicose e que são intermediários na formação dos AGEs.<sup>42</sup> Espécies reativas de oxigênio (ROS) são formadas em algumas dessas reações e,

paralelamente ao estresse carbonílico (termo comumente associado ao acúmulo de AGEs), podem causar danos às estruturas e funções de macromoléculas como as proteínas.<sup>42</sup>

O desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes pode ter seu ritmo reduzido, de forma significativa. Para tanto, é fundamental estabelecer marcadores que sirvam como referência para a condução do tratamento do paciente. Considerando-se as evidências crescentes do envolvimento dos AGEs nesse processo, sua quantificação constituiria um instrumento adicional para o controle da doença.<sup>42</sup>

A formação de AGEs é um processo complexo em que as substâncias geradas são heterogêneas, e poucos compostos foram claramente identificados, podendo ser quantificados em estudos laboratoriais. A carboximetilisina (CML) é um dos produtos bem caracterizados, com possibilidade de quantificação, mas sua determinação não se configura ainda num procedimento rotineiro.<sup>41</sup>

A hemoglobina glicada, um composto de Amadori – portanto, um produto precoce da reação – por outro lado, tem sido utilizado como um marcador do controle metabólico do diabetes.<sup>41,42</sup>

A hemoglobina glicada é o resultado de um conjunto de reações entre hemoglobina, a hemoglobina A (HbA), e açúcares, sendo a mais bem estudada e referendada a A1c<sup>41</sup>. As diretrizes da ADA e da SBD recomendam que os níveis da HbA1c, para valores de referência, sejam  $\leq 6\%$ ; em crianças menores de 6 anos entre 7,5% e 8,5%; em crianças entre 6 e 12 anos  $< 8,0\%$ ; em indivíduos com idade entre 12 e 19 anos,  $< 7\%$  (com tolerância até 7,5%) , e  $< 7\%$  para os adultos.<sup>42</sup>

A A1c, por ter meia vida de cerca de dois meses, reflete o controle glicêmico durante este período, representando uma “memória de curta duração” do estresse glicêmico.<sup>38</sup> A determinação de hemoglobina-AGE, refletindo uma etapa mais avançada em contraposição ao composto inicial A1c, representaria um dado de maior significado na mensuração do controle metabólico devido à natureza irreversível dos AGEs, porém, de qualquer modo, o alto *turnover* da hemoglobina é fator limitante para a mensuração da Hb-AGE ou A1c como um índice glicêmico real de longa duração.<sup>40</sup> Nesse sentido, uma vez que o acúmulo de AGEs se relaciona com o *turnover* proteico, dados referentes à “memória de longa duração” do controle metabólico poderiam ser fornecidos pelos níveis de AGEs na pele, considerando-se a meia vida do colágeno, estimada em 15 anos.<sup>39</sup>

Ainda que os diferentes marcadores possam ter um peso informativo diferente, um estudo realizado por Kostolanska, Jakus e Baral comparando níveis de A1c e de AGEs de crianças com DM1, bem e mal controladas, com o grupo controle, demonstrou níveis mais elevados tanto da A1c quanto de AGEs, nas crianças com pior controle em relação às aquelas de melhor controle, bem como boa relação entre A1c e AGEs.<sup>41</sup>

#### 2.1.5 Prevalência e Incidência

No presente estudo, os conceitos sobre os termos “prevalência e incidência” são os mesmos que os preconizados nos estudos de Reis, Ciconelli e Faloppa<sup>43</sup> e Pereira, Paes e Okano.<sup>44</sup>

Com base nesses trabalhos, assume-se que prevalência indica o “estoque” de portadores de uma doença, ao passo que incidência expõe a “velocidade” com a qual se incrementa esse estoque (número de novos casos por unidade de tempo<sup>a</sup> - mês, ano, etc).

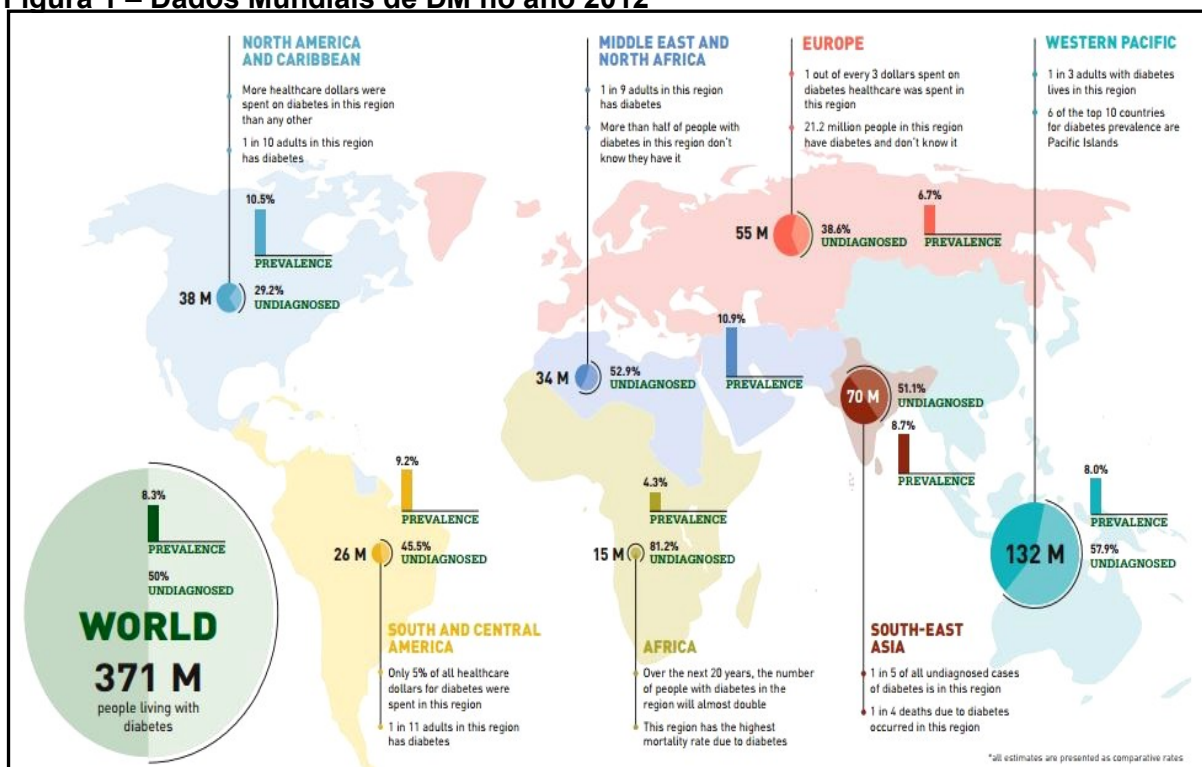
Na Figura 1 são apresentados os resultados da pesquisa periódica que a IDF<sup>45</sup> realiza, segundo as respectivas regiões geográficas<sup>b</sup>, referentes a 2011 e publicados em 2012, relativos a três indicadores do DM (DM1+DM2) sendo o total de portadores de DM, prevalência de DM e DM não diagnosticado (este último expresso como porcentagem do total de portadores); a Tabela 2 oferece informações sobre DM1 e a Tabela 3 dados globais de DM do ano 2011, também publicados em 2012 com previsões para o ano 2030:

---

<sup>a</sup> No campo da Física define-se a “velocidade” como o espaço percorrido por unidade de tempo, sendo calculada como **E/T (E=espaço; T=tempo)**; adaptou-se esse conceito para caracterizar a incidência como a velocidade com a qual aumenta o estoque de doentes em uma unidade de tempo.

<sup>b</sup> A IDF divide o mundo em regiões, embora as mesmas não sejam sempre coincidentes com critérios geográficos.

Figura 1 – Dados Mundiais de DM no ano 2012



\*Total de portadores, prevalência (DM1 + DM2) e não diagnosticados.

Fonte: Atlas de diabetes. IDF (2012)<sup>45</sup>

Tabela 2 – DM1. Ano 2011. Dados mundiais

População total de crianças* (0 – 14 anos, bilhões)	1,9
<b>DIABETES EM CRIANÇAS* (0 – 14 ANOS)</b>	
Número de crianças* com DM1 (milhares)	490,1
Número de crianças recém-diagnosticadas por ano (milhares)	77,8
Aumento na incidência anual (%)	3,0

Fonte: IDF (2012)<sup>43</sup>

\* Crianças e adolescentes

Tabela 3 – DM. Dados ano 2011 e previsão para o ano 2030

INDICADOR	2011	2030
População mundial de adultos (bilhões)	7,0	8,3
População de adultos (20-79 anos- bilhões)	4,4	5,6
Prevalência global (%)	8,3	8,9
Número de indivíduos portadores de DM (milhões)	371	552

Fonte: Atlas de diabetes. IDF (2013)<sup>45</sup>

Obs.: dados para a faixa etária compreendida entre 20-79 anos.

A Figura 1 é autoexplicativa pela combinação de desenhos e dados quantitativos, entretanto é pertinente indicar que a informação de cada região que oferece a IDF encontra-se atualizada em razão de novos estudos, disponíveis a partir de 2011, permitindo ajustar as estimativas realizadas em pesquisas anteriores, as quais junto com a atual evidenciam uma trajetória ascendente nos três



indicadores.<sup>45</sup>

Um dado importante é a estimativa dos portadores não diagnosticados, o que permite ter uma percepção mais acurada da evolução epidemiológica do DM.

Referente ao DM1 (Tabela 2), a prevalência em crianças e adolescentes no mundo na faixa etária 0-14 anos, em 2011 foi de 0,026% (490,1 milhões/1,9 bilhões), expondo um valor expressivamente menor em relação à prevalência global de DM.<sup>46</sup>

Além disso, a IDF no *Annual Report* 2011 indica em suas estimativas que em 2030, em todo o mundo, 3 pessoas a cada 10 segundos serão diagnosticadas com DM.<sup>47</sup>

De outra forma, Shaw, Sicree e Zimmet apresentam também estimativas a respeito da prevalência de DM no mundo em 2030, registradas na Tabela 4:

**Tabela 4 – Prevalência mundial de DM 1 estimada para 2030**

	2030		
	População adulta total (000s)	Nº de adultos com DM (000s)	Prevalencia de DM%
Africa	653	23,9	4,7
EMME	533	51,7	10,8
Europa	659	66,5	8,1
América do Norte	390	53,2	12,1
America Sul e Central	382	29,6	7,8
Sudeste Asiático	1200	101,0	9,1
Pacífico Ocidental	1772	112,8	5,7
Mundo	5589	438,7	7,7

Fonte: Adaptado de Shaw, Sicree e Zimmet (p. 9)<sup>48</sup>

Conforme se observa na Tabela 4, as estimativas de Shaw, Sicree e Zimmet situam a América do Norte como a região com maior prevalência em 2030, seguida do Oriente Médio, do Norte da África (EMME), do Sudeste da Ásia, da Europa, da América do Sul e Central, do Pacífico Ocidental e da África.<sup>48</sup>

Confrontando as previsões para o ano 2030 da IDF<sup>45</sup> (Tabela 3) com as de Shaw, Sicree e Zimmet<sup>50</sup> observam-se quatro diferenças expressivas: a) a conformação das regiões nas quais dividiram o mundo; b) a projeção total de portadores de DM (DM1+DM2), sendo notoriamente superior o valor da IDF: 552 milhões *versus* 438,7 milhões; c) a prevalência média, sendo para a IDF 8,9% *versus* 7,7%; d) a IDF<sup>45</sup> não informa os procedimentos metodológicos, já Shaw, Sicree e Zimmet<sup>50</sup> explicam seus métodos de forma extensa.

As diferenças entre a IDF<sup>42</sup> e Shaw, Sicree e Zimmet<sup>48</sup> apontadas constituem

um problema sério que enfrentam os pesquisadores<sup>c</sup> com outros estudos, pois devem basear-se em dados não homogeneizados, isto é, com metodologias que nem sempre se encontram disponíveis, tal como ocorre com a IDF.

Um requisito da informação científica é que seja possível comparar diversos dados, por isso futuros estudos deverão facilitar a comparação entre eles: a) em razão da utilização de metodologias compatíveis (para a coleta de dados e métodos estatísticos); b) porque sendo utilizadas diferentes metodologias, devem ser informados os procedimentos previstos pelos pesquisadores, que facilitem comparar resultados; c) porque indicam coincidências ou discrepâncias com organizações de inquestionável prestígio internacional, tais como a OMS ou a ADA; d) em decorrência do item anterior, para que informem a causa das coincidências ou a origem de tais discrepâncias.

Outrossim, seria desejável que as sociedades nacionais de diabetes<sup>d</sup> informassem aos seus membros os procedimentos que utilizam entidades tais como OMS, ADA ou IDF para suas pesquisas, facilitando desse modo a compreensão dos estudos que são publicados por estas.

A IDF informa com referência ao sexo que em 2012 verificou uma diferença de 8,33 milhões de homens a mais com diabetes que mulheres (189,83 milhões de homens contra mulheres 181,5 milhões<sup>e</sup>), entretanto, a IDF estima que essa diferença diminua em 2030 para 1,75 milhões (276,81 milhões de homens contra 275,06 milhões de mulheres).<sup>46</sup>

Utilizando o mesmo critério regional que emprega a IDF<sup>46</sup> para agrupar os resultados das pesquisas no mundo, informam-se os dados de alguns países que integram as regiões delimitadas por essa organização:

i) América do Norte e Caribe: no Canadá, no período 2008/09, confirmou-se que 2,4 milhões de indivíduos (6,8% da população) eram portadores de diabetes (DM1 + DM2) com diagnóstico em apenas 20 % dos casos (a taxa média dessa região para não-diagnosticados foi de 28,9% - Figura 1), sendo que mais da metade se encontrava na faixa etária entre 25 e 64 anos.<sup>49</sup>

---

<sup>c</sup> Considera-se que a situação exposta constitui-se num problema que também pode ser denominado de “problema de saúde pública”, visto que novos estudos discrepantes aumentam o risco de transformar inúmeros esforços de pesquisa em informações confusas.

<sup>d</sup> Não é suficiente que as sociedades nacionais de diabetes adotem os critérios de prestigiosas organizações, mas que também divulguem, como dito, a metodologia utilizada, o que é possível formando “forças-tarefa” específicas.

<sup>e</sup> Em 2011, a diferença era de 4,0 milhões (185,11 milhões de homens contra 181,16 milhões de mulheres), o que pressupõe um alarmante aumento do DM.

Também no Canadá a prevalência observada foi maior nos homens (7,2%) do que nas mulheres (6,4%) e a incidência de DM1 foi a mesma para indivíduos masculinos e femininos: 0,4%. Ao todo, houve 200.000 (6,3/1.000 indivíduos) casos novos de DM (DM1 + DM2), distribuindo-se, segundo sexo, em 6,8 /1.000 indivíduos masculinos e 5,7/1.000 femininos.<sup>49</sup>

ii) Europa: a IDF<sup>46</sup> informa que na Espanha, em 2011, observou-se uma prevalência de 8,1% para DM (DM1+ DM2), sendo constatada uma incidência de 13/100.000 para DM1.

Pereira destaca que, na Europa, o estudo EURODIAB disponibilizou os resultados de um levantamento com 16.362 casos de DM1 registrados, em 44 centros europeus, e mostrou que houve aumento da incidência, em todas as faixas etárias, observando-se que foi superior em crianças pré-escolares: 6,3% em crianças de 0 a 4 anos, 3,1% entre 5 e 9 anos, e 2,4% para 10 a 14 anos. Na população analisada, a maioria dos indivíduos teve o diagnóstico entre os 5 e os 9 anos.<sup>50</sup>

Em Portugal, segundo dados informados no relatório anual emitido pelo Observatório Nacional da Diabetes (OND), no ano 2003, a incidência registrada foi de 362,9/100.000 habitantes; em 2005 se elevou a 606,4/100.000 indivíduos, caindo para 571,11/100.000 pessoas em 2009.<sup>51</sup>

Considerando especificamente o DM1 nas faixas etárias 0-14 anos e 0-19 anos, em Portugal se registraram estes valores respectivamente: 2003 = 9,4 /100.000 e 12,1/100.000 indivíduos; em 2005, 12/100.000 e 15/100.000 habitantes; em 2008 observou-se 15,6/100.000 e 17,3/100.000 pessoas, para cada faixa etária; em 2009, houve uma queda em ambos os grupos etários, pois os valores observados foram 14/100.000 e 16,6/100.000 pessoas, também respectivamente.<sup>51</sup>

A metodologia empregada em Portugal para o DM1 com as duas faixas etárias facilita identificar que a porção expressiva da incidência do DM1 se encontra entre 0 e 14 anos, observando-se que depois dos 14 anos aumenta em média 2,5 % - 3% nesse país.

iii) Sudeste Asiático: a IDF<sup>46</sup> informa que a prevalência de DM (DM1+DM2) em 2011, na Índia<sup>f</sup> foi de 8,3% a respeito da população total;

iv) Pacífico Ocidental: no Japão<sup>g</sup>, a prevalência total de DM a respeito da

---

<sup>f</sup> A IDF inclui a Índia nesta região, quando geograficamente se encontra no sul da Ásia.

<sup>g</sup> A IDF inclui o Japão nesta região, quando geograficamente se encontra no sudeste asiático.

população total foi de 11,2%.<sup>46</sup>

v) América Central e do Sul: Chile, 10,2% e Colômbia, 9,1%.<sup>46</sup> O Chile apresenta especial interesse, pois estudos recentes mostram fortes indícios de que o DM1, em crianças, está aumentando e a incidência foi duplicada no transcurso de 15 anos. Em 1990, esta era de pouco mais de 2,0/100.000 crianças <15 anos; em 2006, a quantidade passou a ser 4,02/100.000.<sup>52</sup>

Guariguata analisa os resultados dos estudos realizados pela IDF, sugerindo analisar duas situações: a) o DM1 está aumentando acentuadamente nos países da Europa Central e do Leste<sup>h</sup>, onde a doença ainda está menos difundida que em outras regiões, sendo previsível que a quantidade de pessoas com DM1 aumente nos próximos anos;<sup>53</sup> b) um estudo realizado no Sudão (África do Norte) retornou uma taxa de mortalidade de 42,6/100.000 crianças com DM1, que quando comparada com a taxa de 0,63/100.000 crianças mortas com DM1, nos Estados Unidos da América, mostra uma notória disparidade.<sup>53</sup>

Com referência ao Brasil, Sartorelli e Franco,<sup>54</sup> como também Campos, Almeida, Zen et al<sup>55</sup> relatam que um estudo multicêntrico de base populacional, realizado por Malerbi e Franco, em 1988, em nove capitais do país, mostrou uma prevalência de 7,6% para DM.

Os casos de diabetes previamente diagnosticados corresponderam a 54% do total identificado, de forma que 46% dos casos existentes desconheciam o diagnóstico.<sup>54,55</sup> A porcentagem de casos não diagnosticados é quase igual ao indicado pela IDF no seu estudo para a Região da América Central e do Sul.<sup>46</sup>

As cidades das regiões Sul e Sudeste, consideradas de maior desenvolvimento econômico do país, apresentaram, nesse estudo porcentagens mais elevadas de prevalência de DM.<sup>54</sup> Essa situação foi explicada pelo aumento da obesidade, do envelhecimento populacional e pelo histórico familiar de diabetes.<sup>54</sup> Campos, Almeida, Zen et al indicam que a observação de prevalências maiores às esperadas foram atribuídas a fatores genéticos, e sugeriram que fatores ambientais poderiam estar envolvidos.<sup>55</sup>

Notadamente, no Brasil quase não se encontram estudos sobre prevalência e incidência do DM1, a pesquisa indicada por Sartorelli e Franco<sup>54</sup> como por Campos, Almeida, Zen et al<sup>55</sup> se refere ao DM2, isto é fácil de deduzir pela

---

<sup>h</sup> Essas regiões se encontram integradas pelas nações que adquiriram autonomia depois da queda do muro de Berlim.

explicação oferecida: “aumento da obesidade, do envelhecimento populacional e pelo histórico familiar de diabetes”, fatores reconhecidamente inerentes ao DM2.

A notória atenção dispensada ao DM2 no Brasil, em contraste com o DM1 pode obedecer ao critério de atender “ao urgente” (DM2 como epidemia e a reduzida proporção do DM1 em relação DM2) postergando “o importante”.

Silveira et al<sup>56</sup> relatam que no Brasil foram realizados dois estudos avaliando a incidência de DM1: a) em Londrina (PR), estimando-se uma taxa de 12,7/100.000 (estudo de Campos, Almeida, Lochida et al, 1998); b) em quatro cidades do estado de São Paulo, onde a incidência de DM1, em jovens abaixo de 15 anos, foi de 7,6/100.000 (estudo de Ferreira, Franco, Vivolo et al, 1993).

Em termos demográficos tanto no mundo quanto no Brasil, é dificultoso identificar na literatura a classe social mais afetada no DM1, pois alguns estudos mostram uma maior incidência nas classes de renda mais alta e outros nas de renda mais baixa.<sup>56</sup>

A IDF estimou para o Brasil no ano 2011 uma incidência de DM1= 7,7%.<sup>46</sup>

As prevalências registradas em diferentes áreas do Brasil constituem um desafio para os estudiosos pois ao tempo em que informações de outros países do planeta apresentam padrão similar de distribuição entre si, no Brasil se identifica maior prevalência/incidência naquelas regiões mais distantes do equador.

No final dos anos '70 e início dos anos '80, o Diabetes Epidemiology Research International Group (DERI) começou a coleta de dados globais sobre a incidência do DM1.<sup>57</sup>

Os esforços do grupo DERI provocaram um aumento no número de registros de crianças diabéticas e também induziram o estabelecimento do Projeto da OMS para o Diabetes na Infância (Diabetes Mondiale - DIAMOND), em 1990. A pesquisa do projeto EURODIAB ACE foi decidida também no final dos anos '80 para reunir informações acerca de DM1 na Europa.<sup>58</sup>

Até o final do milênio passado, 44 centros europeus tinham contribuído para o registro de incidência no EURODIAB. A cobertura da população correspondente representava cerca de 30 milhões de crianças, em todas as regiões europeias. Atualmente, o registro compreende 47.000 crianças, com idades  $\leq 14$  anos, diagnosticadas entre 1989 e 2006.<sup>58</sup>

A rede DIAMOND incluiu 112 centros de 57 países de todo o mundo, representando cerca de 84 milhões de crianças, obtendo-se um conjunto de dados

de 43.000 crianças diagnosticadas, entre os anos de 1990 e 1999. A maioria dos países europeus incluídos no estudo DIAMOND são membros da EURODIAB.<sup>58</sup>

Observa-se que o estudo DIAMOND como também o EURODIAB provocaram, no campo científico, uma ruptura epistemológica, pois os parâmetros utilizados para descrever o DM1 mudaram de forma notável, constituindo-se o fator ambiental num promissor objeto de estudo para diferentes equipes de inúmeros países. Os anos 90 indicaram à comunidade científica, portanto, a necessidade de repensar sobre as dificuldades que desafiavam o controle do DM1, destacando-se os aspectos ambientais.<sup>2</sup>

Nessa linha de raciocínio, detectou-se, na análise de ocorrência da doença, uma relação cuja investigação é relevante, pois achados demonstraram que a incidência de DM1 tende a ser maior em territórios com maiores latitudes, em ambos os hemisférios.<sup>2</sup>

A nova visão sobre os fatores ambientais foi um notável avanço, mas ainda existia uma séria dificuldade: a falta de dados padronizados tornou difícil determinar a verdadeira magnitude da variação mundial de incidência ou em tendências de tempo.<sup>57</sup>

#### 2.1.6 Controle

A expressão 'controle' no contexto do Diabetes Mellitus está associada com tratamento, terapêutica. Embora não se pretenda questionar a utilização do termo 'controle', deve advertir-se que o mesmo, *stricto sensu*, designa o objetivo da intervenção profissional, mas não o conjunto de procedimentos para alcançá-lo.

Depois de ser diagnosticado o DM1, os pacientes iniciam diversas modalidades de tratamento para corrigir a hiperglicemia, procurando atingir o melhor controle metabólico possível.<sup>8</sup> A insulina é sempre necessária no tratamento do DM1 e deve ser instituída assim que se fizer o diagnóstico.<sup>59</sup>

A SBD indica que os resultados do conhecido estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) que ocorreu no período entre 1983 e 1990, mostraram que o tratamento intensivo de DM1, com três ou mais doses, combinando insulinas de ações diferentes, mostrou-se eficaz na redução da frequência de complicações crônicas: 76% nos casos de retinopatia, 60% nos de neuropatia e 39% nos de nefropatia, comparando-se pacientes tratados intensivamente em relação aos

tratados convencionalmente.<sup>59</sup>

A diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM acima relatadas pode ser atribuída ao melhor controle metabólico, pois a hemoglobina glicada desses pacientes foi estatisticamente menor no grupo tratado em forma intensiva (8,05%) daquele à terapia convencional (9,76%).<sup>59</sup>

Depois de concluído o DCCT, considerou-se conveniente que os sujeitos continuassem participando de outro estudo, denominado *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), consistindo-se o mesmo em submeter os participantes do DCCT a tratamento intensivo.<sup>59</sup>

O novo estudo, especificamente entre participantes compreendidos na faixa etária entre 13-17 anos, mostrou que o grau de controle metabólico não variou estatisticamente como resultado de comparar o grupo daqueles que foram tratados intensivamente no DCCT e no EDIC com o grupo dos que receberam tratamento convencional no DCCT e intensivo no EDIC, (8,38% versus 8,45%).<sup>59</sup>

A limitação a respeito do alcance de controle glicêmico ideal em DM1, excluindo fatores tais como falta de adesão ao tratamento e fraco suporte familiar, continua sendo a hipoglicemia. Os resultados de um número expressivo de estudos demonstraram que a hipoglicemia noturna assintomática, com duração de várias horas, é um achado comum em pacientes com DM1.<sup>53</sup>

O DCCT foi conclusivo a respeito da hipoglicemia como limite, pois nessa pesquisa se utilizaram tanto insulina regular como de ação lenta, observando-se que os pacientes tratados intensivamente mostraram frequência de hipoglicemia grave três vezes superior a daqueles em tratamento convencional.<sup>59</sup>

No grupo dos adolescentes, mesmo com níveis maiores de hemoglobina glicada, o risco de hipoglicemia grave foi substancialmente maior que nos adultos (86 versus 56 eventos/100 pacientes/ano).<sup>59</sup>

#### 2.1.6.1 Insulinoterapia

Aproximadamente 30 a 50% dos pacientes portadores do DM1 iniciam o quadro hiperglicêmico em condições de cetoacidose diabética (CAD), evidenciando um severo desajuste metabólico que deve ser tratado em unidade de terapia intensiva.<sup>60</sup> No entanto, na presente abordagem, considerar-se-á o paciente já estabilizado.

As necessidades diárias de insulina se comportam como variável dependente dos seguintes fatores: idade, rotina diária, padrão alimentar e presença (ou não) de alguma secreção residual de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Existe consenso de que, no início do quadro, as necessidades diárias oscilam entre 0,3-0,6 U/Kg, atingindo o valor de cerca de 1U/Kg no final do primeiro ano de doença.<sup>60</sup>

Wannmacher destaca a existência de diversas preparações insulínicas, que variam de acordo com a origem e o tempo de ação, as quais se apresentam na Tabela 5<sup>61</sup>:

**Tabela 5 - Preparações insulínicas e farmacocinética**

TIPO	INÍCIO (minutos)	PICO (horas)	DURAÇÃO (horas)	INDICAÇÕES
<b>De ação rápida</b>				
Regular	30 – 60 Imediato (IV)	1,5–4	5 – 8 0,5 IV	Cetoacidose; gestação e trabalho de parto; situações emergenciais; em combinação com insulinas de ação intermediária ou prolongada; em bombas de infusão subcutânea; em tratamento tipo bolus antes das refeições
Lispro	25	0,5–1,5		
Aspart	25	06–0,8		
Glulisina	15	0,5–1,5		
<b>De ação intermediária</b>				
NPH	1 – 2	6 – 12	18 – 24	Manutenção do controle glicêmico basal, em DM1 e DM2
Lenta	1 – 2	6 – 12	18 – 24	
Detemir*	....	1,5	20 – 24	
<b>De ação prolongada</b>				
Ultralenta	4 – 6	16 – 18	20 – 36	Manutenção do controle glicêmico basal, em DM1 e DM2; manutenção do controle glicêmico com baixas concentrações ao longo do dia
Protamina Zinco	4 – 6	14 – 20	24 – 36	
Glargina	2 – 5	5 – 24	18 – 24	

Fonte: Adaptado de Wannmache (p. 1)<sup>61</sup>

Além das preparações insulínicas apresentadas na tabela 5, encontram-se disponíveis as denominadas 'pré-misturadas': NPH e regular (90/10, 80/20, 70/30, 60/40, 50/50), Humalog Mix 75/25 [ou Humalog Mix 50], com 75% de *neutral protamine lispro* (NPL) e 25% de insulina *lispro* ou 50% de *neutral protamine lispro* (NPL) e 50% de insulina *lispro*, respectivamente, e a NovoLog Mix 70/30 [no Brasil denominada Novomix 30], com 70% de *protaminated insulin aspart* (PIA) e 30% de *aspart*.<sup>62</sup>

As pré-misturas não permitem ajustes nas doses de insulina, especialmente em relação aos bolos pré-refeições, portanto são inapropriadas para os pacientes com DM1. Seu principal uso restringe-se a pacientes diabéticos tipo 2, com duas a três doses/dia pré-refeições, e a pacientes idosos, com dificuldades na automistura de insulinas.<sup>62</sup>



Referentes aos objetivos glicêmicos que devem ser alcançados, a SBD indica os mesmos da ADA, os quais se observam na Tabela 6:

**Tabela 6 – Objetivos Glicêmicos**

Idade	Pré-prandial (mg/dl)	Pós-prandial (mg/dl)	Hemoglobina Glicada (%)
< 6 anos	100 a 180	110 a 200	>7,5 e < 8,5
≥ 6 a ≤ 12 anos	90 a 180	100 a 180	< 8
≥13 a ≤ 19 anos *	90 a 130	90 a 150	< 7 a 7,5

Fonte: adaptado de SBD (p. 84)<sup>42</sup>

\*Obs.: Os objetivos de hemoglobina glicada para adolescentes deveriam obedecer às recomendações para adultos, com valores menores que 7%. No entanto, pela extrema dificuldade em se obter esses níveis sem incorrer num risco elevado de hipoglicemia, a ADA admite o valor de 7,5% como um objetivo mais realista nessa faixa etária.<sup>42</sup>

Pavin<sup>60</sup> e Almeida, Campos e Kfoury et al<sup>62</sup> indicam que no DM1, o tratamento insulínico pode incluir os seguintes esquemas:

a) Convencional: denomina-se assim o esquema aplicado a pacientes que utilizam uma ou duas doses fixas de insulina NPH ao dia, associada ou não à insulina regular, antes do café da manhã e do jantar. Registram-se: 1) taxas mais altas de hemoglobina glicada, 2) maior risco de complicações micro e macrovasculares, 3) baixa flexibilidade para os horários alimentares e para a prática de exercícios físicos. Frequentemente, neste esquema, dissocia-se a insulina NPH pré-jantar da regular, sendo a primeira aplicada no horário de dormir (*bedtime*) para evitar hipoglicemias durante a madrugada.<sup>60</sup>

b) Múltiplas Doses de Insulina (MDI) ou Intensivo: este esquema inclui uma dose de insulina basal e outra de insulina em bolo (aproximadamente 50% da dose diária total são necessários para o basal e os restantes 50% para os bolos, estes divididos antes de cada refeição).<sup>60</sup>

Na Tabela 7 se apresentam possíveis esquemas de aplicação de insulina com base no MDI.

**Tabela 7 - Esquemas de aplicações Múltiplas Doses de Insulina (MDI)**

Antes do desjejum	Antes do almoço	Antes do jantar	À noite, ao deitar
Bolo	Bolo	Bolo	Basal
Bolo + Basal	Bolo	Bolo	Basal
Bolo + Basal		Bolo	Basal
Bolo + Basal	Bolo + Basal	Bolo	Basal
Bolo + Basal	Bolo + Basal	Bolo + Basal	

Obs.: Bolo = insulina regular, lispro, aspart  
Basal = insulina NPH, glargina ou detemir.

Fonte: adaptado de Pavin (p. 2)<sup>60</sup>

Procura-se, com o esquema MDI mimetizar o padrão de secreção fisiológica da insulina pancreática, em resposta à ingestão alimentar, através da aplicação de insulina de ação curta (regular) ou análogos de ação rápida (lispro, aspart ou glulisina), antes de cada refeição, e da secreção de insulina basal através da NPH (dividida em 3 ou mais doses/dia) ou através dos análogos de ação longa (glargina ou detemir).<sup>60</sup>

O MDI inclui aplicações extras de insulina para eventuais correções glicêmicas, sendo a dose inicial preconizada da insulina glargina ou detemir a equivalente a 2/3 do total das doses de NPH utilizadas nesse esquema, objetivando um alvo para a glicemia de jejum entre 80 e 120 mg/dl.<sup>60,62</sup>

c) Bomba ou sistema de infusão contínuo de insulina subcutânea (SICI): trata-se de um dispositivo mecânico, acionado eletronicamente, que injeta insulina continuamente de um depósito por meio de um cateter inserido no subcutâneo, (geralmente no abdome). Embora as insulinas regular, lispro, aspart ou glulisina possam ser utilizadas no SICI, as três últimas são consideradas superiores para regular em termos de controle glicêmico, valores da glicemia pós-prandial e risco de hipoglicemias.<sup>60</sup>

Atualmente, os SICI constituem o padrão-ouro para o tratamento intensivo do DM1, mas nem tudo é tão simples, pois seu uso requer acompanhamento permanente de uma equipe especializada.<sup>62,63</sup>

Pavin relata que os SICI liberam insulina sob as seguintes formas:<sup>60</sup>

I) Infusão basal: representa cerca de 40 a 60% da dose total de insulina diária (bloqueia a produção hepática de glicose). Calcula-se da seguinte forma:

<b>Tabela 8 - Cálculo da dose basal de insulina diária</b>
Soma da insulina total diária. Exemplo: (40 U basal + 20 U bolo) = 60 U
Redução de 20% (60 U – 12 U) = 48 U
<b>Divisão do obtido por 2 (48 U / 2) = 24 U (dose de insulina basal diária)</b>
Fonte: Adaptado de Pavin (p. 3) <sup>60</sup>

II) Bolo de refeição: sua liberação é variável dependente de acordo com a contagem de carboidratos que será ingerida pelo paciente por refeição. Para seu cálculo se procede assim:

<b>Tabela 9 - Cálculo do bolo refeição</b>
<b>500 / Soma da insulina total diária</b>
Exemplo: (36 U basal + 14 U bolo) = 50 → 500/50 = 10
<b>para cada 10g CHO ingerido → 1 U insulina rápida ou ultra rápida</b>
Fonte: Adaptado de Pavin (p. 3) <sup>60</sup>

III) Bolo corretivo (BC): utilizado para a correção de hiperglicemias, leva em conta a sensibilidade à insulina, que é individual. Forma de cálculo:

**Tabela 10 - Cálculo da sensibilidade à insulina (SI)**

**1800 / Soma da insulina total diária**

Exemplo: (40 U basal + 20 U bolo) = 60 → 1800/60 = 30

**cada 1 U insulina abaixa cerca de 30 mg/dl a glicemia do paciente**

Fonte: Adaptado de Pavin (p. 3)<sup>60</sup>

Após fixar a meta glicêmica para cada paciente (~ 100 a 120 mg/dl, durante o dia, e ~ 140 mg/dl, antes de deitar), é possível calcular a dose de correção:

**Tabela 11- Cálculo do bolo corretivo**

**360 mg/dl – 120 mg/dl = 240 mg/dl**

240 mg/dl / 30 = 8 U

**8 U insulina de ação curta serão necessárias para correção glicêmica**

Fonte: Adaptado de Pavin (p. 3)<sup>60</sup>

O cálculo se realiza subtraindo do valor glicêmico atual (na Tabela 11 = 360 mg/dl) pelo valor desejado (na Tabela 11 = 120 mg/dl), dividido pelo valor da sua sensibilidade à insulina (SI = 30), resultando em  $240 \text{ mg/dl} / 30 = 8 \text{ U}$ .<sup>60</sup>

Atualmente, tornou-se possível e disponível a monitorização contínua de glicose, de forma a aferir a concentração da glicose intersticial e apresentando boa correlação com a glicemia plasmática.<sup>64</sup>

Essa monitorização avalia com exatidão as excursões da glicemia ao longo do dia, facilitando otimizar o tratamento e melhora do controle metabólico, reduzindo os riscos associados à terapêutica insulínica, como as hipoglicemias graves, especialmente as noturnas, tanto no DM1 quanto no DM2.<sup>64</sup>

Existem diversos sensores capazes de realizar a monitorização contínua da glicose, alguns em tempo real. O avanço tecnológico é muito importante, tanto que esses sensores podem mudar radicalmente o tratamento do DM1.<sup>64</sup> Esses sistemas proporcionam ao paciente informações sobre os perfis glicêmicos pós-prandial e noturno, os quais são raramente obtidos pelo sistema de automonitorização convencional da glicose. Eles também são “intuitivos”, pois indicam a direção e o índice de variação glicêmica e são equipados com alarmes para impedir hipoglicemias ou hiperglicemias graves. Os modelos de sistemas de monitorização da glicose em tempo real, aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA), são o Guardian® RT (Minimed, Northridge, CA) e o DexCom™ STS™

System (DexCom Inc, San Diego, CA).<sup>64</sup>

Esses sistemas fornecem os níveis de glicose continuamente, a partir de um pequeno eletrodo inserido no fluido intersticial abaixo da pele. Um transmissor envia a informação através de telemetria para um monitor, sem necessidade de conexão a cabo. Os valores da glicose podem ser visualizados em tempo real no próprio visor do aparelho ou armazenados para posterior transferência e visualização em um computador.<sup>64</sup>

Estes aparelhos em tempo real apresentam como principal vantagem permitir que o próprio paciente realize os ajustes na terapêutica insulínica (basal ou bolus), conforme os resultados obtidos da glicemia em determinado momento, e também avaliar as oscilações glicêmicas ao longo do dia.<sup>64</sup>

No entanto, na literatura se preconiza que deve ser realizada a automonitorização pelo menos três vezes ao dia, durante o período da monitorização contínua, e trocar o dispositivo a cada três dias. A efetividade desses monitores em tempo real depende principalmente de sua acurácia e do fácil manuseio, presente nos dispositivos atuais.<sup>64</sup>

Na puberdade dos indivíduos com DM1, as rápidas mudanças nas doses de insulina associadas ao estirão de crescimento e à resistência à ação da insulina (RI) amplificam os efeitos da alimentação errática e a descontinuidade da atividade física.<sup>63</sup>

Deve-se ponderar que os avanços e as várias formulações de insulina disponíveis no momento não parecem ser suficientes para que, com frequência, sejam atingidas as metas de um bom/ótimo controle nesses jovens, nem para prevenir excursões na glicemia pós-prandial, nem nas flutuações nos níveis de glicemia no DM1.<sup>63</sup>

A RI é uma anormalidade metabólica comum no DM2, mas também está presente em indivíduos com DM1, pois estudos demonstraram que adultos portadores de DM1 com sobrepeso, assim como aqueles com peso normal, apresentam RI periférica e hepática.<sup>63</sup>

Gabbay ressalta que clampe insulínico realizado em portadores de DM1 não-obesos, com condições glicêmicas variadas, demonstram aumento da produção hepática de glicose e clearance de insulina reduzidos comparados a indivíduos não-diabéticos.<sup>63</sup>

Também pacientes portadores de DM1 em tratamento insulínico intensivo,

que apresentam história familiar de DM2, expressam marcadores da RI, tais como ganho de peso, necessidades maiores de insulina e dislipidemia.<sup>63</sup> Adjuvantes no Tratamento da Hiperglicemia do Diabetes Mellito Tipo 1

Existe um número expressivo de drogas disponível para ser associado à terapia com a insulina no DM1.<sup>63</sup> As substâncias podem ser divididas em três grupos de acordo com seu mecanismo de ação:

- 1) Sensibilizadores à ação da insulina (metformina e tiazolidinedionas)<sup>60</sup>;
- 2) Drogas que alteram a manipulação dos nutrientes no trato gastrointestinal (acarbose e amilina);<sup>63</sup>
- 3) Outros agentes: 3.1) pirenzepina (que reduz a secreção de hormônio de crescimento (GH), 3.2) IGF-1 (que reduz a secreção de GH e tem ação hipoglicemiante), 3.3) análogos do GLP-1 (que estimulam a secreção de insulina e reduzem a secreção de glucagon de modo glicose-dependente).<sup>63</sup>

A cada ano, no mês de janeiro, a ADA publica uma revisão dos padrões e recomendações para os cuidados médicos de pessoas com diabetes. Em tal sentido, Pimazoni Netto organizou um resumo dos principais tópicos de terapia farmacológica abordados na publicação *Standards of Medical Care in Diabetes* para 2012.<sup>65</sup>

A respeito do DM1, a ADA preconiza:

- a) O estudo DCCT demonstrou conclusivamente que a terapia insulínica intensiva (três ou mais injeções ao dia, infusão contínua de insulina ou SICI) implicou uma melhoria substancial da glicemia e da obtenção de melhores resultados clínicos;<sup>65</sup>
- b) Apesar de promover melhores desfechos microvasculares, a terapia intensiva com insulina se encontra associada a uma alta taxa de hipoglicemia grave;<sup>65</sup>
- c) Contemporaneamente ao estudo DCCT, várias insulinas de ação rápida e análogos de insulina de ação ultrarrápida foram desenvolvidos, sendo que o uso desses análogos esteve associado a uma menor frequência de hipoglicemia, com manutenção da capacidade de redução da A1C no DM1;<sup>65</sup>
- d) Atualmente, a terapia recomendada para o DM1 inclui os seguintes procedimentos: I) múltiplas doses de insulina ou terapia de infusão contínua de insulina; II) ajuste da dose de insulina de acordo com a ingestão de carboidratos, a glicemia pré-prandial e a intensidade da atividade prevista; III) para muitos pacientes, especialmente se a hipoglicemia for um problema, recomenda-se o uso

de análogos de insulina.<sup>65</sup>

Referente às formas de administrar a insulina, cabe destacar que desde a segunda metade da década de 20 a administração de insulina se realizava por via intramuscular, provocando dor intensa no local de aplicação. Atualmente, dispõem-se de formas terapêuticas para aplicação de insulina que permitem maior comodidade e conforto na terapia do DM1.<sup>66</sup>

Teles e Fornes salientam, com base nos resultados do DCCT, que o consumo alimentar é um fator essencial para o controle glicêmico (CG) em portadores de DM1.<sup>67</sup> Desta forma, a seguir se abordará a terapia nutricional.

#### 2.1.6.2 Terapêutica Nutricional

No contexto do presente estudo, adotam-se as expressões 'terapêutica/terapia nutricional' (TN) e 'terapêutica/terapia médica nutricional' (TMN) como sendo equivalentes, em substituição do clássico termo 'dieta', cuja etimologia já não representa o estado da arte no campo de conhecimento na área nutricional.

Teles e Fornes advertem sobre a importância do consumo alimentar como fator essencial no controle glicêmico (CG), em portadores de DM1, como notado no DCCT, onde os indivíduos sob controle glicêmico intensivo que utilizaram TN hipoglicídicas, ricas em lipídeos, especialmente gordura saturada, tiveram associação com pior controle glicêmico, sem dependência com a concentração de triglicérides séricos (TG) ou com a prática de exercício físico.<sup>67</sup>

A SBD indica que no DM1 devem atender-se os seguintes aspectos para montar um plano alimentar: a) Conhecer o esquema insulínico que está sendo seguido; b) em quais horários se sente mais fome; c) registrar tudo o que foi consumido no dia anterior, detalhando horário, alimento e quantidade; d) verificar se o número de porções ingeridas se encontra de acordo com a pirâmide alimentar saudável; e) monitorização das glicemias.<sup>68</sup>

A SBD enfatiza que para estruturar uma TN objetivando o controle do DM1, devem considerar-se três fatores, em forma especial: pirâmide alimentar, substituições e/ou equivalências e contagem de carboidratos.<sup>68</sup>

A pirâmide mostra a importância de todos os grupos alimentares, e também sugere o número de porções necessárias ao dia, de cada grupo alimentar<sup>68</sup>. Segundo a SBD, a mesma se compõe, conforme a seguir.<sup>68</sup>

Primeiro degrau ou Base: os carboidratos tem maior proporção, sendo estimulados os produtos integrais;

Segundo degrau: alimentos fontes de vitaminas e sais minerais;

Terceiro degrau: proteínas, que não devem ultrapassar 15% das necessidades diárias.

A respeito da realidade do Brasil, a pirâmide alimentar teve uma adaptação, passando a reconhecer a importância de grãos como o feijão, ervilha e lentilha. A abordagem da pirâmide implica num bom começo e é eficaz seja qual for o esquema insulínico, embora aqueles que se encontram sob o esquema tradicional, devam observar as seguintes prescrições:<sup>68</sup>

I) Limite de gorduras saturadas e glicoseimas;

II) Respeito pelos horários de refeição, evitando a hipoglicemia;

III) Manter as mesmas quantidades de alimento nas refeições, evitando as alterações na glicemia.

As substituições e/ou equivalências representam uma estratégia conveniente para aqueles que pretendem estruturar um plano alimentar que facilite o controle glicêmico e do peso, embora também desejem um esquema flexível.<sup>68</sup> Esta estratégia classifica os alimentos em grupos, que são similares em calorias e nutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras), sendo que em cada grupo, os alimentos podem ser substituídos entre si. Este método, embora permita a flexibilização, evidencia também a necessidade de manter os horários e as quantidades ingeridas nas refeições,<sup>68</sup> já a contagem de carboidratos representa uma outra estratégia que consiste no registro dos gramas de carboidrato consumidos em lanches e refeições, visando manter a glicemia dentro dos limites convenientes.<sup>68</sup> É particularmente eficiente a contagem de carboidratos para os portadores de DM1 que se encontram sob tratamento com várias classes de insulina ou SICI, sendo possível o ajuste segundo o que cada pessoa consome.<sup>68</sup>

Lottenberg apresenta, na Tabela 12, as recomendações nutricionais de importantes organizações: ADA, European Association for Study of Diabetes (EASD) e Diabetes Care Advisory Comitee (DCAC) of Diabetes UK:

**Tabela 12 - Diretrizes Nutricionais no Diabetes**

	<b>ADA</b>	<b>EASD</b>	<b>UK</b>
Carboidratos + AGM	60% - 70%	60% - 70%	48% carboidratos + 12% AGM
Sacarose	10%	10%	12% - 14%
Lípides	<35%		35% - 36%
Ácidos Graxos			
- Saturados	<7% VCT	<7% - 10%	13%
- Poliinsaturados	<10%	10%	6%
- Trans	Consumo mínimo		

Fonte: Adaptado de Lottenberg (p. 252)<sup>69</sup>

Obs.: AGM: ácidos graxos monoinsaturados.

ADA: American Diabetes Association

EASD: European Association for Study of Diabetes

UK: Diabetes Care Advisory Comitee of Diabetes of United Kingdom

Conforme se observa na Tabela 12, existe similaridade entre as recomendações da ADA e da EASD, mas o DCAC of Diabetes UK é mais liberal no que diz respeito às recomendações referidas ao consumo de sacarose e de ácidos graxos saturados.<sup>69</sup>

Com base nos conceitos preconizados pela ADA, Lottenberg afirma que a TN deve, em forma associada com a insulino terapia, normalizar os níveis de glicose e relata que a ADA recomenda a ingestão de 20 a 35 g de fibras/dia, orientando o aumento do consumo de alimentos como frutas, hortaliças e grãos, os quais, adicionalmente, fornecem micronutrientes, como vitaminas e minerais. Fibras com características viscosas (guar, pectina e psilium) relacionam-se ao controle da concentração plasmática de colesterol e à normalização da glicemia.<sup>69</sup>

No mesmo sentido que Lottenberg, pronunciam-se Borges, Correia e Alvarez-Leite, acrescentando que, especificamente os benefícios sobre o controle glicêmico ocorrem com altas quantidades ingeridas (cerca de 50 g/dia).<sup>70</sup>

Na TN, deve ser evitado o fornecimento energético excessivo, pois a hiperalimentação pode levar ao descontrole glicêmico; pacientes com excesso de peso devem ser alvo de uma redução energética de 500 a 1000 kcal/dia, mas o valor energético total a ser fornecido com a TN deve ser sempre superior a 800 kcal/dia, neste contexto, pode ser utilizado como parâmetro de cálculo da necessidade energética o valor de 20 a 25 kcal/kg de peso atual. Notadamente, a combinação entre reduzir moderadamente o peso e restringir os valores energéticos melhora a sensibilidade à insulina.<sup>70</sup>

Lottenberg ressalta que a glicemia pós-prandial é influenciada tanto pela quantidade, quanto pela natureza do carboidrato da TN. O tipo de carboidrato



pode ser avaliado de acordo com o seu índice glicêmico (IG). Este pode ser definido como uma variação sistemática da resposta pós-prandial da glicose e da insulina com o consumo de carboidratos, de forma que indica a elevação da glicose provocada por determinados tipos de carboidratos em relação à ingestão de uma quantidade padrão de glicose.<sup>69</sup>

O procedimento de cálculo do IG é feito a partir da elevação da glicose, após duas horas de ingestão de quantidade constante de alimentos (usualmente 50 g de uma porção de carboidratos), dividido pela resposta de um alimento-padrão (usualmente glicose ou pão branco), tudo multiplicado por 100, o que determina que se expresse em porcentagem.<sup>69,71</sup>

A carga glicêmica (CG) surge da relação matemática entre o IG e a quantidade de carboidrato ingerida. Representa o efeito glicêmico do esquema nutricional e se calcula multiplicando o IG pela quantidade de carboidratos dos alimentos.<sup>69,71</sup>

Na Tabela 13, apresenta-se a classificação do IG e da CG, de acordo com Silva, Steemburgo, Azevedo et al:

**Tabela 13 - Valores para a classificação dos alimentos de acordo com o índice glicêmico e a carga glicêmica.**

Classificação	IG do alimento (%)	CG do alimento (%)	CG diária (%)
Baixo	≤ 55	≤ 10	< 80
Médio	56 a 69	11 a 19	-
Alto	≥ 70 ou mais	≥ 20	> 120

Fonte: Adaptado de Silva, Steemburgo, Azevedo et al<sup>71</sup>

Silva, Steemburgo, Azevedo et al asseveram que não existem valores recomendados para classificação do IG diário, assim como ainda não há uma referência para classificação do IG e da CG,<sup>71</sup> sendo que a variabilidade intra e interindividual da resposta glicêmica aos alimentos constitui um dos aspectos questionados das refeições específicas.<sup>71</sup>

A aplicabilidade clínica do IG é questionada. Debate-se a utilidade e às limitações do IG, coexistindo diferentes posicionamentos entre entidades internacionais. A ADA considera o uso do IG e da CG como coadjuvantes no manejo dietoterápico do DM, entretanto, o EASD recomenda a escolha de alimentos ricos em carboidratos, com elevado teor de fibras e com baixo IG, para pacientes com DM1 e DM2.<sup>71</sup>

### 2.1.6.3 Atividade Física

Desde o século 18, conforme relatam De Angelis, Da Pureza, Flores et al os médicos admitiram a utilidade terapêutica do exercício no tratamento do DM. Na edição de 1935 do *The Treatment of Diabetes Mellitus*, era recomendada a realização de exercícios diários para o tratamento do DM.<sup>72</sup>

Atualmente, o exercício físico regular, em associação com a insulinoterapia e o planejamento alimentar, passou a ser considerado uma das três principais abordagens no tratamento do DM1.<sup>73</sup>

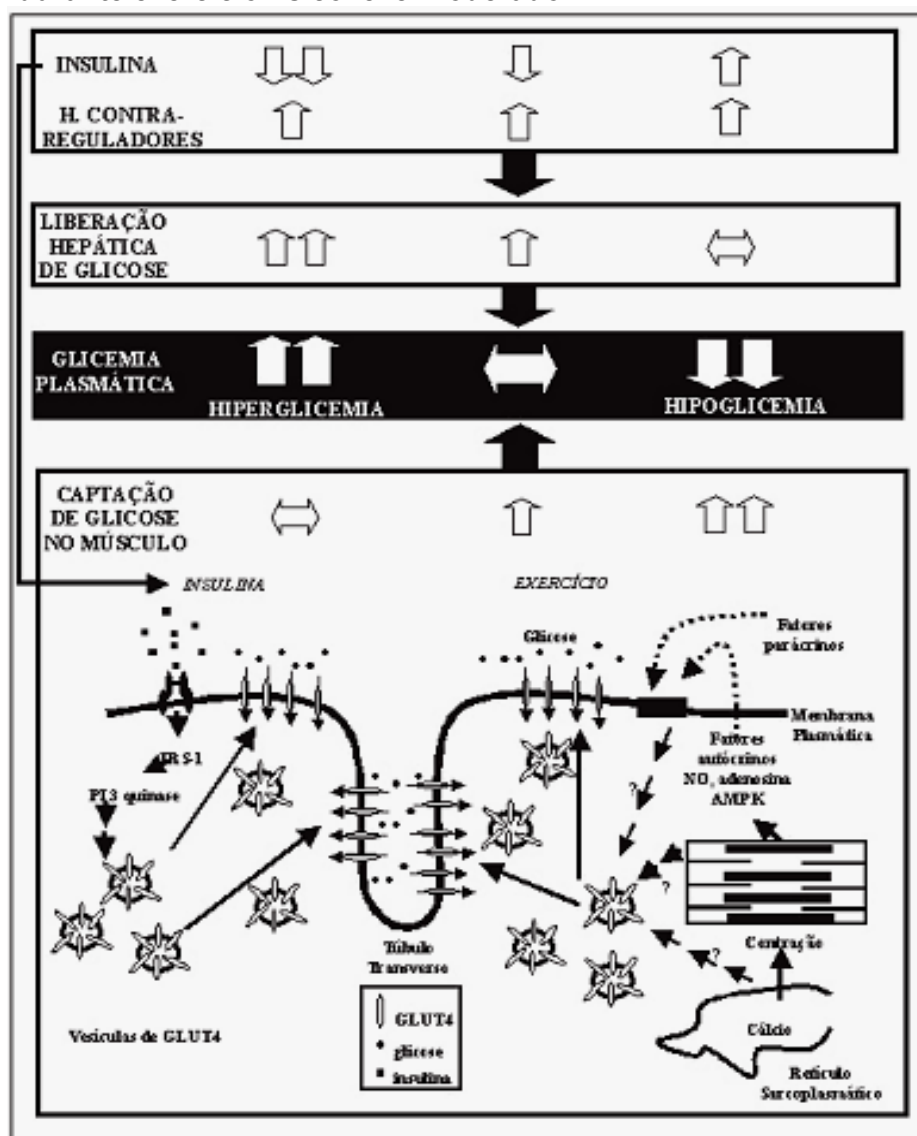
Araújo tem realizado um plano de exercício físico para portadores de DM, esclarecendo que o papel daquele no tratamento do DM admite ser analisado por diferentes ângulos, mas deve priorizar-se, principalmente, o impacto do exercício físico regular sobre o controle glicêmico e sobre outros fatores de comorbidade, notadamente, lipídios sanguíneos e níveis tensionais.<sup>73</sup>

Uma boa orientação de exercício físico contempla, conforme destaca Araújo, três formas de exercício: aeróbicos, de fortalecimento muscular e de flexibilidade. O componente aeróbico é normalmente realizado usando grandes grupos musculares e exercícios que não demandam habilidades muito específicas, sendo a caminhada o melhor exemplo (tanto o nadar como o pedalar exigem uma habilidade motora mais qualificada), na maioria dos dias e preferencialmente em todos, por um período de tempo  $\geq 30$  minutos.<sup>73</sup>

De forma geral, um percentual entre 50 e até 80% da frequência cardíaca máxima (35 a 65% do consumo máximo de oxigênio) ou valores entre 4 e 7 da escala de sensação de esforço percebido (varia de 0 a 10) estão associados a níveis adequados de intensidade, para um programa regular de exercício físico voltado para o tratamento do DM, utilizando atividades predominantemente aeróbicas.<sup>73</sup>

Na Figura 2 se apresentam as respostas glicêmicas de indivíduos com DM1 durante exercício físico leve-moderado, segundo De Angelis, Da Pureza, Flores et al.

**Figura 2 - Respostas glicêmicas de indivíduos diabéticos do tipo 1, durante exercício físico leve-moderado.**



Fonte: De Angelis, Da Pureza, Flores et al. (p.9)<sup>72</sup>

Na Figura 2, observa-se que a interação entre a concentração de insulina e hormônios contraregulatórios determina a liberação hepática de glicose, que, associada à captação de glicose pelo tecido muscular (determinada pela concentração de insulina, pela sensibilidade à insulina e pelo transporte de glicose independente da insulina, induzido pela contração muscular), pode induzir a manutenção dos níveis glicêmicos ou, adversamente, hiperglicemia ou hipoglicemia.<sup>72</sup>

A dependência da reposição de insulina no portador de DM1 pode ocasionar deficiência ou excesso desse hormônio fundamental para a regulação metabólica. É necessário salientar que, em indivíduos com DM1, a presença de hiperglicemia e

níveis circulantes de insulina baixos, existindo descontrole metabólico crônico, podem levar a aumento da glicemia e da produção de corpos cetônicos com o exercício físico (mesmo em intensidade leve a moderada), decorrente de aumento de hormônios contrareguladores. A presença de hiperinsulinemia causada pela administração exógena de insulina, por outro lado, pode reduzir a mobilização de glicose e outros substratos em resposta ao exercício físico e aumentar a captação de glicose nos músculos, levando à hipoglicemia.<sup>72,74</sup>

Para a adaptação do tratamento ao exercício, no que tange à insulina, sendo que o exercício dura de 30 minutos a 1 hora, recomenda-se as insulinas de ação ultrarrápida (lispro, aspart ou glulisina). O esquema de tratamento recomendado é constituído por múltiplas doses de injeção de insulina ultrarrápida associada à insulina basal, de preferência glargina, detemir ou SICI, e embora as adaptações sejam possíveis com todas as insulinas, quanto mais insulina basal o indivíduo usa, mais as adaptações são aleatórias.<sup>74</sup>

A ADA (28) preconiza que as adaptações ao exercício sejam fundamentadas na monitorização da glicemia capilar, com objetivo de evitar hipoglicemia, sem estabelecer protocolo de redução de insulina bem definido.

A adaptação da dose de insulina ao exercício deve considerar a intensidade do mesmo. Exercícios de alta intensidade podem aumentar a glicemia durante o exercício, não necessitando algumas vezes de redução da dose de insulina que cobre o período do exercício, ou seja, a insulina ultrarrápida ou rápida da refeição anterior ao exercício.<sup>74</sup>

Para o exercício planejado, a redução na dose de insulina é o método mais adequado para a redução da hipoglicemia. No entanto, para o exercício não programado, a ingestão adicional de carboidrato (CHO) é necessária. Segundo recomendações da ADA, 2 a 3 mg/kg/min de CHO é suficiente, ou seja, uma pessoa de 70 kg precisaria de 10 a 15 g de CHO, por hora de exercício moderado. Para atividade intensa, pode ser necessária maior quantidade de CHO.<sup>72,74</sup>

Os portadores de DM1 devem ser submetidos à avaliação de história e exame físico, enfatizando a pesquisa de complicações crônicas do DM. Um teste ergométrico e outro ergoespirométrico são recomendados para os indivíduos com DM1, com mais de 35 anos ou com mais de 25 anos e com diabetes DM1 há mais de quinze anos.<sup>72</sup>

A hiperglicemia (>250 mg/dl, com cetose, ou >300 mg/dl, mesmo sem

cetose) ou as glicemias reduzidas (<100 mg/dl), registradas em forma prévia à atividade física, devem ser corrigidas, pois representam fatores de risco para o desenvolvimento de cetose e hipoglicemia, respectivamente. A ingestão adicional de CHO (15 g a 30 g) é recomendada se os níveis de glicose forem <100mg/dl.<sup>72</sup>

Estudos recentes têm focado a prescrição científica e segura de atividade física para portadores de DM1. Todos os níveis de atividade física, incluindo atividades de lazer, esportes recreacionais e competitivos/alto desempenho, podem ser realizados por sujeitos com DM1 sem complicações e com bom controle glicêmico.<sup>72</sup>

Frente às expectativas que provocam os estudos que associam DM1 e Vitamina D (insuficiência, deficiência), os quais remetem à latitude como variável importante, e também aos hábitos da vida diária, a seguir se apresenta uma abordagem a respeito da Vitamina D, radiação UV e a associação entre essa vitamina e o DM1.

## 2.2 Vitamina D

As vitaminas são substâncias orgânicas indispensáveis para a ocorrência de reações metabólicas nos seres vivos, as quais não podem ser sintetizadas por via endógena e, portanto devem ser obtidas através da dieta,<sup>1</sup> com exceção da vitamina D, que pode ser sintetizada na pele, desde que se encontre exposta à radiação solar ultravioleta B (UVB), nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros. A designação “vitamina D” representa tanto a vitamina D<sub>2</sub> como a vitamina D<sub>3</sub>.<sup>1,75</sup>

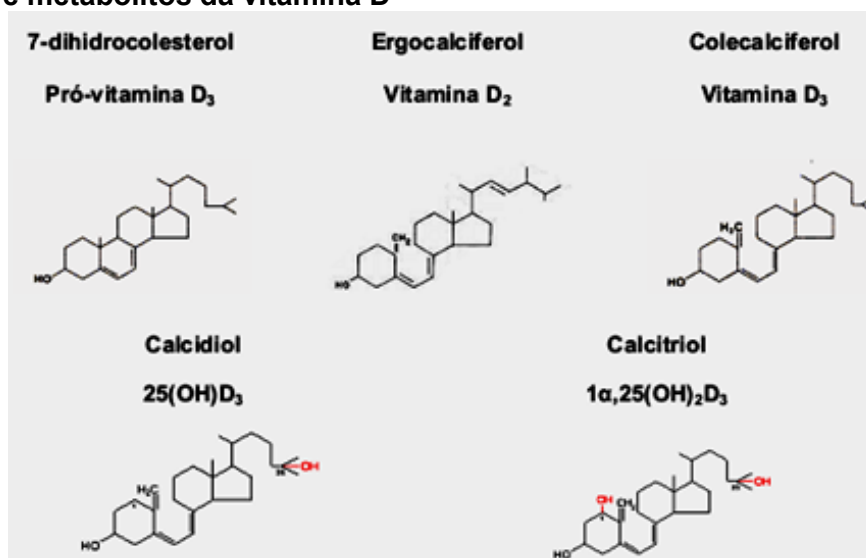
### 2.2.1 Estrutura Química

A vitamina D<sub>2</sub> é uma molécula com 28 carbonos, cuja produção ocorre por irradiação do ergosterol em plantas e fungos, já a vitamina D<sub>3</sub> é uma molécula de 27 carbonos que pode ser localizada, por exemplo, em peixes gordos ou óleo de fígado de bacalhau, mas também é produzida na pele.<sup>1</sup>

Na figura 3, apresenta-se a estrutura química dos precursores e metabólitos da vitamina D, sendo possível observar que comparando-se a vitamina D<sub>2</sub> com a vitamina D<sub>3</sub>, a primeira possui um grupo metil extra no carbono 24 e uma ligação

dupla entre os carbonos 22 e 23.<sup>1</sup> Os estudos mais consistentes indicam a vitamina D<sub>2</sub> como apresentando apenas entre um terço e a metade da potência biológica da vitamina D<sub>3</sub> para ser convertida em 25(OH)D.<sup>75</sup>

**Figura 3 - Nomenclatura e estrutura química dos precursores e metabólitos da vitamina D**



Fonte: Oliveira (p.4)<sup>1</sup> e Pinheiro, Porto e Menezes (p. 34)<sup>77</sup>.

### 2.2.2 Metabolismo

As estruturas químicas Calcidiol 25(OH)D<sub>3</sub> e Calcitriol 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, que se encontram na Figura 3, expressam a natureza esteróica das vitaminas D em suas respectivas formas biologicamente ativas<sup>1</sup>.

De acordo com Oliveira e Holick, nos seres humanos as duas formas ativas são produzidas à partir de reação de fotólise nos queratinócitos da epiderme e fibroblastos da derme, onde os raios UVB induzem a ruptura do núcleo B dos esteróides precursores<sup>1,7</sup>.

O calcitriol sérico ativo tem uma dupla origem: a) ingestão alimentar, do ergocalciferol ou vitamina D<sub>2</sub> produzido por fungos e vegetais e o colecalciferol ou vitamina D<sub>3</sub> proveniente de óleo de peixes, gemas de ovos, peixes oleosos, manteiga, entre outros; b) irradiação UVB do 7-DHC, um esteróide precursor da vitamina D, na pele<sup>1,77</sup>.

Uma vez formadas ou ingeridas, as duas vitaminas (D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>) ainda são inativas, por isso se compreende a necessidade da sua ativação no fígado e no rim, por meio da adição de grupos hidroxila, o que resulta na forma hormonal ativa

predominante, ou seja, o  $1\alpha,25$ -diidroxicolecalciferol ou calcitriol<sup>1</sup>.

Em fungos e plantas, ergocalciferol ou vitamina D<sub>2</sub> surge da irradiação UV da luz solar sobre o ergosterol. Na pele, como resultado da atividade da radiação UV, o 7-DHC é convertido em colecalciferol ou vitamina D<sub>3</sub>. Os princípios ativos D<sub>3</sub>-calcidiol e D<sub>3</sub>-calcitriol, respectivamente, são biossintetizados com base em processos metabólicos sequenciados<sup>75,76</sup>.

Para que haja adequadas concentrações do 7-DHC, é preciso que a enzima 7-deidro-colesterol-redutase (DHCR7, que converte o 7-DHC em colesterol) tenha atividade apropriada<sup>75</sup>. O aumento da sua atividade despoja o 7-DHC e não permite que haja quantidades suficientes para iniciar o processo de ativação da vitamina D, tornando-a um nutriente de fonte externa obrigatória, como acontece com alguns felinos<sup>75</sup>. Sua baixa atividade ou ausência causa deficiência de colesterol e a síndrome de Smith-Lemli-Opitz (trata-se de um transtorno autossômico recessivo caracterizado por múltiplas malformações)<sup>75</sup>.

Quando alcançam o fígado, as vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> são alvo da hidroxilação no carbono 25, que é mediada por uma enzima microssomal da superfamília do citocromo P450 (CYP450), denominada CYP2R1, dando origem a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol 25(OH)D<sub>3</sub> e 25(OH)D<sub>2</sub>. A CYP2R1 é uma enzima microssomal localizada preferencialmente no fígado, mas também presente nas células testiculares<sup>1,75</sup>.

Depois de acoplada à DBP (*vitamin D binding protein*), a 25(OH)D é transportada a vários tecidos cujas células contêm a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), a qual é uma proteína mitocondrial da família do CYP450, que promove hidroxilação no carbono 1 da 25(OH)D, formando a 1- $\alpha,25$ -diidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol], que é a molécula metabolicamente ativa<sup>1,75</sup>.

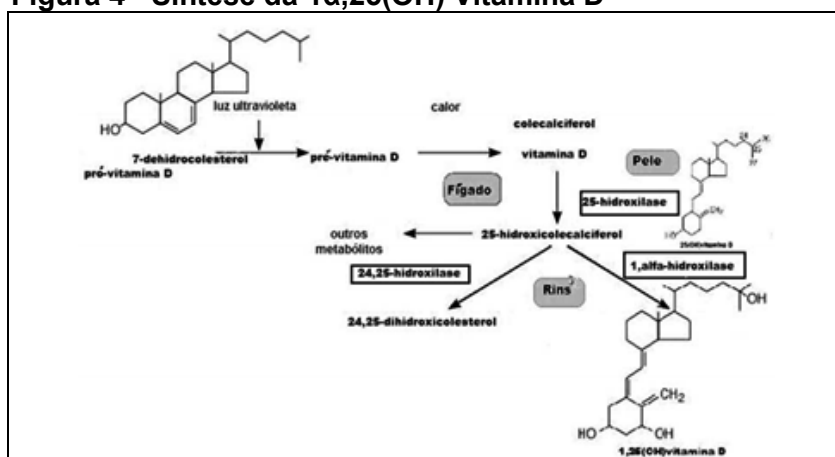
Os rins destacam-se neste processo de conversão da 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D, sendo a maior fonte de contribuição para a concentração plasmática de calcitriol. Outros tecidos como os monócitos, macrófagos, células dendríticas, a próstata, pulmões, placenta, paratireóide, cólon, células  $\beta$  pancreáticas também possuem a enzima 25(OH)D - 1 $\alpha$ -hidroxilase, sendo fontes extra-renais de contribuição sérica não significativa de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.<sup>1</sup>

O efeito biológico do 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é desencadeado a partir da conexão entre esse hormônio e o receptor celular específico (VDR), predominantemente nuclear, com afinidade mil vezes maior por esse metabólito, se comparado ao princípio

biológico  $25(\text{OH})\text{D}_3$ .<sup>1</sup>

Premaor e Furlanetto, com o suporte da Figura 4, explicam que o 7-DHC, por meio da ação da luz UV e do calor, se isomeriza em colecalciferol na pele, sendo transportado ao fígado, onde sofre ação da 25-hidroxilase para se transformar em 25-hidroxivitamina D. No momento em que esta molécula chega ao rim pode tanto transformar-se na forma ativa ou inativa do hormônio, através da ação da  $1\alpha$ ,hidroxilase ou 24,25hidroxilase, respectivamente.<sup>78</sup>

**Figura 4 - Síntese da  $1\alpha,25(\text{OH})$  Vitamina D**



Fonte: Premaor e Furlanetto (p.27)<sup>78</sup>

### 2.2.3 Fatores que influenciam o metabolismo

Especificamente nos seres humanos, apenas 10% a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta, e 80% a 90% são sintetizados endogenamente.<sup>75</sup>

Para que o processo de ativação da vitamina D se inicie, necessariamente, o indivíduo precisa receber luz solar direta (a radiação UVB), com comprimento de onda entre 290 e 315 nanômetros.<sup>78</sup>

A posição do eixo em que a Terra se translaciona em torno do sol mostra-se altamente relevante, pois quanto mais uma localidade se afasta da Linha do Equador maior é a espessura da camada atmosférica que a luz solar deve atravessar, o que provoca atenuação em vários comprimentos de onda, entre eles a radiação UVB.<sup>1,75,76</sup>

A luz solar incide sobre a Terra formando um ângulo (zênite solar), que também experimenta modificações segundo as estações do ano, sendo maior nos meses de inverno, quando a quantidade de raios UVB que atinge a superfície



terrestre é menor. Dessa forma, a quantidade de raios UVB que atinge a pele dos indivíduos é uma função inversa da latitude e é menor nos meses de inverno.<sup>76,79,80</sup>

Oliveira informa existir uma teoria em que a exposição solar da face e mãos durante 15 minutos, três vezes por semana, ou como alternativa, um total de 2 horas de exposição semanal, permitem a produção de vitamina D suficiente, para manter os níveis plasmáticos dentro dos limites de normalidade<sup>1</sup>.

Note-se a respeito da teoria por Oliveira indicada, que se trata de um raciocínio insuficiente, visto que essa teoria não considera a absorção de radiação UVB que ocorre em função direta da localização em termos de latitude, nem considera como fator de agravamento a estação do ano (efeito sazonal). Ambos os aspectos já foram explicados, mas também deve atentar-se para os hábitos da vida diária, a pele e a condição de idoso.

Oliveira apresenta uma variedade de condicionantes do metabolismo da vitamina D, os quais se observam na Tabela 14, constituindo um adequado resumo da questão:<sup>1</sup>

**Tabela 14 – Condicionantes do metabolismo da vitamina D**

<b>REDUÇÃO DA EXPOSIÇÃO SOLAR</b>
Indivíduos institucionalizados
Viver em latitudes afastadas da linha do equador
Protetor solar ou dispende pouco tempo em atividades ao ar livre
Roupas que reduzem a exposição solar
<b>NUTRIÇÃO/ABSORÇÃO</b>
Reduzida ingestão de vitamina D
Ressecção do intestino delgado
Cirurgia gástrica
Síndromes de má absorção
Nutrição parenteral total
Patologia hepática
Crianças amamentadas com leite materno – possui quantidade reduzida de vit. D
<b>SÍNTESE REDUZIDA DE VITAMINA D</b>
Idosos – fotoprodução de vitamina D menos eficiente
Grau de pigmentação da pele
Patologia hepática – redução de síntese de 25(OH)D <sub>3</sub>
Patologia renal – redução de síntese de 1α,25(OH)D <sub>3</sub>
<b>REDUZIDA BIODISPONIBILIDADE</b>
Obesidade – vitamina D é armazenada nos adipócitos
<b>NECESSIDADES AUMENTADAS</b>
Gravidez
<b>MEDICAÇÃO</b>
Anticonvulsivantes
Rifampicina
Corticosteróides
Colestiramina

Fonte: Adaptado de Oliveira<sup>1</sup> (p. 9).

Os condicionantes podem ser sistematizados, para facilitar seu estudo, nos

seguintes grupos conforme Oliveira: Redução da exposição solar, Nutrição/Absorção, Síntese reduzida de vitamina D, Biodisponibilidade Reduzida, Necessidades aumentadas e Medicação.<sup>1</sup>

Deve considerar-se que uma variável relevante no processo de síntese da vitamina D, particularmente na fase inicial, é a quantidade de melanina na pele do indivíduo,<sup>1,75</sup> esse pigmento também compete pelo fóton da radiação UVB nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nm, o que provoca a diminuição da disponibilidade de fótons para a fotólise do 7-DHC. Nesse contexto, estudos sugerem existir menores reservas da 25(OH)D, em indivíduos negros, quando comparados aos caucasianos, e embora as duas etnias tenham a mesma capacidade de síntese de 25(OH)D, os indivíduos com pele mais escura precisam de mais tempo de exposição ao sol para sintetizarem a vitamina D<sub>3</sub>.<sup>75</sup>

Oliveira argumenta que os fatores físicos que atenuam a exposição à radiação UVB como o uso de roupa ou protetor solar reduzem drasticamente a fotoprodução de vitamina D.<sup>1</sup>

A aplicação de protetor solar com fator de proteção 15 é capaz de absorver 99% da incidência de FÓTONS UVB, resultando numa diminuição de 99% na produção de pré-vitamina D<sub>3</sub>.<sup>1</sup>

Os idosos constituem um grupo etário que merece atenção especial na fase inicial de ativação da vitamina D na epiderme, pois o próprio processo de envelhecimento provoca neles um afinamento da epiderme e derme, e de fato, uma diminuição da reserva de 7-DHC.<sup>1,78</sup>

As abordagens atualizadas que incluem a vitamina D se referem à questão ambiental, considerando que a mesma é focada na radiação UVB, passando a adquirir relevância a conjunção da latitude, a estação do ano, a idade e os hábitos de exposição ao sol. Isso significa que a comunidade científica considera altamente promissor o estudo dessa vitamina em relação à sua participação em determinadas doenças, entre elas o DM1.

#### 2.2.4 Ações da 1,25 (OH)<sub>2</sub>D

Preliminarmente, esclarece-se que o termo ações deve ser considerado, no contexto deste estudo, como funções. Por sua vez, propõe-se uma divisão destas em 'clássicas e novas' conforme o progresso do conhecimento sobre a vitamina.

Conforme Holick, as funções da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  que admitem ser consideradas clássicas são aquelas que estimulam a absorção de cálcio e fosfato, no intestino, e mobilizam o cálcio do osso. Apenas 10 a 15% de cálcio e cerca de 60% de fosfato, provenientes da dieta, são absorvidos. Deve considerar-se também a função de aumentar a reabsorção de cálcio nos túbulos renais.<sup>81</sup>

A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  também favorece a maturação dos osteoclastos, bem como estimula a sua atividade, através de sua interação como VDR nos osteoblastos, estimulando a expressão do ligante do receptor do ativador do fator nuclear kappa-B (kB) que então interage com o receptor ativador do fator nuclear kB, induzindo monócitos imaturos a tornarem-se osteoclastos maduros, os quais dissolvem a matriz óssea mobilizando cálcio e outros minerais do esqueleto para a circulação sanguínea.<sup>81</sup>

A interação entre  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e o VDR aumenta, segundo o estudo de Holick, a eficiência da absorção intestinal de cálcio em 30 a 40% e de fosfato em aproximadamente 80%. Isto acontece quando são atingidas concentrações de  $25(\text{OH})\text{D} > 20\text{ng/ml}$ .<sup>7</sup>

Quando os níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  são  $<30\text{ng/ml}$ , ocorre diminuição significativa da absorção de cálcio, provocando um aumento do paratormônio (PTH). Bikle destaca que, à secreção de PTH, segue um aumento da reabsorção renal de cálcio, fosfatúria, estimulação da  $1\alpha$ -hidroxilase renal, verificando-se um aumento da concentração de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , transformação de pré-osteoclastos em osteoclastos maduros e ativação dos osteoblastos.<sup>82</sup>

Holick assevera que um nível inadequado do produto cálcio-fosfato provoca a diminuição da mineralização óssea, causando raquitismo nas crianças e osteomalácia em adultos.<sup>81</sup>

Bikle estudou o que pode denominar-se de ações (ou funções) não clássicas da vitamina D. Os resultados da pesquisa demonstram que em forma similar ao comportamento de outros hormônios esteróides, a vitamina D atua por meio do VDR migrando para o núcleo da célula para exercer os seus efeitos reguladores.<sup>82</sup>

No núcleo, o VDR pode formar complexos capazes de reprimir ou ativar um determinado número de genes (talvez seja possível que abranja 500 dos 20 488 genes do genoma humano), implicados nas mais diversas funções biológicas.<sup>1</sup>

### 2.2.5 Deficiência e Insuficiência

Chatfield, Brand, Ebeling et al postulam que a deficiência de vitamina D é comum e tem sido identificada em diversas populações de todo o mundo. As consequências da deficiência de vitamina D incluem a síndrome de osteomalácia, perda óssea acelerada e, em forma independente, um risco aumentado de quedas, particularmente entre idosos.<sup>83</sup>

A insuficiência/deficiência de vitamina D é considerada um problema de saúde pública no mundo todo, em razão de suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças. Em 2008, a publicação referente ao *22<sup>nd</sup> Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D* relatou insuficiência de vitamina D em 1 bilhão de indivíduos ao redor do mundo.<sup>79</sup>

Segundo Oliveira, existe consenso a respeito de que a concentração plasmática de vitamina D seja avaliada através da medição do metabólito da vitamina D, 25(OH)D, e não da medição da  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , a forma biologicamente ativa<sup>1</sup>. O consenso a respeito da 25(OH)D foi alcançado com base em uma forte evidência: representa a principal forma circulante de vitamina D e possui uma meia vida de aproximadamente 21 dias. Contrariamente, a  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  alcança uma meia vida de apenas 4-6 horas e uma concentração plasmática muito inferior.<sup>1</sup>

Premaor e Furlanetto indicam, através da Tabela 15, os critérios para diagnosticar a deficiência de vitamina D:

**Tabela 15. Critérios diagnósticos para deficiência de vitamina D.**

Nível de Deficiência	25-hidroxivitamina D (nmol/L) <sup>(A)</sup>	25-hidroxivitamina D (ng/mL) <sup>(A)</sup>
Deficiência leve	37,5 – 50	15 – 20
Deficiência moderada	25 – 37,5	10 – 15
Deficiência severa	< 25	< 10

Fonte: adaptado de Premaor e Furlanetto (p.30)<sup>78</sup>

(A) Para converter nmol/L a ng/mL, multiplicar por 0,40; para o inverso, multiplicar por 2,5.

Premaor e Furlanetto consideram, apesar dos critérios expostos na Tabela 15, que talvez seja mais prudente determinar os níveis normais para cada população, para cada método e para cada laboratório, preferindo sempre um laboratório que use o método por HPLC como referência, onde se possa fazer o controle periódico dos ensaios utilizados.<sup>78</sup>

Sobre a mesma questão, a SBD<sup>84</sup> indica que a deficiência se define considerando as diretrizes de prática clínica de 2011 da *Endocrine Society*,<sup>81</sup> em que passou a ser aceito como diagnóstico de suficiência de Vitamina D níveis de 25(OH)D entre 30 e 100 ng/ml, insuficiência entre 21 e 30 ng/dl e deficiência níveis abaixo de 20 ng/dl.<sup>81</sup>

Segundo a SBD estudos demonstram que há uma clara alteração no remodelamento ósseo, com redução da massa óssea, quando os níveis ficam abaixo de 30ng/ml. O aumento secundário mais significativo do PTH tende a ocorrer abaixo de 25ng/ml.<sup>84</sup>

Em relação à deficiência, a diferença entre a SBD e Premaor e Furlanetto é que os autores a subdividem em três níveis, deficiência leve, moderada e severa.

Considera-se mais adequada a terminologia adotada pela SBD, que reserva a palavra deficiência como a resultante do valor mais baixo (extremo) de 25(OH)D (risco de doença); insuficiência seria menor produção ou reduzida ingestão de 25(OH)D e suficiência é uma condição que é desnecessário explicar.

Aquela questão levantada por Premaor e Furlanetto referente a preferir um laboratório que utilize HPLC, mencionada anteriormente, é explicada pelos seguintes termos: a cromatografia de alta performance (HPLC) é considerada 'padrão ouro' e existe uma dificuldade importante de comparação entre os vários testes diagnósticos para a dosagem de 25(OH)D.<sup>78</sup>

A HPLC é um método que foi desenvolvido por Jones, em 1978, e aperfeiçoado por DeLucca. É bastante preciso, porém trata-se de um procedimento trabalhoso e, frequentemente, difícil de implementar. Durante os anos 80, outros métodos foram desenvolvidos para a aferição de 25(OH)D sérica; destes, o radioimunoensaio (RIE) foi considerado o mais comparável com HPLC.<sup>78</sup>

#### 2.2.6 Suplementação

Na literatura se observa que alguns autores utilizam o termo 'reposição' em vez de 'suplementação', de forma que se mostra oportuno tecer breves considerações sobre qual dos dois termos é o mais apropriado. Desta feita, reposição é uma palavra que indica um retorno a uma situação anterior, ainda, por extensão, também dá ideia de repor algo que está gasto por algo novo. Suplementação, por sua vez, sugere suprir o que falta, completar, complementar,

adicionar.

Percebe-se, portanto, que a reposição indicaria retorno a uma situação anterior, de forma que essa situação prévia deveria ser explicitamente conhecida, mas diversos estudos demonstram que a insuficiência/deficiência de vitamina D, majoritariamente, é ignorada; todavia, se assim fosse, as necessidades de reposição poderiam variar (em hipótese) para cada ser humano, conforme a situação anterior.

De outra forma, se aceito está por consenso que os hábitos da vida diária associados com dietas pobres em vitamina D constituem uma realidade, a grande maioria dos seres humanos se encontram expostos a uma situação, por definição, de insuficiência ou até deficiência, por isso ingerir alimentos naturais, fortificados ou usar fontes de radiação UV artificiais (lâmpadas) seria uma prática destinada a 'complementar' a quantidade ideal de vitamina D que, sabidamente, não é incorporada ao organismo. Desta forma, considera-se que o termo adequado é suplementação.

Conforme exposto, é incontroverso que a principal fonte de vitamina D em humanos é a sua exposição à luz solar, mas os hábitos da vida diária são responsáveis pela evidência de que em uma grande porção da população essa exposição é insuficiente<sup>9</sup>. Nesse contexto, a ingestão da vitamina adquire maior importância. Entretanto, estudos indicam que, sem uma adequada exposição aos raios UVB, a quantidade de vitamina D obtida de fontes alimentares e suplementos que se encontram disponíveis, na atualidade, é insuficiente para manter a concentração sérica de 25(OH)D acima de 30 ng/ml, em adultos.<sup>85,86</sup>

A denominada 'dieta ocidental' contém uma reduzida quantidade de Vitamina D, sendo as suas principais fontes naturais óleo de peixe, peixes com alto teor de gordura e gema de ovo. Faz-se necessária, então, a suplementação de Vitamina D.<sup>78</sup> Atualmente, não há mais controvérsias sobre a necessidade desta suplementação.<sup>85,86</sup> O ponto verdadeiramente controverso é como fazê-la.

Preliminarmente, destaca-se que o empecilho se encontra, segundo Pereira, não apenas em que a ocorrência natural de vitamina D nos alimentos é reduzida, também, e principalmente, que a suplementação de alimentos com esta vitamina não é feita de modo universal.<sup>85</sup>

O *Vitamin D Council* (VDC) assevera que para determinar adequadamente as necessidades de suplementação, conforme recomendações internacionais, devem testar-se, periodicamente, os níveis de vitamina D, considerando-se os

diversos fatores interferentes, como idade, peso, absorção, saúde geral e a quantidade de exposição ao sol.<sup>86</sup>

Nos Estados Unidos, o governo, através do *Food and Nutrition Board* (FNB – Conselho de Alimentação e Nutrição), recomenda as seguintes quantidades diárias: a) crianças e adultos até a idade de 70 anos - 600 UI; b) Idosos acima de 70 anos - 800 UI (1 UI de vitamina D = equivalente biológico de 0,025 µg de colecalciferol/ergocalciferol).<sup>86</sup>

O VDC recomenda os seguintes valores de referência, como quantidades de suplemento de vitamina D<sub>3</sub>, considerando-se a exposição solar inadequada e que existem nos indivíduos respostas variáveis os: a) crianças saudáveis, com idade inferior a 1 ano = 1.000 UI; b) crianças saudáveis, com idade superior a 1 ano = 1.000 UI, por cada 25 kg de peso corporal; c) adultos e adolescentes saudáveis, ≥ 5.000 UI; d) mulheres grávidas e lactantes, ≥6.000 UI.

Uma questão relevante é identificar o nível de ingestão tolerável (NIT) da vitamina; em tal sentido, o governo dos Estados Unidos indica que é de 4.000 UI (100 µg), elevando desta forma o nível anterior que era de 2.000 UI (50 µg). Na literatura, existe consenso que o novo nível de 4.000 UI ainda é baixo, considerando-se algumas situações, tais como aqueles que são obesos.<sup>86</sup>

O VDC destaca a necessidade de elevar o NIT, e que tal elevação influenciará positivamente os estudos sobre os efeitos fisiológicos da vitamina D, como também as possibilidades de tratamento frente a sua insuficiência/deficiência. O novo NIT proposto pelo VDC é de 10.000 UI (250 µg), por dia, visto que essa é a quantidade que seria produzida naturalmente na pele, a partir de exposição solar segura.<sup>86</sup> Kulie et al, referindo-se à suplementação para crianças, relata que no ano 2003, a *American Academy of Pediatrics* recomendou 200 UI de vitamina D, como quantidade de suplementação para todas as crianças, durante os primeiros dois meses de vida, porém, em 2008, a recomendação foi aumentada para ≥ 400 UI, diariamente, durante os primeiros dias de vida, objetivando prevenir um nível de deficiência que poderia conduzir ao raquitismo.<sup>87</sup>

Silva argumenta que um estudo baseado em metanálise evidenciou que o uso de doses diárias de 700 a 800 UI de colecalciferol diminui o risco de fraturas em idosos, fato que poderia ser explicado pela redução da perda de massa óssea e melhora da força muscular em membros inferiores, o que se traduziu em uma redução no número de quedas, particularmente em idosos.<sup>88</sup>

Carvalho e Barge realizaram uma revisão sistemática de literatura, cujos resultados encontram-se nas Tabelas 16, 17 e 18:

**Tabela 16 – Estudo de Carvalho e Barge – Revisão Sistemática.**

Citação	Resultados			NE
Cranney A et al. 2007	- suplementação com 400 UI/l/dia de vit D de todos os lactentes amamentados - doses mais elevadas para lactentes com fatores de risco para deficiência de vitamina D			3
Lerch e Meissner, 2007	- devem ser disponibilizadas medidas para prevenir o raquitismo (vitamina D ou cálcio) a todas as crianças com menos de 2 anos - devem ser efetuados estudos prospectivos para investigar o papel, a longo-prazo, da suplementação em vitamina D durante a infância, na ocorrência de doenças auto-imunes e câncer			2
Estudos de coorte				
Citação	População	Intervenção	Resultados	NE
Hypponen et al em 2001	Recém nascido durante 1966 em Oulu e Lapland (10.360)	Suplementação com 2000 UI/l/dia vit D vs não suplementação ou suplementação com dose inferior	DM1 está associada a baixa ingestão de vit D nos lactentes	2

Fonte: adaptado de Carvalho e Barge (2011, p. 306)<sup>89</sup>. Obs.: NE = nível de evidência.

**Tabela 17 – Estudo de Carvalho e Barge – Normas de Orientação Clínica (NOC).**

Citação	Resultados
American Academy of Oediatrics, 2008	- todos os lactentes em aleitamento materno exclusivo e aqueles que ingerem fórmulas lácteas enriquecidas em vit D devem ser suplementados com 400 UI/L/dia de vit. D, desde os primeiros dias de vida.
Health Canada, 2004	- todos os recém-nascidos no Canadá devem ser suplementados com 400 UI/L/dia de vit. D, desde a nascença até aos 12 meses de idade ou até a dieta fornecer 400 UI/L/dia de vit. D
First Nations, Inuit and Métis Health Committee 2007-01, 2007	- todos os lactentes no primeiro ano de vida devem ser suplementados com 400 UI/L/dia de vit D (força de recomendação A) - a dose deve ser aumentada para 800 UI/L/dia entre Outubro e Abril nos lactentes que vivem a norte do paralelo 55° e, entre os paralelos 40° e 55° nos lactentes com outros fatores de risco para deficiência de vit D para além da latitude (força de recomendação B) - as necessidades de vitamina D estão relacionadas com o peso, logo, são necessários estudos para determinar as doses desejáveis de vit D de acordo com este parâmetro (força de recomendação A). - vit D pode estar envolvida no desenvolvimento de diversas doenças sistêmicas, muitas das quais se manifestam tardiamente na idade adulta (baseados em artigos com nível de evidencia II – III).

Fonte: adaptado de Carvalho e Barge (2011, p. 306).<sup>89</sup>



**Tabela 18 – Estudo de Carvalho e Barge – Revisões baseadas em evidências.**

<b>Citação</b>	<b>Resultados</b>	
<i>Kulie T et al. 2009</i>	- todos os lactentes em aleitamento materno exclusivo devem ser suplementados com 400 UI/L/dia de vit. D com início nos primeiros dias de vida até que a ingestão de leite artificial seja superior a 1 L por dia.	
<b>Consensos de perito</b>		
<b>Citação</b>	<b>Resultados</b>	<b>NE</b>
<i>Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2009</i>	- todos os lactentes amamentados devem ser suplementados com 400 UI/L/dia de vit. D desde os primeiros dias de vida até que ingiram mais de 1L de leite de fórmula por dia	3
<i>Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement, 2006</i>	- não deve ser efetuada suplementação de rotina a todos lactentes, visto serem uma população de baixo risco. - lactentes de pele escura ou filhos de mães que usam burca devem ser suplementados com 400 UI/L/dia de vitamina D	3

Fonte: adaptado de Carvalho e Barge (2011, p. 306).<sup>89</sup>

Obs.: NE = nível de evidencia.

Conforme exposto, torna-se evidente que existe consenso acerca de que uma dose de 400 UI é a quantidade adequada para lactentes com um ano de vida; no hemisfério norte deve ser aumentada para 800 UI, entre outubro e abril (depois do início do outono e antes do início da primavera), para os lactentes que vivem ao norte do paralelo 55° e, entre os paralelos 40° e 55°, para os lactentes com outros fatores de risco para deficiência de vitamina D, além da latitude, como por exemplo lactentes de pele escura, com excesso de peso, em aleitamento materno exclusivo. Esta recomendação tem força de evidência B.<sup>89</sup>

Retornando à recomendação para os adultos, Silva destaca que Holick, Premaor e Furlanetto, como também Bischoff-Ferrari et al sugerem, como alternativa, doses de 800 a 1.000 UI, por dia, de colecalciferol, mas não existem ainda fortes evidências que esses esquemas terapêuticos são válidos para a população do Brasil.<sup>88</sup>

Segundo Silva, o ideal seria a individualização da dose de suplementação de vitamina D, ajustada por meio da monitorização dos níveis de calcemia, calciúria e 25(OH)VD.<sup>88</sup> Novos estudos permitirão reconsiderar as doses adequadas de suplementação de vitamina D.

## 2.3 Radiação Ultravioleta

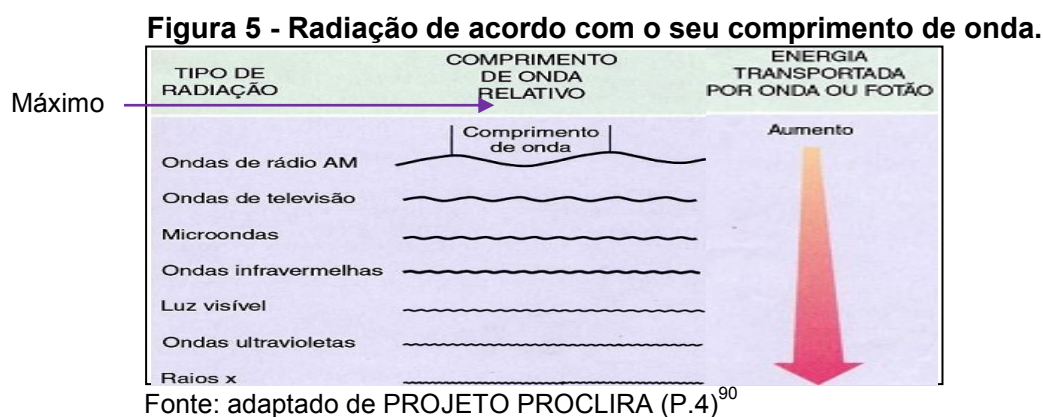
### 2.3.1 Caracterização

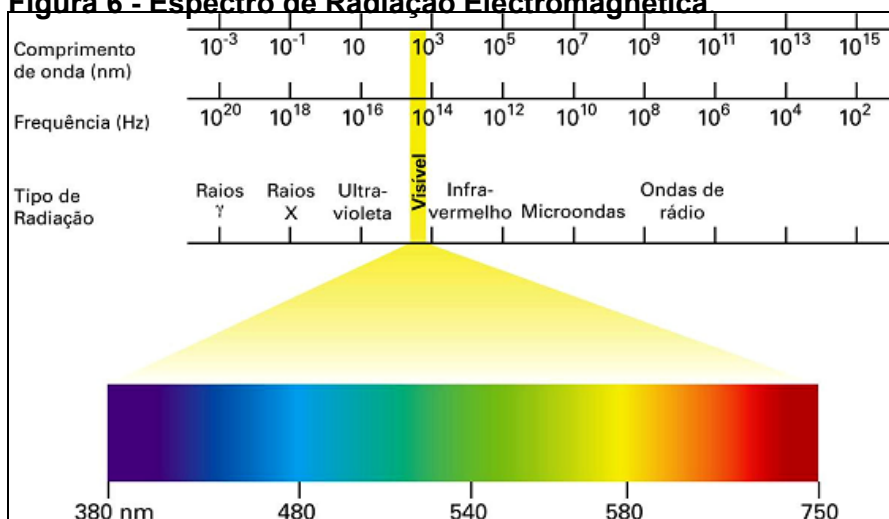
O estudo da radiação UV gera a necessidade de iniciar a abordagem partindo da radiação solar, pois a primeira é uma forma particular desta última.

De forma geral, a radiação se constitui numa forma de transferência de calor pela qual a energia é transferida de um objeto para outro, sem que o espaço entre ambos seja, necessariamente, aquecido. Na atmosfera, a fonte de calor é o Sol. A energia radiante solar percorre o espaço sob a forma de ondas eletromagnéticas e aquece a superfície terrestre, sem causar um aumento significativo da temperatura do ar.<sup>90</sup>

As ondas eletromagnéticas não precisam de um meio de propagação; elas viajam no espaço à velocidade da luz. As características da radiação eletromagnética são definidas pelo seu comprimento de onda (denominado  $\lambda$ ), correspondente à distância entre dois máximos ou pela sua frequência ( $\nu$ ).<sup>90</sup>

A Figura 5 indica que a radiação apresenta diferentes comprimentos de onda e que, de acordo com estes, será tanto o tipo de onda, assim como o mais importante, a quantidade de energia transportada. Note-se que existe uma relação inversa entre o comprimento e a quantidade de energia transportada, em que por exemplo, considerando as ondas UV, observa-se que são umas das que têm menor comprimento de onda (os RX têm ainda comprimento menor), porém a quantidade de energia transportada quase alcança o maior nível. Na Figura 6, apresenta-se o espectro eletromagnético, em que se percebe as diferentes bandas do espectro eletromagnético, a saber, radiação Gama ( $\gamma$ ), X, UV, Visível, Infravermelha (IV), Micro-ondas e Ondas de Rádio.<sup>90</sup>



**Figura 6 - Espectro de Radiação Electromagnética**

Fonte: PROJETO PROCLIRA ( p. 5)<sup>90</sup>

Obs. **nm**: nanômetro  $\rightarrow$  milionésima parte do milímetro;

**Hz**: Hertz (é uma unidade de frequência que indica 'ciclos por segundo').

Com as informações que fornecem as figuras 5 e 6 já é possível definir a radiação UV. Em tal sentido, Silva a define como uma onda eletromagnética composta de três faixas: UVC, de 100 a 280 nm, UVB, de 280 a 320 nm, e UVA, de 320 a 400 nm.<sup>91</sup>

A radiação UV representa menos de 9% da energia do espectro eletromagnético solar. A radiação solar é atenuada na medida em que atravessa a atmosfera terrestre em direção ao solo. Cerca de 4% do que chega à superfície terrestre é radiação UV, composta aproximadamente de 96% de UVA e 4% de UVB. Em geral, a UVC não chega ao solo, sendo principalmente absorvida na estratosfera, no processo de formação da camada de ozônio.<sup>91</sup>

Kirchhoff, Echer, Leme et al afirmam que radiação solar espectral na superfície terrestre é medida em termos de potência, por área e por comprimento de onda. Para o estudo de efeitos biológicos utilizam-se fatores de ponderação, os quais atribuem pesos maiores a comprimentos de onda de maior interação biológica.<sup>92</sup>

A sensibilidade biológica, em cada um dos comprimentos de onda, é determinada por um 'espectro de ação'. Um espectro de ação consiste em uma relação numérica de resposta biológica relativa, em condições de exposição a uma série de radiações monocromáticas em uma determinada faixa espectral.<sup>92</sup> A expressão 'resposta biológica relativa' significa uma resposta em relação a um dado

parâmetro.

O espectro de ação é determinado, segundo Kirchhoff, Echer, Leme et al, através de experimentos médicos que analisam o efeito biológico de diferentes comprimentos de onda de radiação.<sup>92</sup>

Para o efeito da radiação solar sobre a pele humana, que pode provocar queimaduras e até câncer de pele, utiliza-se o espectro de ação de eritema de McKinlay & Diffey, apresentado na Tabela 19:

**Tabela 19 - Classificação dos Índices UV.**

<b>Intervalo Índice – UV</b>	<b>Resultados</b>
<b>0 – 2</b>	<b>Mínimo</b>
<b>3 – 4</b>	<b>Baixo</b>
<b>5 – 6</b>	<b>Moderado</b>
<b>7 – 9</b>	<b>Alto</b>
<b>&gt;10</b>	<b>Muito alto</b>

Fonte: Kirchhoff, Echer, Leme et al (p. 65).<sup>92</sup>

O Índice UV, I-UV ou *UV Index* foi criado para informar ao público leigo a intensidade da exposição à radiação UV. A estrutura do I-UV, apresentado na Tabela 19, surgiu da constatação de que a energia acumulada em uma hora de exposição, quando expressa em centijoules (unidade de energia), por centímetro quadrado, varia aproximadamente entre zero e quinze.<sup>92</sup>

Uma vez que se encontra caracterizada a radiação solar, compete abordar a forma em que esta incide na superfície terrestre. Para tanto, é necessário estabelecer que o planeta Terra se movimenta em duas formas: uma é o movimento denominado ‘rotação’, em torno de seu eixo, respondendo pelo ciclo dia-noite, pois a terra demora 24 horas em completar um giro sobre si mesma.<sup>93</sup>

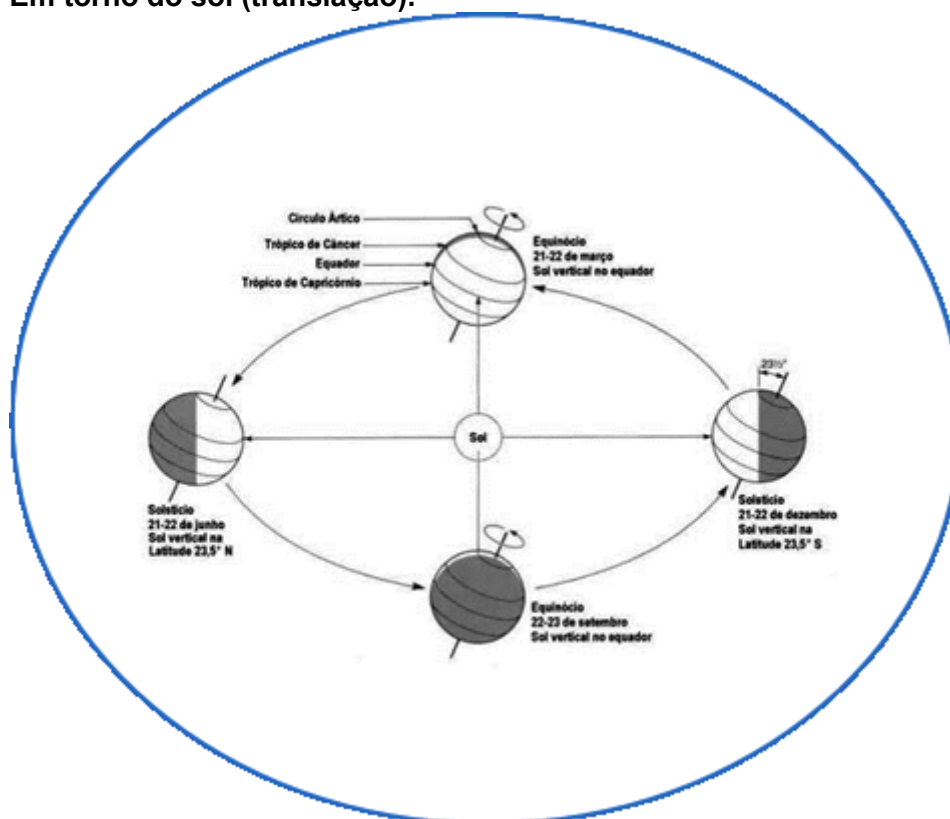
A outra forma é o movimento chamado ‘translação’, que se refere à órbita elíptica em torno do Sol. Com relação aos dois movimentos, tanto a terra se movimenta em torno do sol como também o faz em torno si mesma, de forma que ambos os movimentos são simultâneos.<sup>93</sup>

Este movimento orbital em torno do sol tem dois momentos que admitem ser caracterizados de ‘máximos’: a) o *perihélio*, que é a máxima aproximação da terra ao sol (distância=147.000.000 km) e ocorre aproximadamente em 3 de janeiro e b) o *afélio* que é o máximo afastamento da terra do sol (distância 156.000.000), acontece aproximadamente em 4 de julho.<sup>93</sup>

Na Figura 7, observa-se, claramente, a forma elíptica da órbita terrestre em

torno do sol. Este movimento é responsável pelas estações do ano, especificamente porque, durante um ciclo (ou órbita = 365 dias), a terra experimenta variações na inclinação do seu eixo de rotação em relação à perpendicular ao plano definido pela órbita da Terra, ou seja, o eixo não coincide com essa perpendicular.<sup>93</sup>

**Figura 7 – Movimentos da Terra. Sobre si mesma (rotação).  
Em torno do sol (translação).**



Fonte: Grimm (2012).<sup>93</sup>

Obs.<sub>1</sub>.: A esfera de contorno na cor celeste é a denominada 'esfera celeste (imaginária)  
Obs.<sub>2</sub>.: Latitude 23,5° N corresponde ao Trópico de Câncer, latitude 23,5° S corresponde ao Trópico de Capricórnio.

Sendo assim, seguidamente se definem o solstício e o equinócio. O primeiro representa o momento no qual o sol, em seu 'aparente movimento na esfera celeste' tem seus raios perpendiculares no Trópico de Câncer (latitude 23,5° no hemisfério norte) ou no Trópico de Capricórnio (latitude 23,5° no hemisfério sul). O solstício ocorre aproximadamente em 21 de junho e 21 de dezembro, indicando no hemisfério norte o início do verão (dia mais longo do ano) e do inverno (noite mais longa), respectivamente. No hemisfério Sul, ocorre exatamente o inverso.<sup>94</sup>

O equinócio ocorre aproximadamente em 21 de março (início da primavera, no hemisfério norte, e do outono, no hemisfério sul) e em 21 de setembro (início do

outono, no hemisfério norte, e da primavera, no hemisfério sul). Nas datas em que ocorre o equinócio, o dia e a noite tem a mesma duração.<sup>94</sup>

Toda a abordagem precedente é necessária para entender porque no hemisfério no qual é verão a altura do Sol é maior, os dias mais longos e há mais radiação solar. No hemisfério que se encontra em inverno a altura do Sol é menor, os dias mais curtos e há menos radiação solar.

A seguinte questão a ser elucidada é como se distribui a radiação solar na superfície terrestre. A radiação varia segundo o ângulo de incidência dos raios solares. Esse ângulo está formado entre o zênite local e os raios solares, denomina-se 'ângulo zenital' (Z). O zênite é o ponto de referência (imaginário), para observação do céu, que se situa exatamente acima de um lugar específico, ou seja, a partir de um ponto numa superfície horizontal traça-se uma reta imaginária perpendicular ao plano; o ponto acima da esfera é o zênite.<sup>94</sup> Quanto maior o ângulo Z, menor a radiação solar, conforme se observa na Figura 7

Conforme a Figura 8, se o ângulo  $Z=0^\circ$ , a incidência da radiação coincide com o zênite, de forma que se tem a maior radiação, mas quando Z cresce, a radiação diminui; isto acontece porque o zênite é uma reta e esta é a menor distância entre dois pontos, já quando Z se torna maior, a distância entre o sol e o ponto de incidência é maior, implicando em uma menor radiação.

**Figura 8 – Distribuição da Radiação Solar:  
Ângulo Zenital (Z).**

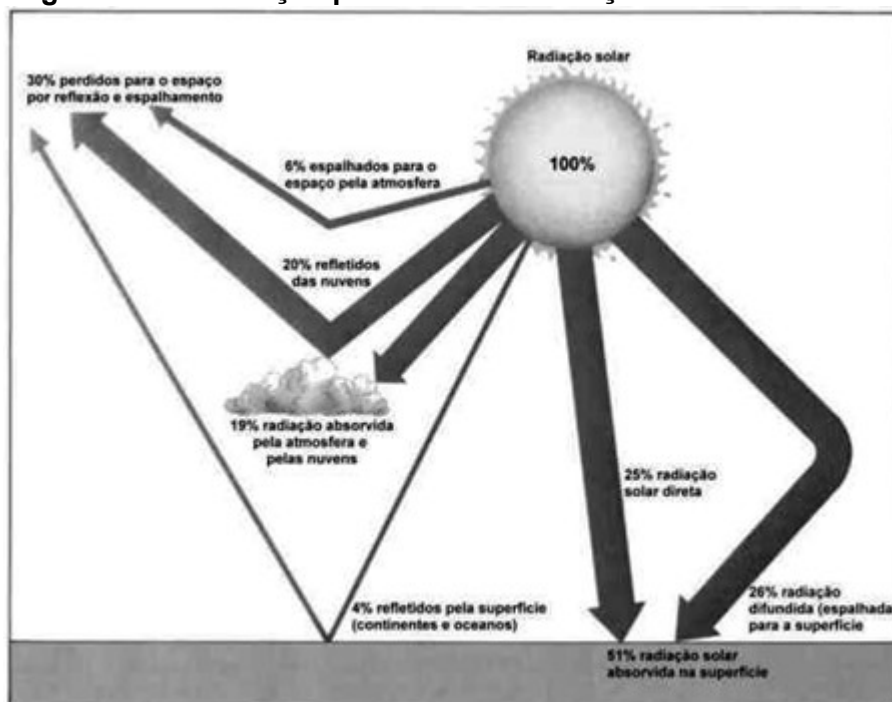


Fonte: Sentelhas e Angelocci (2009, p. 12)<sup>94</sup>

A Figura 9 mostra o balanço entre a radiação solar incidente e a enviada de volta ao espaço. Cerca de 30% desta radiação, principalmente na faixa de comprimentos de ondas longos, é refletida pelas nuvens, pela superfície e pela

própria atmosfera. Os restantes 70% são absorvidos por gases atmosféricos, em especial o ozônio ( $O_3$ ), o gás carbônico ( $CO_2$ ) e o vapor d'água ( $H_2O$ ), pelas nuvens, pelas partículas em suspensão no ar e pela superfície do planeta.<sup>94</sup>

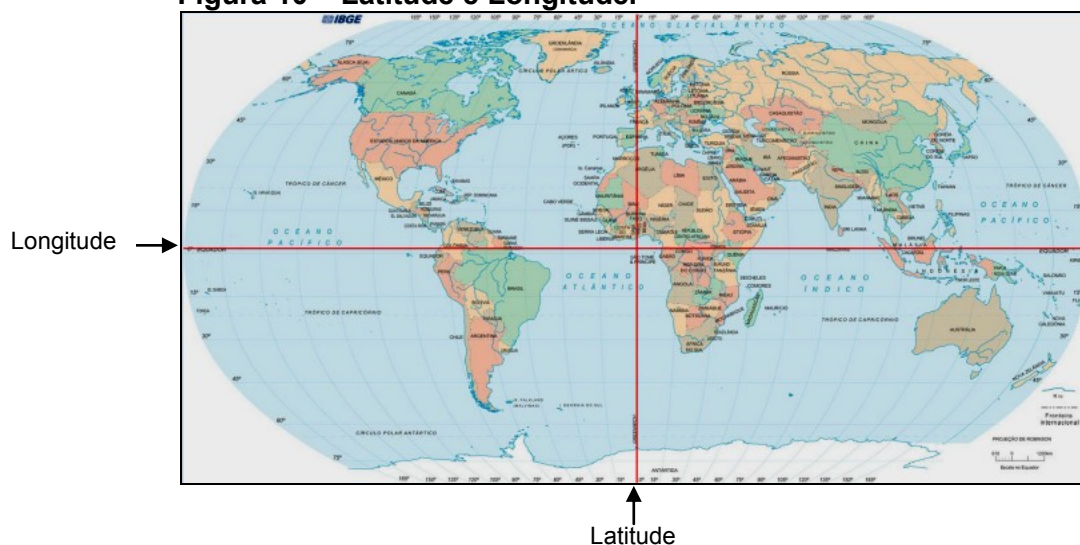
**Figura 9 - Distribuição percentual da radiação solar incidente.**



Fonte: Grimm (2012)<sup>93</sup>

Seguidamente, definem-se a latitude e a longitude, com o suporte da Figura 10, sendo que existe na literatura especializada consenso absoluto a respeito do que representa cada um desses conceitos:

**Figura 10 – Latitude e Longitude.**



Fonte: adaptado do IBGE (<[www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)>. Acesso: 10 nov. 2012)

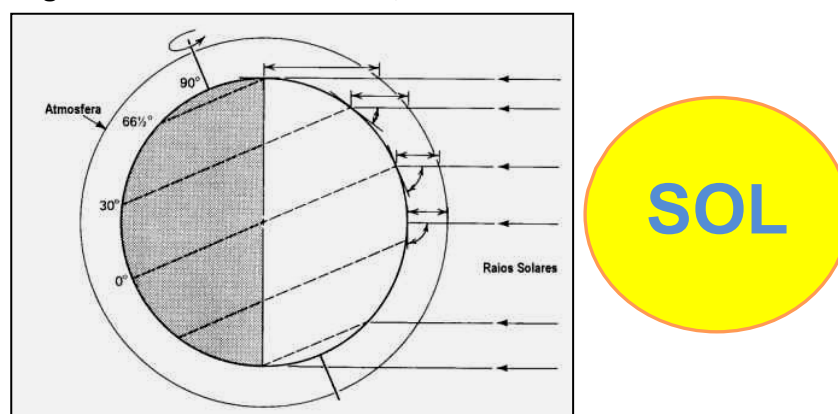
Latitude é a distância ao Equador medida ao longo do meridiano de Greenwich. Esta distância mede-se em graus, podendo variar entre  $0^\circ$  e  $\pm 90^\circ$  para Norte ou para Sul.

Longitude é a distância ao meridiano de Greenwich medida ao longo do Equador. Esta distância mede-se em graus, podendo variar entre  $0^\circ$  e  $\pm 180^\circ$  para Este ou para Oeste.

Estando já definida a latitude, é necessário estabelecer a relação desta com radiação solar. A disponibilidade de radiação solar se comporta como variável dependente da latitude local e da posição no tempo (hora do dia e dia do ano).<sup>95</sup>

Perceba-se: em razão de que a superfície terrestre é curva, a altura do Sol varia com a latitude. Isto pode ser verificado na Figura 11:

**Figura 11 – Latitude. Radiação solar incidente.**



Fonte: Grimm (2012)<sup>93</sup>

A posição do Sol influencia a intensidade de radiação solar, lembrando que esta é quantidade de energia que atinge uma área unitária por unidade de tempo. Em tal sentido, têm-se duas evidências: a) quando os raios solares atingem a Terra verticalmente, eles são mais concentrados, o que já foi explicado pelo ângulo zenital: se menor, maior radiação, se maior, menor radiação; b) a posição do sol influencia a interação da radiação solar com atmosfera, de forma que se a posição do sol decresce, o percurso dos raios solares através da atmosfera aumenta, a radiação solar experimenta maior absorção, reflexão ou espalhamento, reduzindo sua intensidade na superfície.<sup>95</sup>

Conforme exposto, entende-se que a latitude determina a intensidade da radiação solar em sentido inverso: quanto maior latitude, menor radiação solar, sendo assim, independente da estação do ano, do dia e da hora, sempre haverá



menor radiação nas latitudes maiores, e maior radiação nas latitudes menores (ou máxima no equador, pois neste a latitude=0).

### **2.3.2 Efeitos da radiação UV na saúde humana. Protetores Solares**

A radiação UV tem-se tornado uma questão de saúde pública e em muitos países, é tratada através de ações maciças de reeducação de hábitos para redução da exposição ao Sol. O problema não é simples porque está relacionado a uma mudança da maneira como as pessoas lidam com o Sol.<sup>91</sup>

De outra forma, a partir dos anos 90, estudos realizados mostraram a possível relação entre determinadas doenças e a vitamina D, o que implicou num repensar da situação, com intuito de definir uma nova posição frente ao tema. Silva assevera que existe uma longa lista de efeitos biológicos, agudos ou crônicos.<sup>91</sup>

Quando a radiação UV atinge a pele, uma parte é refletida e a outra absorvida. A radiação UV absorvida na pele é responsável pela produção de radicais livres, reativos e tóxicos de oxigênio, sendo a radiação UVB a principal radiação responsável pelo dano à pele, tanto agudo, quanto crônico.<sup>96</sup>

Os efeitos agudos se evidenciam desde alguns minutos até horas depois de uma exposição. Podem ser benéficos, como a produção de vitamina D, ou malefícios como eritema, bronzeado, imunossupressão, edema, danos à córnea, à retina e ao DNA, resultantes da exposição excessiva à radiação UV.<sup>91,96</sup>

Os efeitos crônicos se manifestam em longo prazo, através de doenças como o câncer de pele, a imunossupressão, o envelhecimento precoce da pele, a catarata e a degeneração da mácula. Eles resultam do acúmulo de radiação UV ao longo dos anos em exposições que não necessariamente foram excessivas. Embora o UVB seja o principal causador desses malefícios, hoje se sabe que o UVA tem também uma importante contribuição.<sup>91,96</sup>

A radiação UVA é capaz de ativar agentes fotossensibilizantes endógenos (porfirina, riboflavina e quinonas), produzindo radicais livres de oxigênio (ação direta no tecido conjuntivo). Não é absorvida diretamente por alvos biológicos, mas altera drasticamente a função celular, apresenta maior ação fotossensibilizante para agentes exógenos tópicos e sistêmicos, e provoca muito mais bronzeamento do que eritema, havendo necessidade de 1.000 vezes mais UVA que UVB para produzir eritema. Tem maior efeito imunossupressor que UVB.<sup>96</sup>

O bronzeamento de UVA é causado pela oxidação da melanina e pode ser dividido em: 1) escurecimento imediato do pigmento (*immediate pigment darkening* - IPD), que ocorre após segundos da exposição à UVA e à luz visível, desaparecendo duas horas após a exposição; 2) escurecimento tardio do pigmento (*persistent pigment darkening* - PPD), que ocorre entre 2 a 24 horas após a exposição.<sup>96</sup>

Balogh et al afirmam que a fotoproteção é um elemento profilático e terapêutico que atua frente aos efeitos danosos da radiação UV. É realizada por meio do uso de protetores solares, vestimentas protetoras e exposição restrita à luz solar.<sup>97,98</sup>

A primeira linha de defesa contra estes efeitos nocivos é a utilização dos fotoprotetores, também denominados protetores solares. Eles podem ser compostos de vários filtros UV, incluindo filtros inorgânicos e orgânicos. Os filtros inorgânicos são bloqueadores físicos e os orgânicos são absorvedores químicos. A eficácia destes pode ser determinada por metodologias *in vitro* e *in vivo*, por meio da obtenção do valor do fator de proteção solar (FPS), e está relacionada à radiação UVB.<sup>98</sup>

Os protetores inorgânicos envolvem tanto a absorção quanto o espalhamento da radiação, apresentando inespecificidade quanto às radiações UVA e UVB. Esses protetores agem como uma barreira física, que impede a passagem da radiação. Destacam-se por não serem tóxicos, além de muito eficazes na proteção contra a radiação UV.<sup>97</sup>

Estes filtros inorgânicos são constituídos de partículas denominadas de pigmentos inorgânicos, que, ao se incorporarem numa formulação, ficam suspensas; seu tamanho é de suma importância, não apenas para a eficácia do protetor solar, mas também para a aparência do produto cosmético.<sup>97</sup>

As duas partículas mais usadas (por estarem aprovadas nos Estados Unidos, no Japão e na Europa) são o dióxido de titânio e o óxido de zinco e embora os dois sejam oriundos de metais, ambos possuem propriedades óticas diferentes, especialmente quando na forma de micro-partículas.<sup>97</sup>

As micro-partículas de óxido de zinco propiciam uma proteção maior contra os UVA, alguns autores destacam que o único inconveniente destes filtros é antiestético, pois como se depositam sobre a pele refletem toda luz visível, provocando como efeito final um visual branco difícil de mascarar.<sup>97</sup>

Novas tecnologias permitiram reduzir o tamanho das partículas destes

compostos, por isso tem maior aceitação. As partículas mais brancas e, conseqüentemente, as que são mais visíveis, são aquelas que difundem a luz com maior eficiência.<sup>97,98</sup>

O tamanho da partícula é variável de acordo com o material que compõe esses protetores solares. No caso do óxido de zinco, a eficiência máxima de difusão é atingida com partículas de cerca de 0,8 µm de diâmetro (800 nm); o dióxido de titânio tem, como melhor tamanho para difusão, 0,25 µm. Abaixo de 0,8 µm, a eficiência de difusão cai drasticamente; já em partículas abaixo de 0,2 µm, as mesmas tornam-se virtualmente transparentes.<sup>97</sup>

Outra linha de defesa é composta por vestimentas, óculos e chapéus, que são facilmente disponíveis e eficazes para defesa do organismo contra os efeitos nocivos da radiação UV. A Academia Americana de Dermatologia recomenda o uso de vestimentas apropriadas e óculos escuros para exposição prolongada ao sol.<sup>98</sup>

## **2.4 Associação Entre Diabetes Mellitus Tipo 1 E Vitamina D**

### **2.4.1 Deficiência de Vitamina D na patologia do DM1**

Foi durante os anos 90 que começou o processo de unificação de determinados conhecimentos que, até esse momento, estavam esparsos, pois a comunidade científica passou a ter evidências da relação entre a radiação solar, a vitamina D, a latitude e um grupo de doenças, entre elas o DM1.

Deve salientar-se que existe, dentre os quatro elementos antes mencionados, um elo forte: a vitamina D. As necessidades que têm os seres humanos relativas à vitamina são satisfeitas através de sua síntese, que ocorre na pele, por influência da radiação solar, através dos raios UVB, fenômeno especialmente intenso em zonas de baixa latitude, como apontado anteriormente. Adicionalmente, reconhece-se o papel da vitamina D como moduladora da resposta imune no DM1, inicialmente promovendo o desvio de desenvolvimento de células Th1 que desencadeiam ações citotóxicas, para células Th2 (tolerogênicas), protegendo assim as células beta pancreáticas.<sup>1,11</sup>

A novidade, nesse panorama, chegou impulsionada pelos resultados de dois estudos relevantes: Karvonen et al<sup>2</sup>(Diabetes Mondiale Project Group – DIAMOND) e Mohr et al.<sup>99</sup>. O objetivo que direcionou o estudo de Karvonen et al foi investigar e

monitorar os padrões de incidência de diabetes tipo 1 na infância, em todo o mundo; para tanto, analisaram a incidência do DM1 em indivíduos com idade  $\leq 14$  anos, no período 1990 – 1994, em 100 centros de 50 países. Nessa pesquisa, 19.164 casos foram diagnosticados nas populações estudadas, que totalizaram 75,1 milhões de crianças. As taxas de incidência anuais foram calculadas por 100.000 habitantes.<sup>2</sup>

Os resultados do trabalho liderado por Karvonen<sup>2</sup>, apresentados em forma resumida, foram:

I) A incidência global de DM1, ajustada por idade, variou de 0.1/100.000/ano na China e Venezuela, para 36.8/100.000/ano, na Sardenha, e 36.5/100.000/ano, na Finlândia. Isto representa uma variação de 350 vezes na incidência entre as 100 populações estudadas de todo o mundo;

II) O padrão global de variação na incidência foi agrupado (de forma arbitrária), segundo as observações registradas nas populações, nos seguintes níveis: a) muito baixo ( $\leq 1/100.000/ano$ ), b) baixo ( $>1 \leq 4.99/100.000/ano$ ), c) intermediário ( $5 \leq 9.99/100.000/ano$ ), alto ( $10 \leq 19.99/100.000/ano$ ), muito alto ( $>20/100.000/ano$ );

III) Nas populações européias, 18 de 39 tinham uma incidência intermediária, e as 21 restantes evidenciaram uma incidência elevada ou muito elevada. A incidência muito alta (20/100.000/ano) foi encontrada na Sardenha, Finlândia, Suécia, Noruega, Portugal, Reino Unido, Canadá e Nova Zelândia.

IV) A menor incidência ( $\leq 1/100.000$  por ano) foi encontrada nas populações da China e da América do Sul. Na maioria das populações, a incidência aumenta com a idade e foi mais elevada entre as crianças de 10-14 anos de idade.

Os resultados do estudo de Karvonen et al<sup>2</sup> foram interpretados da seguinte forma:

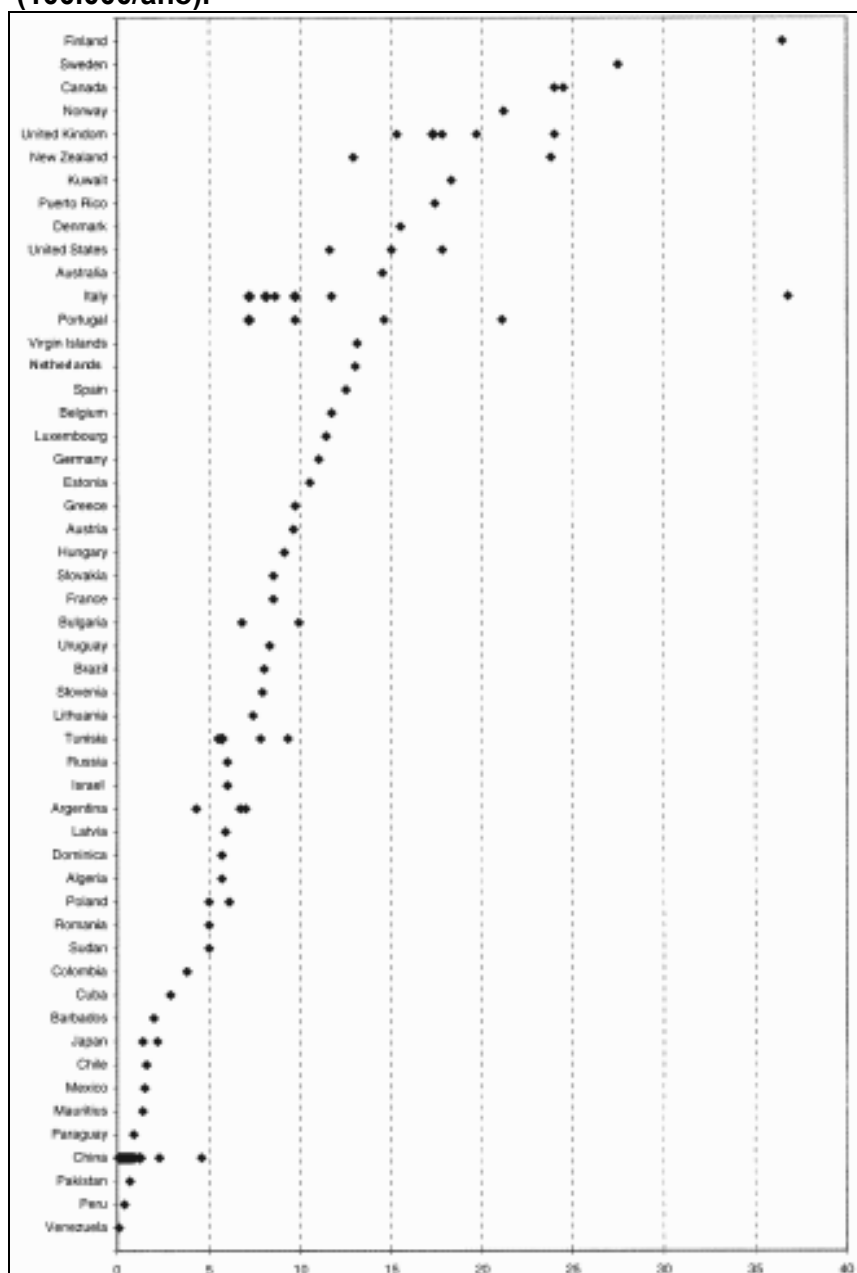
1) O padrão global da incidência de diabetes tipo 1 não mudou muito desde os relatórios publicados nos anos 1970 e 1980. A variação atribuída anteriormente ao eixo polar-equatorial na incidência do DM1 não parece ser tão forte como anteriormente preconizado;

2) De 1990 a 1994, as taxas de incidência de diabetes tipo 1 foram as mais altas na Sardenha e na Finlândia. No entanto, estas populações são distantes 3.000 km entre si, possuem diferentes ambientes e distinta base genética. As taxas de incidência nessas populações foram substancialmente mais elevadas que as dos outros países nos quais se registraram alta incidência;

3) Embora as populações com taxas de incidência muito elevadas foram populações da Europa e de outros continentes, uma taxa de incidência relativamente alta também foi registrada em áreas tropicais ou subtropicais como o Kuwait e Porto Rico;

4) Karvonen et al<sup>2</sup> observaram uma variação relativamente ampla de risco entre etnias não europeias, algumas com misturas de origem Africana (1.4/100.000 por ano nas Ilhas Maurício - latitude 20°17'S vs 15.0/100.000 por ano em Chicago - latitude 41°54'N, EUA) e também entre etnias árabes (5.0/100.000 por ano no Sudão – latitude 15°31'N vs 18.3/100.000 por ano em Kuwait – latitude 29°22'N). Os registros se encontram apresentados na Figura 12:

**Figura 12. Incidência mundial de Diabetes Mellitus tipo 1 (100.000/ano).**



Fonte: Karvonen et al (2001, p. 1521).<sup>2</sup>

5) As causas das disparidades de risco nos mesmos grupos étnicos podem obedecer a diferenças na mistura genética ou a fatores ambientais e/ou comportamentais. O estudo de Karvonen et al<sup>2</sup> forneceu os dados mais completos sobre a incidência de diabetes na infância e sua variação em todo o mundo, mas os autores não puderam dar respostas sobre as razões que explicam uma variação tão expressiva dentro da mesma população;

6) Os dados descritivos apresentados pelos autores são, no entanto,

necessários para o desenvolvimento e teste de hipóteses genéticas e ambientais. Um dos objetivos para estabelecer as bases de dados epidemiológicos no âmbito do projeto DIAMOND foi gerar oportunidades para novas investigações sobre fatores etiológicos do DM1.

7) Estes estudos de base populacional já geraram um grande número de estudos etiológicos. De fato, as sociedades nas quais se realizou essa pesquisa se encontram em rápida mudança social, por isso os níveis de exposição a supostos agentes etiológicos, para o tipo de DM1, podem variar rapidamente durante um período relativamente curto de tempo.<sup>2</sup>

8) Claramente, continuar e ampliar a vigilância do diabetes na infância, em todo o mundo, representa uma das estratégias mais potentes para a compreensão da etiologia multifatorial da doença e elaborar estratégias de prevenção.<sup>2</sup>

O estudo ora analisado representa um importante esforço de registro e descrição do comportamento da incidência nos países pesquisados, mas foi insuficiente em termos de interpretação qualitativa dos dados coletados.

Karvonen et al<sup>2</sup> parecem inclinar-se pela explicação étnica para abordar os paradoxos que encontraram no seu estudo, como por exemplo os valores de incidência na Sardenha e na Finlândia, mas também essa alternativa não conseguiu preencher os diversos interrogantes, de forma que não puderam formular afirmações.

Numerosos estudos se seguiram ao trabalho de Karvonen et al, entre estes, pela força das evidências, destaca-se a análise realizada por Mohr et al.<sup>99</sup> Os autores assim definiram seu objetivo: analisar a relação entre a radiação de raios UVB, a fonte primária de circulação de vitamina D nos seres humanos, e as taxas de idade padronizadas de incidência de diabetes mellitus tipo 1 em crianças, de acordo com as regiões do mundo.<sup>99</sup>

Mohr et al<sup>96</sup> utilizaram o seguinte método:

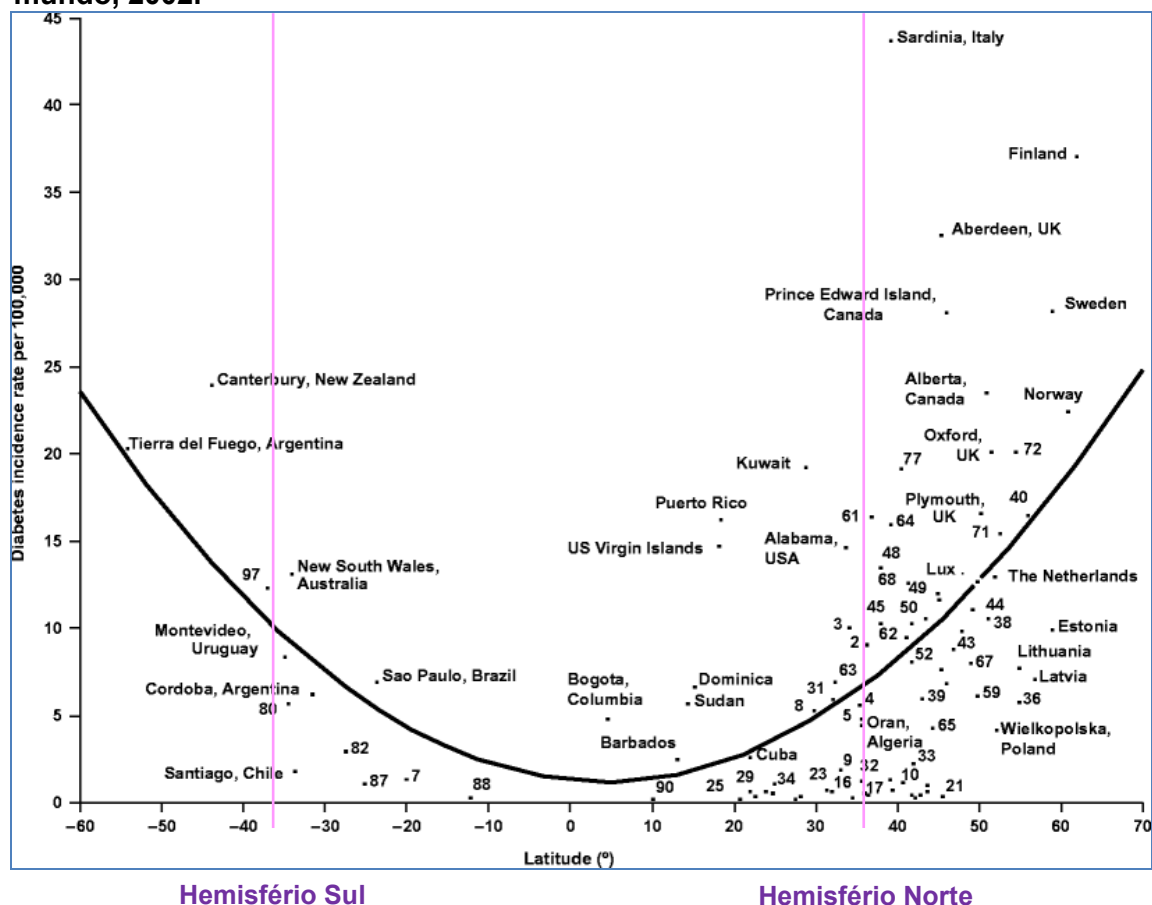
a) A irradiação UVB foi ajustada para a cobertura de nuvens em relação às taxas de incidência de DM1, em crianças com idade <14 anos, durante 1990 – 1994, em 51 regiões do mundo; a associação foi avaliada por meio de regressão múltipla. Os dados de incidência foram obtidos a partir do Grupo Diabetes Mundial;

b) As taxas de incidência dos resultados foram geralmente mais altas em latitudes mais elevadas ( $R^2 = 0,25$ ,  $p < 0,001$ ).

c) De acordo com a regressão múltipla, a irradiação UVB, ajustada para a

cobertura de nuvens, mostrou uma relação inversa com as taxas de incidência ( $p < 0,05$ ), enquanto a despesa per capita de saúde ( $p < 0,004$ ) foi positivamente associada ( $R^2 = 0,42$  geral,  $p < 0,0001$ ). Mohr et al, por meio da Figura 13 apresentam os resultados do seu estudo:

**Figura 13: Taxas padronizadas por idade de incidência de diabetes tipo 1 por 100.000 meninos <14 anos de idade, segundo latitude, em 51 regiões em todo o mundo, 2002.**



Fonte: adaptado de Mohr et al (2008, p. 1393).<sup>99</sup>

Obs.: Os dados são apresentados por pontos; se o espaço permitir os nomes que são mostrados adjacentes aos pontos denotam o local; se o espaço é limitado, os códigos numéricos permitem a localização.  $R^2 = 0,25$ ,  $p < 0,001$ .

2. Beja, Tunísia, 3. Gafsa, na Tunísia, 4. Kairoan, Tunísia, 5. Monastir, Tunísia, 7. Maurício, 8. Wuhan, China, 9. Sichuan, na China, 10. Huhehot, China; 11. Dalian, China (39, 1,1); 12. Guilin, China (24, 0,6); 13. Beijing, China (40, 0,7); 14. Xangai, China (32 0,7.), 15. Chang Chun, China (44, 0,6); 16. Nanquim, China, 17. Ji nan, China; 18. Jilin, China (43, 0,4); 19. Shenyang, China (42, 0,4), 20. Lanzhou, China (36, 0,5); 21. Harbin, Ch ina, 22. Nanning, China (23, 0,3); 23. Changsha, China, 24. Zhengzhou, China, 25. Hainan, na China, ); 26. Tie Ling, China (42, 0,2); 27. Zunyi, China (28, 0,1); 28. Wulumuqi, China (44, 0,9); 29. Hong Kong, China, 31. Israel, 32. Chiba, no Japão, 33. Hokkaido, Japão, 34. Okinawa, Japão; 35. Karachi, Paquistão (25, 0,5); 36. Novosibirsk, na Rússia; 37. Áustria (48, 9,8); 38. Antuérpia, Bélgica, 39. Varna, Bulgária; 40. Dinamarca; 43. França; 44. Baden, Alemanha; 45. Attica, na Grécia; 46. Hungria (47, 8,7); 48. Sicília, Itália, 49. Pavia, Itália, 50. Marche, Itália, 51. Turim, Itália (45, 11,9); 52. Lazio, Itália; 53. Lombardia, Itália (46, 7,6); 59. Cracóvia, Polónia, 61. Algarve, Portugal; 62. Coimbra, Portugal, 63. Ilha da Madeira, Portugal, 64. Portalegre, Portugal, 65. Bucareste, Roménia; 66. Eslovenia (46, 6,8); 67. Eslováquia; 68. Catalunha, Espanha; 71. Leicestershire, Reino Unido; 72. Irlanda do Norte, Reino Unido, 77. Allegheny, Pensilvânia, EUA, 79. Chicago, IL, EUA (42, 10,2); 80. Avellaneda, Argentina; 82. Corrientes, Argentina; 87. Paraguai; 88. Lima, Peru; 90. Caracas, Venezuela; 97. Auckland, Nova Zelândia.

A interpretação dos resultados de Mohr et al evidenciou que a incidência



observada para DM1 foi maior em regiões mais distantes do equador, onde radiação UVB é menor, do que naquelas localizadas mais perto do equador, onde radiação UVB é muito maior.<sup>99</sup>

Karvonen et al contribuíram de forma importante, elaborando a massa crítica de dados sobre a incidência do DM1 no mundo, já Mohr et al, metodologicamente, permitiram reinterpretar os dados e resolver os paradoxos com fortes evidências, mostrando que existe associação entre deficiência de vitamina D (em razão da latitude) e o DM1.

A radiação UVB induz a fotossíntese da vitamina D na pele, que é a principal fonte de circulação de vitamina D e 25(OH)D.<sup>99</sup> A radiação UVB induz a fotossíntese da vitamina D na pele, que é a principal fonte de circulação de vitamina D e 25(OH)D.<sup>99</sup> Visando analisar a sensibilidade dos procedimentos estatísticos, Mohr et al além do modelo antes descrito, avaliando taxas de incidência e radiação UVB ajustada para nuvens mais despesas per capita, realizaram também um modelo que incluiu apenas radiação UVB ajustada para nuvens. A associação foi semelhante, embora o coeficiente de determinação foi inferior ( $R^2 = 0,30$ ,  $p < 0,001$ ).<sup>99</sup>

Pesquisas anteriores ao estudo de Mohr et al e os resultados deste sugerem que muitos dos casos do DM1 podem ser prevenidos através do aumento dos níveis séricos de 25(OH)D, no lactente e nas crianças que vivem em latitudes altas, para que estejam em um nível compatível com aquele que se encontra em crianças que vivem nos trópicos. Esses níveis são da ordem de 125 – 150 nmol/l (50 – 60 ng/ml).<sup>99</sup> Em outro estudo sobre a temática, Hyppönen et al afirmam que o desenvolvimento do DM1 está associado com a baixa ingestão de vitamina D, durante o primeiro ano de vida<sup>3</sup>.

Bener et al realizaram um estudo, no Qatar, sobre deficiência de vitamina D em crianças, obtendo resultados que mostraram uma ocorrência maior naquelas com DM1 (90,6%), em comparação com crianças não diabéticas (85,3%). Uma diferença significativa foi observada no valor médio dessa vitamina entre as crianças com DM1 e as crianças saudáveis. Embora a deficiência de vitamina D tenha sido prevalente em ambos os grupos, foi muito maior em crianças diabéticas. Este resultado confirma outros estudos que indicam que a deficiência de vitamina D aumenta o risco de DM1.<sup>13</sup>

Conforme exposto, Bener et al concluíram que:

a) a deficiência de vitamina D foi maior em crianças diabéticas, quando

comparadas com não-diabéticas; além disso, a deficiência de vitamina D foi encontrada na população jovem do Qatar.

b) o baixo nível de vitamina D na população jovem tem sido atribuído, principalmente, aos costumes sociais, particularmente da amamentação, sem qualquer suplemento de vitamina D e evitando a luz do sol.

c) observou-se que a ingestão de vitamina D, em geral, era muito pobre em crianças e mostra que a suplementação com vitamina D nos bebês pode ser uma estratégia segura e eficaz para reduzir o risco de DM1.

Zella e DeLuca<sup>100</sup> estudaram a relação da vitamina D e o diabetes autoimune, concluindo que:

I) Ao longo dos 20 anos precedentes ao trabalho, que foi publicado em 2003, o campo de investigação de vitamina D e diabetes autoimune tem avançado, em razão da associação a evidências conclusivas sobre o papel de proteção de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e seus análogos em DM1.

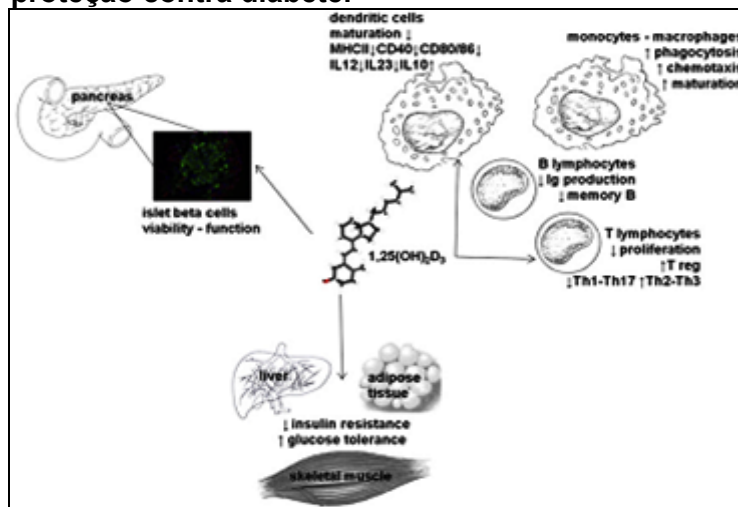
II) Os possíveis mecanismos de ação da vitamina D na patogênese do DM1 não estão limitados aos discutidos no estudo, existindo a possibilidade de que outros ainda possam ser revelados.

III) Os autores afirmam ter certeza de que as investigações continuarão até alcançar o potencial terapêutico de análogos da vitamina D, fato que conduzirá à sua aplicação clínica, para a prevenção e tratamento do DM1 e outras desordens autoimunes.<sup>100</sup>

Tendo em vista o fato de que a vitamina D atua como um agente imunossupressor, e que o DM1 é uma doença autoimune, esses resultados alcançados não são surpreendentes. Por ser classificada como uma doença autoimune, o progresso da desordem pode ser retardado ou prevenido pela terapia imunossupressora. Hyppönen et al consideram que a vitamina D pode, de alguma forma inibir a reação autoimune dirigida para as células do pâncreas<sup>3</sup>.

Takiishi et al, por meio da Figura 14, explicam os mecanismos da ação da vitamina D para a proteção contra o DM1. Afirmam os autores que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  tem um papel importante na homeostase da glucose, através de diferentes mecanismos.<sup>101</sup>

**Fig. 14. Mecanismos de ação (ativos) da vitamina D na proteção contra diabetes.**



Fonte: Takiishi et al (2010, p. 422).<sup>101</sup>

Desta forma,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  não apenas aumenta e melhora a função das células- $\beta$ , mas também melhora a sensibilidade à insulina em relação às células-alvo (fígado, músculo esquelético e tecido adiposo).<sup>101</sup>

Além disso, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  protege as células- $\beta$  a ataques imunes prejudiciais, diretamente em razão da sua ação nessas células, reduzindo a expressão do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC classe I), e indiretamente, atuando em diferentes células do sistema imunológico, incluindo macrófagos inflamatórios, células dendríticas e uma variedade das células T.<sup>101</sup>

Deve acrescentar-se, ainda, que macrófagos, assim como as células dendríticas, os linfócitos T e os linfócitos B, podem sintetizar a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , contribuindo para a regulação de respostas imunitárias locais.<sup>101</sup>

#### 2.4.2 Aspectos Imunológicos na Relação DM1 e Vitamina D

O reconhecimento de que anticorpos em soro de pacientes portadores de DM1 podem estar ligados a seções de ilhotas pancreáticas ocorreu há mais de 30 anos atrás. Esses anticorpos foram denominados anticorpos de células de ilhotas.<sup>102</sup>

Os três principais autoantígenos identificados foram: a) ácido glutâmico descarboxilase (GAD 65); b) a proteína tirosina-fosfatase como molécula (IA-2); c) a insulina. Gillespie relata que estudos envolvendo parentes de primeiro grau permitiram que a comunidade científica percebesse a utilidade potencial dos anticorpos anti-células de ilhotas na predição de DM1, mas o ensaio de

imunofluorescência revelou-se difícil de padronizar.<sup>102</sup>

Existe consenso a respeito de que, em cerca de 90% dos indivíduos recém diagnosticados com DM1, exista, pelo menos, um destes três antígenos; no entanto, verifica-se uma variabilidade no padrão de imunidade humoral, pois os autoanticorpos de insulina são mais prevalentes em crianças pequenas, anticorpos IA-2, frequentemente, diminuem após o diagnóstico, e os anticorpos GAD tendem a persistir.<sup>102</sup>

Alguns estudos demonstraram que as pessoas que têm anticorpos IA-2 estão expostas a um maior risco para o desenvolvimento de DM1 e orientaram as pesquisas para estruturar estratégias de intervenção destinadas a atrasar ou retardar o processo autoimune, sendo um dos alvos principais da investigação no diabetes aqueles onde se encontraram dois ou mais anticorpos anti-células de ilhota.<sup>102</sup>

De fato, o ideal seria prevenir o processo do DM1 antes do aparecimento de anticorpos anti-células de ilhota, mas a exatidão da predição, com base na presença de genes associados com o DM1, é limitada.<sup>102</sup>

Estudos evidenciaram que, na fase de pré-diabetes, os autoanticorpos foram mais úteis na predição, em razão de estarem já presentes, na maior parte dos casos de diabetes, em indivíduos com idade em torno de 5 anos; este fato indicaria que o processo se desenvolve durante muitos anos, na maioria de pacientes, e que os sintomas clínicos não aparecem até que até 80% das células  $\beta$  tenham sido destruídas.<sup>102</sup>

Baeke et al questionam se o sistema imunológico-vitamina D<sub>3</sub> é a resposta à autoimunidade. Os metabólitos de vitamina D são moléculas lipofílicas que podem facilmente penetrar as membranas celulares e deslocar-se para o núcleo. Apenas 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> é metabolicamente ativo, exercendo seus efeitos principalmente por ativação do receptor nuclear de vitamina D (VDR).<sup>103</sup>

Este VDR é um membro dos receptores nucleares da superfamília dos fatores de transcrição ativados por ligações, incluindo o receptor do hormônio da tireoide, o receptor do ácido retinóico e do receptor ativado pela proliferação de peroxissoma.<sup>103</sup>

O VDR apresenta uma gama muito ampla de expressão e a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> utiliza formas muito variadas para interferir com a expressão gênica; isto explica o seu espectro tão amplo de atividades em comparação com imunossupressores

clássicos e os seus efeitos imunomoduladores pleiotrópicos.<sup>103</sup> (i)

Segundo Baeke et al, a vitamina D<sub>3</sub> desempenha um papel fisiológico no sistema imunitário. Estes autores destacam a forte associação entre a deficiência de vitamina D e importantes doenças imunomediadas, que foram documentadas em modelos experimentais com animais e seres humanos. A deficiência de vitamina D tem sido associada a um aumento na susceptibilidade a infecções, sendo a mais antiga correlação conhecida a com a tuberculose.<sup>103</sup>

Em camundongos, observou-se que várias funções dos macrófagos indispensáveis à atividade antimicrobiana, tais como quimiotaxia, fagocitose e produção de citocina pró-inflamatória, são deficientes, quando se verifica deficiência de vitamina D.<sup>103</sup>

Os resultados de outros estudos em animais, sobre os efeitos da vitamina D nos sistemas imune e inflamatório, sugerem que se pode modular a patogênese do DM1. Suas ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias podem reduzir a reação inflamatória nas ilhotas pancreáticas e diminuir a característica autoimune do DM1.<sup>104</sup>

Existem evidências de que o VDR é encontrado em quase todas as células do sistema imunológico, reprimindo citocinas do tipo 1, inibindo a maturação de células dendríticas, e regulando positivamente as células T. Além disso, células do sistema imunológico, tais como os macrófagos, contêm 1  $\alpha$ -hidroxilase, e podem ser regulados positivamente por mediadores inflamatórios.<sup>104</sup>

Referente à figura 14, Mathieu e Adorini<sup>105</sup> afirmam que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e seus análogos são capazes de modular a resposta imunitária, através de vários mecanismos, em órgãos linfóides secundários e em tecidos-alvo, conforme explicam a seguir:

(a) Em órgãos linfóides secundários, a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inibe a interleucina (IL) - 12 e estimula a produção de IL-10 e regula negativamente a expressão das moléculas coestimuladoras (CD40, CD80, CD86), que são expressadas pelas ); dessa maneira, inibe-se assim o desenvolvimento de células T auxiliares (Th) 1, ao longo da via Th1, favorecendo a indução de células T reguladoras CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> e de células Th2, ambas capazes de inibir células Th1. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> também exerce efeitos diretos sobre células T, por inibição da IL-2 e produção de interferon (IFN)- $\gamma$ .

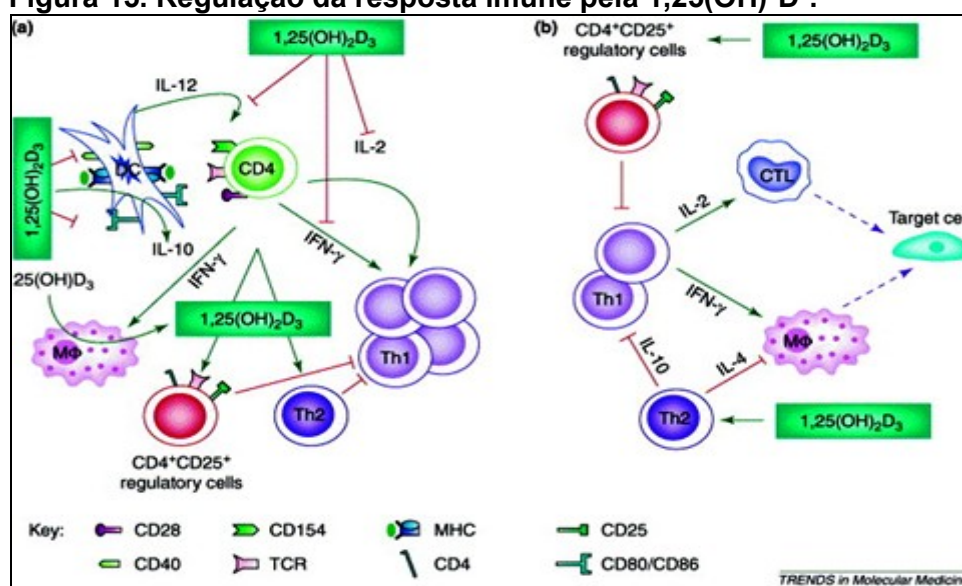
---

<sup>i</sup> pleiotropia refere-se aos múltiplos efeitos de um gene; acontece quando um único gene controla diversas características do fenótipo, as quais frequentemente não estão relacionadas.

Os macrófagos (M $\phi$ ) podem sintetizar 1,25(OH) $_2$ D $_3$  e isso também contribui para a regulação da resposta imune local.<sup>105</sup>

(b) Em tecidos-alvo, células Th1 patogênicas, que podem danificar as células alvo através da indução de células T citotóxicas (CTL) e macrófagos ativados, são reduzidas em número e a sua atividade é ainda inibida por células T reguladoras CD4 $^+$  CD25 $^+$  e pelas células Th2, que são induzidas por 1,25(OH) $_2$ D $_3$ . Na figura, setas verdes indicam estimulação, setas vermelhas, inibição, e as setas pontilhadas, citotoxicidade.

**Figura 15. Regulação da resposta imune pela 1,25(OH) $_2$ D $_3$ .**



Fonte: Mathieu e Adorini (2002)<sup>105</sup>

Considerando que a deficiência de vitamina D está fortemente correlacionada com anormalidades imunológicas, os efeitos de suplementos de vitamina D ou de 25(OH)D $_3$ , em doenças imunomediadas, surpreendentemente, não estão claros.<sup>103</sup>

Esses efeitos parecem depender dos níveis de vitamina D anteriores à suplementação, o que indica que o procedimento deve ser analisado em duas dimensões: a) se a suplementação restaura uma deficiência de vitamina D; b) se a suplementação é uma adição extra de vitamina D, quando já existem níveis suficientes da mesma. Os resultados de diversos estudos ainda não são conclusivos.<sup>103</sup>

### 2.4.3 Brasil: DM1 e vitamina D

O Brasil é um país de dimensões continentais, seu território inclui regiões com diferentes climas, tais como: equatorial, semiárido, tropical seco, tropical chuvoso e subtropical chuvoso; os índices de radiação UV são variáveis segundo a latitude, desde o extremo norte, no Monte Caburaí (RR), situado a 5°16'19.6"N, até o extremo sul, no Arroio Chuí (RS), a 33° 45' 03".

Comparando-se os dados do ano de 2009, referentes a diversas localidades brasileiras, retirados do Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, disponibilizados através do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS)<sup>8</sup>, observa-se maior ocorrência do diabetes nas regiões mais distantes dos trópicos, conforme se observa na Tabela 20.

**Tabela 20 - Brasil. Comparativo de ocorrências notificadas. Ano 2009.**

<b>Cidade</b>	<b>Estado</b>	<b>Latitude</b>	<b>Ocorrências Notificadas</b>
Belém	Pará (PA)	01° 27' 10,13" S	2
Recife	Pernambuco (PE)	08° 03' 34,56" S	6
Maceió	Alagoas (AL)	09° 37' 57,00" S	7
Brasília	Distrito Federal (DF)	15° 46' 51,54" S	13
Porto Alegre	Rio Grande do Sul (RS)	30° 02' 05,80" S	10

Fonte para as Ocorrências: Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (DATASUS, 2012)<sup>8</sup>.

Obs.: as latitudes foram identificadas por meio do programa GOOGLE EARTH. Versão 6.2.1.6014 (beta); Acesso: 4 mar. 2012.

Em 2006, Premaor descreveu que até aquele momento no Brasil existiam poucos estudos acerca da prevalência de hipovitaminose D, sendo o primeiro em Recife (em 1984) mostrando ausência de deficiência e outros três em São Paulo, todos mostrando níveis adequados de vitamina D nas amostras avaliadas.<sup>78</sup>

No mesmo ano, Bandeira et al (Recife) referem que a hipovitaminose D tem sido relatada no Brasil, mesmo em regiões mais próximas do equador, talvez pelo uso de roupas cobrindo áreas extensas do corpo, talvez pela menor suplementação dietética de vitamina D em relação a regiões menos ensolaradas, pela diferença com maior pigmentação da pele ou pelo uso de protetores solares como medida profilática para o câncer de pele.<sup>9</sup>

Apesar de ser grave, a deficiência de vitamina D é rara no Brasil, não há

acúmulo de evidências de ocorrência frequente de deficiência subclínica em diferentes grupos humanos, especialmente nos idosos.<sup>9</sup>

A constatação de Bandeira et al contribui para sustentar as novas evidências a respeito de que pessoas vivendo em áreas com grande exposição ao sol podem ser deficientes em vitamina D, e que apenas viver em menores latitudes não protege contra essa deficiência e contra as doenças decorrentes.

Em 2009, Peters et al detectaram que em Indaiatuba, cidade do interior de São Paulo, a ingestão oral de vitamina D em adolescentes foi em média 134,4 UI/dia, inferior às recomendações das DRIs para a faixa etária. Nenhum dos adolescentes declarou o uso de suplementação, sendo que apenas 14,9% tiveram consumo recomendado de vitamina D (5,0 mcg ou 200 UI/dia),<sup>106</sup> valores maiores adotados pelas atuais DRIs (400 – 600 UI/dia).<sup>81</sup>

Silva, Mory e Davini relatam que, em 469 pacientes portadores de DM1 atendidos em São Paulo (HC-FMUSP), observaram a idade de diagnóstico entre 8 e 13 anos, com predomínio da raça branca (81,2% brancos; 2,3% negros; 15,8% pardos e 0,6% asiáticos). Os autores destacam, ainda, que o DM1, no Brasil, incide igualmente nos sexos masculino e feminino, diferentemente do que ocorre nos países com alta prevalência da doença, em que predomina nos homens, com diagnóstico após os 20 anos de idade.<sup>107</sup>

No mesmo estudo, Silva, Mory e Davini apontam que a agregação familiar é rara, mas superior à da população normal, sendo o risco para diabetes de 1,3% nos pais, 4,2% nos irmãos e 1,9% nos filhos dos diabéticos. Ainda, observaram que a transmissão paterna do diabetes para os filhos é maior que a materna. Cerca de 10% a 13% dos pacientes com DM1 recém-diagnosticados têm um familiar de primeiro grau afetado.<sup>107</sup>

Sabendo ainda que o DM1 é doença autoimune onde ocorre destruição parcial ou total das células B,<sup>108</sup> que a vitamina D tem ação imunomoduladora protetora contra algumas doenças autoimunes, incluído o DM1 e que a cidade de Maceió tem situação localizada em latitude 9°37'57" Sul, com ampla incidência de raios UV, optamos por realizar o estudo com objetivo de investigar a relação entre níveis séricos de vitamina D (decorrentes do estado nutricional em vitamina D e exposição ao sol) e controle do DM1, em portadores desta patologia.

O artigo original será submetido para avaliação e possível publicação nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia (AB&M).



### 3 ARTIGO DE RESULTADOS

VITAMINA D: ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 EM  
LOCALIDADE ENSOLARADA – LATITUDE 09°37'57''

**Autor:**

Edson Perrotti – Programa de Pós-Graduação de Nutrição da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas (PPGNUT – FANUT – UFAL) – Maceió – Brasil

**Co-autores:**

Suzana Lima de Oliveira (D.Sc.) – Professor associado 3, vice-diretora e Membro do Núcleo Docente Estruturante da Faculdade de Nutrição da FANUT – UFAL, Membro do Colegiado do Mestrado em Nutrição do PPGNUT – FANUT – UFAL – Maceió – Brasil

Clarice Catarina da Silva Torres - Estudante do Curso de Graduação da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas – FANUT – UFAL – Maceió – Brasil

Mayara Fernandes Vieira - Estudante do Curso de Graduação da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas – FANUT – UFAL – Maceió – Brasil

**Correspondência:**

Edson Perrotti

R: Dr. José Afonso de Melo, 68 sala 904 – Jatiúca – Maceió – AL – Brasil – CEP: 57036-510

E-Mail: edsonperrotti@hotmail.com

Fone: +55 (82) 2126-0770; Fax: +55 (82) 2126-0771

VIT.D E DM 1 EM LOCALIDADE ENSOLARADA

Diabetes mellitus tipo 1, HbA1c, Vitamina D.

Type 1 diabetes mellitus, HbA1c, Vitamin D.

Palavras: 7.768

Artigo Original

## RESUMO

A literatura indica a existência de relação entre deficiência de vitamina D e maior incidência de diabetes mellitus tipo 1 (DM1); dentre os estudos desenvolvidos em regiões do hemisfério Norte, somente três no mundo foram realizados em localidades ensolaradas. **Objetivo:** Investigar a relação entre estado nutricional em vitamina D e controle metabólico do DM1, em pacientes residentes na cidade de Maceió (Alagoas), latitude 9°37'57"S. **Hipótese:** O estado nutricional suficiente em vitamina D se associa com melhor controle de DM1. **Método:** estudo transversal para investigar o estado nutricional de vitamina D em portadores de DM1, e sua relação com o controle dessa doença, em indivíduos com idade  $\leq 14$  anos residentes no município de Maceió, recrutados em dois serviços ambulatoriais de atendimento a indivíduos diabéticos ( $n=19$ ). Dados de hábitos alimentares e de exposição ao sol foram obtidos através da aplicação de um questionário cedido pela equipe do Dr. Michael M. Holick e adaptado para o presente estudo. Posteriormente, foi coletada amostra de sangue para as dosagens bioquímicas de glicose, HbA1c e 25(OH)D, após 8 horas de jejum. A idade, os dados antropométricos da massa corporal (MC - medida em quilogramas) e estatura (cm) foram coletados em prontuário. Os dados de RUV em Maceió foram obtidos do Atlas Solarimétrico do Brazil e do Atlas Brasileiro de Energia Solar. Verificou-se a correlação (R), testada com  $t$  e a regressão linear ( $R^2$ ), em nível de confiança de 0,05. **Resultados:** No grupo de pacientes, em geral, com idade média de  $9,6 \pm 3,2$  anos, os valores de hemoglobina glicada, de acordo com a faixa etária, apresentou-se acima do adequado, segundo as diretrizes da SBD; em uma análise de subgrupos, os indivíduos de pele branca apresentaram valor médio inferior, embora muito próximo ao limite recomendado. Quanto ao estado nutricional em vitamina D, 5 indivíduos foram classificados como suficientes, 10 como insuficientes e 4 como deficientes. Não foi encontrada correlação significativa entre os níveis suficientes de 25(OH)D e HbA1c, na população estudada. **Conclusão:** Pesquisas futuras, com seguimento, incluindo um grupo controle e um número maior de pacientes, poderão esclarecer a interferência da insuficiência e deficiência de vitamina D no controle metabólico do diabetes tipo 1.

**Palavras chave:** Diabetes mellitus tipo 1, HbA1c, Vitamina D.

## ABSTRACT

The literature indicates the existence of a relationship between vitamin D deficiency and increased incidence of type 1 diabetes (DM1), among developed studies in regions of the northern hemisphere, only three were performed worldwide in sunny places. **Objective:** To investigate the relationship between vitamin D nutritional status and metabolic control of DM1 in patients with this pathology, residents in the city of Maceió (Alagoas), latitude 9°37'57"S. **Hypothesis:** The sufficient nutritional status in vitamin D is associated with better metabolic control of DM1. **Method:** A cross-sectional study to assess the nutritional status of vitamin D in patients with DM1, to be related to the control of this disease in 19 subjects aged  $\leq 14$  years living in the city of Maceió, recruited from two outpatient care to individuals with diabetes. Data dietary and sun exposure were obtained through a questionnaire given by the team of Dr. Michael M. Holick and adapted for this study. Subsequently, samples were collected for biochemical blood glucose, HbA1c and 25(OH)D, after 8 hours of fasting. The age, anthropometric data of body mass (CM - measured in kilograms) and height (cm) were collected from medical records. The data were obtained in Maceió RUV Atlas Solarimetric of Brazil and the Brazilian Atlas of Solar Energy. It was verified the correlation (R), tested with *t* and linear regression (R<sup>2</sup>). We determined the 0.05 confidence level. **Results:** In the group of patients, in general, with an average age of  $9.6 \pm 3.2$  years, glycated hemoglobin levels, in line to age, presented above appropriate, according to the guidelines of the SBD. In an analysis of subgroups, individuals with white skin had average lower limit, but very close to the recommended. Regarding the nutritional status of vitamin D, 4 individuals were classified as sufficient, 10 as insufficient and 5 as deficient. No significant correlation was found between the levels of 25-OH-vitamin D and HbA1c in this population. **Conclusion:** Future studies with follow-up, including a control group and a larger number of patients may clarify the interference of insufficient vitamin D deficiency and metabolic control of type 1 diabetes in Maceio.

**Keywords:** Type 1 Diabetes mellitus, HbA1c, Vitamin D.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica, resultante da destruição das células  $\beta$  do pâncreas, causando deficiência de insulina. É uma patologia com etiopatogenia complexa que também apresenta um complicado traço genético, composto por numerosos loci gênicos, além da determinação ambiental.<sup>1</sup> Das doenças endócrinas e metabólicas na infância, o DM1 é uma das mais comuns. De uma população estimada total mundial de 1,9 bilhão de crianças menores de 14 anos, 490,1 mil são portadoras de DM1 e a incidência anual é de 77,8 mil novos casos por ano.<sup>2</sup>

Os aspectos ambientais encontram-se entre uma grande diversidade de fatores que determinam o DM, detectando-se recentemente uma relação cuja investigação é relevante, pois achados demonstraram que a incidência de DM1 tende a ser maior em territórios com maiores latitudes, em ambos os hemisférios.<sup>6</sup> A partir do estabelecimento dessa associação, diversos pesquisadores tem procurado estudar a influência da deficiência de vitamina D na determinação de quadros patológicos de distintas naturezas, incluindo o DM1.

Uma das hipóteses para a fisiopatologia do DM1 é que a presença de polimorfismo no gene CYP27B1 reduz a expressão local da 1- $\alpha$ -hidroxilase, enzima que catalisa a conversão de 25(OH)D<sub>3</sub> para 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, forma biologicamente ativa da vitamina D.<sup>14</sup> Tal redução altera o sistema imunológico, de maneira a reduzir a capacidade inibitória de ação nos linfócitos T, linfócitos B e citocinas, ocasionando maior autodestruição das células  $\beta$ . A deficiência de vitamina D parece favorecer maior expressão das moléculas classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC Classe I), que induzem a morte celular por apoptose, em diversas patologias autoimunes, dentre elas o DM1.<sup>16,17</sup>

Algumas evidências apontam para a influência do estado nutricional em vitamina D na ocorrência de diabetes tipo 1, em diversas fases da vida humana. Hypponen<sup>15</sup> e colaboradores mantiveram seguimento de recém-nascidos vivos, durante 30 anos, e relataram redução da frequência de DM1 nos indivíduos que receberam suplementação de vitamina D, ajustada para características neonatais, sociais e antropométricas.<sup>15</sup>

A maioria dos vertebrados tem a capacidade de sintetizar vitamina D, pelo efeito da incidência dos raios ultravioleta (UV) na pele,<sup>7</sup> cujo papel pode ser

considerado o de um hormônio esteroide, porque é suficientemente sintetizada através de modesta exposição da pele e seus precursores esteroides à luz solar, possui alvos específicos e não necessita ser obtida através de outras fontes, já que 90 a 100% da necessidade desta vitamina satisfaz-se através desse processo de síntese.<sup>8</sup> Parte da vitamina D pode ser obtida através da dieta, em fontes alimentares de origem animal, como o óleo de fígado de peixes, a exemplo de bacalhau, cavala, sardinha e salmão, além de gemas de ovos,<sup>9</sup> manteiga e nata.<sup>8</sup> Ainda assim, a alimentação não se constitui numa fonte satisfatória.

Fatores que determinam a disponibilidade de raios UV influenciarão, por consequência, a síntese de vitamina D. A latitude é um dos fatores significativos para a incidência dos raios UV na superfície terrestre. Latitudes acima de 35°<sup>10</sup> ou 37°<sup>9</sup> tem menor recepção de fótons de raios UV, pois nessas regiões, necessitam atravessar uma área mais extensa para alcançar a superfície terrestre.<sup>10</sup>

Com base no estudo DIAMOND (DIAbetes MONDiale), patrocinado pela OMS e coordenado Karvonen<sup>6</sup>, que avaliou a incidência de DM1 em crianças menores de 14 anos, em 100 centros de 50 países, de 1990 a 1994, Mohr<sup>11</sup> avaliou tanto o estado nutricional em vitamina D, como também a relação entre a irradiação UV e a incidência de DM1, em 51 regiões de todo o mundo. A irradiação UV foi ajustada para cobertura de nuvens e por despesas com saúde per capita. Incidências mais elevadas foram registradas em locais com menor disponibilidade de raios UV e incidências mais baixas em locais com maior quantidade dos mesmos raios. Como exemplo, detectou-se uma variação de 350 vezes entre os valores apresentados pela população da Finlândia e aqueles registrados para as da China e Venezuela. Nesse mesmo estudo, dados referentes ao Brasil indicaram uma incidência do DM1 de 8/100000 por ano, coletados no estado de São Paulo, no período de 1990 a 1992.<sup>11</sup>

O Brasil é um país de dimensões continentais e os índices de radiação UV são variáveis, segundo a latitude, desde o extremo norte no Monte Caburaí (RR), situado a 5°16'20"N, até o extremo sul, no Arroio Chuí (RS), a 33°45'03"S. Comparando dados do ano 2009, de diferentes localidades brasileiras, retirados do Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos, disponibilizados através do Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS)<sup>12</sup>, observa-se maior ocorrência em regiões mais distantes dos trópicos.

A prevalência de hipovitaminose D, porém, tem sido relatada com grande

frequência, mesmo em regiões mais próximas do equador, talvez pelo uso de roupas cobrindo áreas extensas do corpo, pela menor suplementação dietética de vitamina D em relação a regiões menos ensolaradas, pela diferença de pigmentação da pele ou pelo uso de protetores solares, como medida profilática para o câncer de pele. Esta constatação leva a um novo conceito, de que as pessoas vivendo em áreas com grande exposição ao sol podem também ter alta prevalência de deficiência em vitamina D e que apenas viver em latitudes baixas não protege contra essa deficiência e, conseqüentemente, contra as doenças associadas a esse quadro.<sup>13</sup>. Considerando-se esse panorama, o presente trabalho teve como objetivo investigar a relação entre estado nutricional em vitamina D e controle metabólico do DM1, em portadores desta patologia, residentes na cidade de Maceió (Alagoas), latitude 9°37'57"S.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de Estudo, Amostragem e Recrutamento**

Foi realizado um estudo transversal para a avaliação do estado nutricional de vitamina D em portadores de DM1, para ser relacionado com o controle metabólico dessa doença, em indivíduos residentes no município de Maceió. Imediatamente depois de ser aprovado o projeto de pesquisa por parte do CEP/CESMAC, sob Protocolo 1.441/12, iniciou-se o processo de recrutamento.

Inicialmente, a partir de uma pesquisa nos banco de dados correspondentes, realizou-se uma pré-seleção de indivíduos portadores de DM1, com idade igual ou inferior a catorze anos, atendidos por ambulatórios de endocrinologia de dois serviços, em Maceió, o Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) e um consultório privado de atendimento de endocrinologia, cujo perfil se compatibilizasse com os critérios de inclusão definidos no delineamento metodológico da pesquisa. Os responsáveis legais dos indivíduos recrutados fizeram prévia leitura do TCLE e receberam os devidos esclarecimentos sobre o mesmo, sendo, posteriormente, assinados.

## Tamanho da Amostra e Critérios de Inclusão/Exclusão

O tamanho da amostra foi determinado por conveniência, ou seja, condicionado ao número total de pacientes vinculados aos dois serviços indicados, de forma que não se utilizaram procedimentos estatísticos para tal fim, determinando-se  $n \leq 50$ . Os participantes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

- Ser portador de Diabetes Mellitus do tipo 1;
- Ter idade  $\leq 14$  anos;
- Ter responsável legal capaz de compreender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e evidenciar vontade de responder às questões constantes no questionário;
- Ter disposição para participar do estudo;
- Estar vinculado a um programa regular de atendimento endocrinológico para o controle do DM1;

Critério de exclusão:

- Estar utilizando corticosteróides<sup>j</sup>, fenobarbital<sup>k</sup> ou fenitoína<sup>p</sup>.

Após selecionados os participantes do estudo e tendo sido assinado o TCLE (APÊNDICE 1), foi aplicado o questionário de coleta de informações demográficas, antropométricas e relativas ao estado nutricional em vitamina D (APÊNDICE 2), pelos pesquisadores da equipe responsável pela execução do projeto, com auxílio de álbum ilustrativo, criado pelos pesquisadores, para auxiliar na identificação dos alimentos fortificados com vitamina D (APÊNDICE 3). Ao final do questionário, os participantes receberam informações verbais e uma cartilha com orientações diversas sobre a influência da vitamina D em patologias, formas de obtenção segura e de proteção ao sol. (APÊNDICE 4).

## Coleta e Análise do Material Biológico

A coleta de material biológico (sangue) para as dosagens bioquímicas foi

---

<sup>j</sup> Induz resistência à ação da vitamina D, por alto *turnover* e redução de produção de metabólitos ativos da vitamina D.

<sup>k</sup> Estimulam enzimas do citocromo P450, aumentando o catabolismo da vitamina D e reduzem a sua biodisponibilidade.

realizada nos indivíduos recrutados, seguindo o fluxo natural de atendimento a portadores de DM1, nos serviços participantes da pesquisa, sendo analisado em um laboratório integrante da rede credenciada de Maceió.

### **Análises Bioquímicas**

As amostras de sangue foram coletadas em tubo com fluoreto de sódio, centrifugadas em até 2 horas, a 1.300 rpm, durante 10 minutos, para determinação dos parâmetros glicose, hemoglobina glicada (HbA1c) e 25-OH-vitamina D (25-OHD), observando-se as condições informadas na Tabela 1.

**Tabela 1- Condições para coleta de sangue.**

<b>PARÂMETRO BIOQUÍMICO</b>	<b>JEJUM</b>	<b>AMOSTRA</b>
HbA1c	Jejum desnecessário	Sangue total em EDTA
25(OH)D	Jejum de 8 horas	Soro
Glicose	Jejum de 8 horas	Soro

Foi estabelecido um intervalo de oito horas de jejum, após o qual se realizou a coleta de material em uma única ocasião, para todos os exames de cada participante.

O controle do DM 1 é capaz de reduzir o desenvolvimento de complicações crônicas da patologia de forma significativa, na ordem de 63%, para retinopatia, 54%, para nefropatia, e 60%, para neuropatia.<sup>3</sup> Tal controle é quantificado principalmente através da dosagem de hemoglobina glicada A1c (HbA1c).<sup>4</sup> A glicemia e a determinação de HbA1c foram utilizadas para verificar o controle metabólico recente, de até 6 semanas.

Dosou-se a glicose através do método enzimático, utilizando o Kit análise Olympus AU 400. Os valores de objetivo para bom controle adotados foram entre 100 e 180, para menores de 6 anos, 90 a 180, de 6 a 12 anos, e 90 a 130, de 13 a 19 anos.<sup>4</sup> Para a HbA1c, utilizou-se o kit Medtest – variant, cujos pontos de corte de utilizados para determinar o controle do DM1, por idade, foram:  $\geq 7,5\%$  e  $\leq 8,5\%$ , de 0 a 6 anos,  $< 8\%$ , de 6 a 12 anos, e  $< 7,5\%$  de 13 a 19 anos, conforme diretrizes da SBD.<sup>4</sup> O ensaio para a determinação da percentagem de HbA1c envolveu o uso de quatro reagentes: a) reagente de hemoglobina total, b) reagente R1 anticorpo; c) reagente R2 aglutinante; d) desnaturante de hemoglobina. O Equipamento utilizado



para a determinação de ambos os parâmetros bioquímicos foi Olympus AU 400.

A 25(OH)D foi dosada pelo ensaio Diasorin – LIAISON 25-OH Vitamin D, um imunoenensaio quimioluminescente competitivo (CLIA) direto, para a determinação quantitativa da 25(OH)D total, no soro ou plasma. Os valores de referência para a classificação do estado nutricional em vitamina D foram os seguintes: deficientes em vitamina D, valores séricos < 20 ng/dl; insuficientes em vitamina D, valores  $\geq 20$  e <30 ng/dl; suficientes em vitamina D,  $\geq 30$  e <100 ng/dl, excesso de vitamina D, > 100 e  $\leq 250$  ng/dl e intoxicação > 250 ng/dl<sup>33</sup>.

### **Dados Antropométricos, diagnósticos e uso de insulina**

A idade, os dados antropométricos da massa corporal (MC - medida em quilogramas) e estatura (EST - medida em centímetros), bem como data do diagnóstico e doses de tratamento com insulina foram coletados das informações constantes nos prontuários de cada participante, na ocasião da consulta em que foi aplicado o questionário.

### **Dados sobre ingestão de vitamina D e hábitos alimentares**

Em razão da inexistência de instrumentos de pesquisa validados para tal investigação, foi utilizado questionário cedido pela equipe do Dr. Michael M. Holick e adaptado para avaliação de exposição ao sol, sendo respondido imediatamente depois da coleta do material biológico, utilizando-se manuais com fotos, preparados especificamente para esta pesquisa, visando facilitar as respostas dos entrevistados, acerca de seus hábitos alimentares, particularmente ingestão de vitamina D.

### **Radiação UV na Cidade de Maceió**

Foi investigada a disponibilidade de radiação UV na cidade de Maceió. Os dados foram coletados do Atlas Solarimétrico do Brasil (ano 2000, português)<sup>18</sup> e do Atlas Brasileiro de Energia Solar (ano 2006, português-ínglês).<sup>19</sup> Adicionalmente, utilizou-se literatura específica sobre radiação UV na região de Maceió.<sup>20,21</sup>

### **Análise Estatística**

Os dados obtidos pela aplicação dos instrumentos de pesquisa foram inicialmente analisados por meio de descritores estatísticos (média  $\pm$  desvio padrão) para descrever a amostra e os subgrupos idade, peso, altura, IMC, percentil do IMC, sexo, raça e estado nutricional de vitamina D, HbA1c e glicemia. Posteriormente, aplicou-se o procedimento de correlação linear simples (coeficiente R), utilizando-se o teste *t* (duas caudas), e também de regressão linear simples (coeficiente R<sup>2</sup>). Definiu-se  $p \leq 0,05$ , como força de evidência para rejeitar a hipótese nula, que indica

a inexistência de correlação ( $H_0:R=0$ ,  $H_1:R\neq 0$ ). Foi utilizado o software estatístico SPSS, versão 17.0 e a planilha de cálculo do programa Excel.

## RESULTADOS

### Análise Descritiva

No período de tempo entre os dias 18 de novembro e 18 de dezembro de 2012, foi realizada uma pesquisa com 19 indivíduos cuja idade estava compreendida na faixa etária de 0-14 anos, que preencheram os critérios de inclusão.

Dois tipos de ações foram realizadas: 1) convite a preencher o questionário respectivo (APÊNDICE 2), 2) encaminhamento ao laboratório UNILAB integrante da rede credenciada de Maceió, onde foi coletada uma amostra de sangue, para análise laboratorial, visando conhecer: nível de glicemia (mg/dl), HbA1c (%) e estado da vitamina D (suficiência, insuficiência ou deficiência).

Referente às questões 10 e 11 (condições de saúde e problemas gastrintestinais ou digestivos), apenas três dos 19 indivíduos notificaram alterações, sendo estas: encurtamento de um membro inferior, em um dos avaliados, hipotireoidismo compensado, em outro, e diminuição de acuidade auditiva secundária à rubéola da mãe, durante a gestação, no terceiro, situações estas que não tinham significado no problema em foco na atual pesquisa.

Na Tabela 2 apresenta-se o perfil da amostra nos seguintes aspectos: dados antropométricos gerais, eixos laboratorial e temporal do diagnóstico (em relação às variáveis sexo e raça); Tabela 3, acerca da obtenção de Vitamina D e Tabela 4, que trata da exposição do participante ao sol ao longo da sua vida (média diária).

A representatividade da média, em todos os casos, foi testada através do coeficiente de variação (CV); estabeleceu-se como critério de representatividade que um  $CV \leq 30\%$  indicaria uma média representativa, para um  $CV > 30\%$  e  $\leq 50\%$ , a média teria representatividade reduzida, já para um  $CV > 50\%$ , a média não seria considerada representativa. Quando a representatividade da média observada foi reduzida ou não representativa, informou-se a mediana.

**Tabela 2 – Dados antropométricos, bioquímicos e de diagnóstico de pacientes portadores de DM1, com idade ≤ 14 anos, atendidos por dois serviços ambulatoriais, em Maceió.**

Dados Antropométricos							
Dados Gerais			Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Percentil IMC
			9,6 ± 3,2 mediana: 9,1	35,32 ± 15,01 mediana: 35,0	134,79 ± 19,60	18,44 ± 2,96	71,16 ± 24,18 mediana: 75,0
	Dados laboratoriais e temporais referentes ao diagnóstico						
			Glicemia (mg/dl)	HbA1c (%)	Vit. D (ng/ml)	Tempo Nasc/Diag	Tempo Diag/Pesq
			152,10 ± 82,61 mediana: 125,0	8,42 ± 1,39	26,17 ± 7,62	5,8 ± 3,8 mediana: 3,04	3,95 ± 3,09 mediana: 3,43
Eixo laboratorial e temporal do diagnóstico (em relação com as variáveis raça e sexo)							
Variáveis	Sexo		Glicemia (mg/dl)	HbA1c (%)	Vit D (ng/ml)	Tempo Nasc/Diag	Tempo Diag/Pesq
	F (n)	M (n)					
Pardo	1	3	213,5 ± 135,18 mediana: 214,0	9,9 ± 1,89	24,37 ± 6,60	6,7 ± 4,4 mediana: 6,6	3,8 ± 3,3 mediana: 2,9
Afro-Brasileiro	-	1	101,00	8,70	39,5	6,7	3,4
Branco	8	6	138,21 ± 60,55 mediana: 123,0	7,97 ± 0,99	25,73 ± 7,44 mediana: 26,55	5,9 ± 3,7 mediana: 5,0	3,6 ± 3,0 mediana: 2,8
Masculino	10		155,90 ± 95,10 mediana: 129,5	8,66 ± 1,69	27,12 ± 9,82 mediana: 26,85	5,2 ± 3,1 mediana: 3,1	3,5 ± 2,7 mediana: 2,1
Fe minino	9		147,89 ± 71,72 mediana: 125,0	8,14 ± 1,00	25,11 ± 4,43	6,3 ± 4,4 mediana: 7,8	4,4 ± 3,1 mediana: 3,1

Fonte: Dados da pesquisa

Obs.: os valores expressam a média ± desvio padrão; no caso do coeficiente de variação (CV) ser > 30% a média foi considerada como tendo representatividade REDUZIDA, portanto se utilizou a mediana. Os valores de Tempo Nasc/Diag e Tempo Diag/Pesq estão expressos em anos.

**Tabela 3: Obtenção de vitamina D por pacientes portadores de DM1, com idade ≤ 14 anos, atendidos por dois serviços ambulatoriais, em Maceió.**

Variável	Ingestão Diária (UI)*	Tempo de exposição ao sol**	Tempo ao ar livre**
Amostra	305,84 ± 207,84 mediana: 257,5	12,79 ± 11,49 mediana: 11	12,30 ± 12,30 mediana: 6
Masculino	356,78 ± 243,51 mediana: 308,20	18,60 ± 12,04 mediana: 17,50	19,20 ± 12,98 mediana: 19
Feminino	249,58 ± 153,98 mediana: 194,10	8 ± 6,8 mediana: 5	6,67 ± 6,48 mediana: 4
Pardo	368,62 ± 284,78 mediana: 380,15	8,25 ± 9,95 mediana: 6,5	6,75 ± 9,43 mediana: 3,5
Afro-Bras.	390,8	45	45
Branco	289,02 ± 198,94 mediana: 237,5	12,93 ± 12,78 mediana: 8	12,64 ± 13,61 mediana: 5,50

Fonte: Dados da pesquisa

Obs.: os valores expressam a média ± desvio padrão; no caso do coeficiente de variação (CV) ser > 30% a média foi considerada como pouco representativa, portanto empregou-se a mediana.

\* 1 mcg = 40 UI. \*\* Tempo indicado em horas por se

**Tabela 4 - Exposição ao sol de pacientes portadores de DM1, com idade ≤ 14 anos, atendidos por dois serviços ambulatoriais, em Maceió.**

Faixa Etária (anos)	N (indivíduos que passaram pela faixa etária)	n (indivíduos com uma mesma conduta na faixa etária) <sup>a</sup>	% N/amostra	% n/ faixa etária	Tempo médio diário de exposição ao sol <sup>b</sup> (minutos)
00-02	19	14	74	74	15-30
02-04	19	10	53	53	15-30
05-07	16	6	32	37,5	>60
08-12	14	6	32	43	>60
>12	4	2	11	50	15-30

<sup>a</sup> À partir da faixa etária 05-07, n indica o maior número de indivíduos com mesma conduta de tempo de exposição ao sol.

<sup>b</sup> ao longo da vida, como tempo médio diário estimado pelos responsáveis dos participantes. Dados sem tratamento estatístico.

Em relação à exposição ao sol, 21,1% (4/19) dos participantes declararam a prática de esportes ao ar livre, 57% (11/19) nunca utilizavam protetor solar, 10,5% (2/19) utilizavam geralmente, 10,5% (2/19) utilizavam sempre e 21,1% (4/19) raramente utilizavam. Observou-se que um fator de proteção solar > 15 para todos os indivíduos que o utilizavam e a distribuição do local de aplicação foi: no corpo todo, em 25% (2/8), rosto, 37,5% (3/8) e partes expostas 37,5% (3/8). O uso de outras formas de proteção ao sol foi de 15,8% (3/19), sendo roupas para dois indivíduos e guarda sol apenas para um deles.

Os 19 integrantes da amostra foram divididos segundo seu estado nutricional em vitamina D, conforme resultados laboratoriais, sendo denominados os grupos: suficiente (S), insuficiente (I) e deficiente (D), segundo o critério da *Endocrine Society* de 2011 e adotado pela SBD, conforme se observa na Tabela 5:

**Tabela 5 – Estado nutricional em Vitamina D e parâmetros clínicos e bioquímicos do diabetes tipo 1, de pacientes portadores de DM1, com idade ≤ 14 anos, atendidos por dois serviços ambulatoriais, em Maceió.**

Estado Nutricional de 25OH-vitamina D (ng/ml)	Idade (anos)	25OH-Vitamina D sérica (mg/dl)	Exposição ao sol (horas/semana)	Consumo Vit. D (UI)	HbA1c sérica (%)	Dose de Insulina aplicada (Unid/kg)	Tempo do nascimento ao diagnóstico (anos)
Suficiente (≥30) ; n=5	8,86±1,69	35,56±5,37	23,40±14,98 med.:24	376,66±116,24 med.:339,30	7,74±0,80	1,00±0,24	4,85±3,42 med.:3,33
Insuficiente (>20 e <30) n=10	9,71±3,91 med.: 9,74	25,13±3,64	9,00±7,82 med.: 8	271,15±269,20 med.: 158,15	8,39±1,67	0,72±0,23 med.: 0,75	6,42±3,98 med.:5,96
Deficiente (≤20); n=4	10,53±2,25	17,03±2,82	9,00±7,43 med.: 6,00	304,03±106,75 med.: 158,15	9,33±0,75	1,15±0,17	5,08±3,82 med.: 4,37

Fonte: dados da pesquisa.

Obs.: os valores expressam a média ± desvio padrão; no caso do coeficiente de variação (CV) ser > 30% a média foi considerada como tendo representatividade REDUZIDA, portanto empregou-se a mediana .

O grupo de suficientes mostrou o valor da HbA1c dentro do nível desejável para a faixa etária, enquanto os insuficientes e os deficientes exibiram valores acima das metas. Para o nível médio de insulina administrada (por kg de peso de cada criança), os suficientes e os insuficientes mostram valores dentro do intervalo que admite a literatura: 0,7 U.I e 1,00 U.I por kg.<sup>5,34</sup>; já os deficientes utilizaram doses de insulina 15% acima do limite superior.

## Análise de correlação e regressão linear simples

As variáveis correlacionadas foram definidas pelos seguintes critérios: como variáveis independentes, a idade, para avaliação do nível de controle do DM1, através dos valores de HbA1c, conforme diretrizes da ADA<sup>6</sup> e SBD<sup>5</sup>; a dose de insulina, que influencia diretamente os valores glicêmicos e, conseqüentemente, os valores de HbA1c e a exposição ao sol e ingestão de vitamina D, os quais isoladamente ou em conjunto determinam os valores séricos da vitamina D. A concentração sérica de 25(OH)D foi incluída tanto como variável independente, para a avaliação da possível associação do estado nutricional em vitamina D com o controle do DM1 (sendo a HbA1c variável dependente), quanto como dependente da exposição solar e/ou ingestão da vitamina D. Os resultados de correlação e regressão linear simples podem ser verificados na Tabela 6.

**Tabela 6 - Correlação entre o grupo de variáveis independentes (A<sup>[a]</sup>) e o grupo de variáveis dependentes (B<sup>[a]</sup>), na análise da relação entre estado nutricional em vitamina D e diabetes tipo 1, em pacientes portadores de DM1, com idade ≤ 14 anos, atendidos por dois serviços ambulatoriais, em Maceió.**

GRUPO	VARIÁVEIS A (independentes)	VARIÁVEIS B (dependentes)	CORRELAÇÃO	
			R <sup>d</sup>	p
GERAL	Idade (anos)	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,345	p>0,10
	Dose Insulina	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,379	p>0,10
	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	HbA1c <sup>[c]</sup>	-0,439	p>0,05
	Ingestão Vit D	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,217	p>0,20
	Ingestão Vit D	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	0,043	p>0,85
	Exposição ao sol	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	0,682	p<0,01
MASCULINO	Idade (anos)	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,568	p>0,05
	Dose Insulina	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,237	p<0,50
	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	HbA1c <sup>[c]</sup>	-0,484	p>0,15
	Ingestão Vit D	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,265	p>0,20
	Ingestão Vit D	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	-0,0183	p>0,20
	Exposição ao sol	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	0,797	p<0,01
FEMININO	Idade (anos)	HbA1c <sup>[c]</sup>	-0,149	p>0,20
	Dose Insulina	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,619	p=0,075
	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	HbA1c <sup>[c]</sup>	-0,467	p>0,20
	Ingestão Vit D	HbA1c <sup>[c]</sup>	-0,088	p>0,20
	Ingestão Vit D	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	0,752	p<0,025
	Exposição ao sol	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	0,528	p>0,10
PARDOS	Idade (anos)	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,771	p>0,20
	Dose Insulina	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,455	p>0,50
	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	HbA1c <sup>[c]</sup>	-0,648	p>0,30
	Ingestão	HbA1c <sup>[c]</sup>	0	p

	Vit D		,669	>0,30
	Ingestão Vit D	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	-0,018	p>0,20
	Exposição ao sol	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	0,341	p>0,20
BRANCOS	Idade (anos)	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,095	p>0,20
	Dose Insulina	HbA1c <sup>[c]</sup>	0,604	p<0,025
	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	HbA1c <sup>[c]</sup>	-0,583	p< 0,03
	Ingestão Vit D	HbA1c <sup>[c]</sup>	-0,164	p>0,20
	Ingestão Vit D	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	0,142	p>0,20
	Exposição ao sol	Vitamina D sérica <sup>[b]</sup>	0,382	p>0,15

Fonte: dados da pesquisa

Nível de significância para teste t (duas caudas): 0,05.

a: A denominação de variáveis A e variáveis B foi arbitrária.

b: A variável vitamina D sérica foi utilizada como variável independente e dependente.

c: HbA1c: Hemoglobina glicada A1c

d: se considerou como correlação significativa R entre 0,50 e 1 ou R entre -0,50 e -1,  $p \leq 0,05$ .

Obs.: os dados do indivíduo afro-brasileiro, por ser único na amostra, não fazem parte da tabela.

Foi investigada a correlação entre o estado nutricional em vitamina D e as variáveis tempo de exposição ao sol, ingestão de vitamina D e HbA1c, nos diferentes subgrupos de estado nutricional em vitamina D, como pode ser observado na Tabela 7.

**Tabela 7 – Correlação (R)<sup>a</sup> e regressão (R<sup>2</sup>) linear entre estado nutricional de Vit. D, tempo de exposição ao sol, ingestão de vit. D e controle do DM1 (HbA1c), nos diferentes subgrupos de estado nutricional em vitamina D, em pacientes portadores de DM1, com idade  $\leq 14$  anos, atendidos por dois serviços ambulatoriais, em Maceió.**

VARIÁVEIS DEPENDENTES	VARIÁVEIS INDEPENDENTES			
	Tempo de Exposição aoSol		Ingestão Vitamina D	
Estado Nutricional em Vitamina D	R	R <sup>2</sup>	R	R <sup>2</sup>
S - Suficiente (5/19)	0,817 p=0,091	0,667	-0,827 p=0,084	0,684
I – Insuficiente (10/19)	0,556 p=0,095	0,309	0,030 p=0,936	0,0009
D - Deficiente (4/19)	-0,10 p=0,90	0,010	-0,813 p=0,187	0,661
HbA1c	Estado Nutricional em vitamina D			
	R	R <sup>2</sup>		
	S - Suficiente (5/19)	0,020 p=0,975	0,0004	
	I – Insuficiente (10/19)	-0,426 p=0,220	0,182	
D - Deficiente (4/19)	0,606 p=0,394	0,367		

Fonte: dados da pesquisa

a: se considerou como correlação significativa R entre 0,50 e 1 ou R entre -0,50 e -1,  $p \leq 0,05$ .

b: R<sup>2</sup> adota valores entre 0 e 1 e expressa o grau de influencia linear da variável independente sobre a variável dependente.

HbA1c= Hemoglobina glicada A1c.

Em outro contexto, analisou-se a relação entre estado nutricional em vitamina D e controle metabólico da DM1, nos dois diferentes subgrupos definidos conforme a situação de controle metabólico -inadequado e adequado-, conforme as metas para a idade preconizadas pela SBD. Os resultados podem ser observados na Tabela 8.

**Tabela 8 – Relação entre estado nutricional em vitamina D e controle metabólico do diabetes, conforme os subgrupos de controle metabólico, em pacientes atendidos em dois serviços ambulatoriais, em Maceió.**

Tipo de Controle	HbA1c <sup>a</sup>	25-OH-vitamina D <sup>a</sup>	R <sup>b</sup> (HbA1c* e Vit. D** do grupo)
Inadequado, n=10	9,31±1,25	23,50±7,76	-0,259, p=0,470
Adequado, n=9	7,43±0,71	29,13±6,64	-0,273, p=0,477

Fonte: dados da pesquisa

a: os valores expressam a média ± desvio padrão.

b: considerou-se como correlação significativa R entre 0,50 e 1 ou R entre -0,50 e -1, p ≤ 0,05.

\* Hemoglobina glicada A1c

\*\* Vitamina D sérica

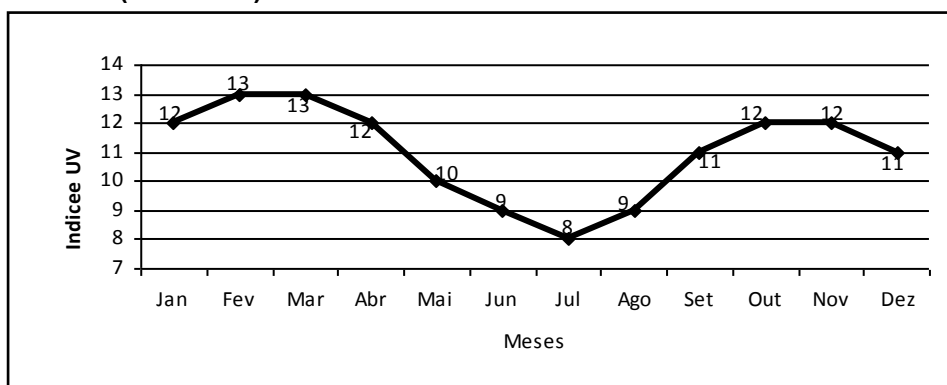
Para uma análise adicional da relação entre os valores de HbA1c e o estado nutricional em vitamina D, considerando-se todos os indivíduos, sem categorizá-los, aplicou-se o teste de ANOVA. Foram substituídos os estados 'suficiente, insuficiente e deficiente' por 1, 2, e 3 na utilização do software SPSS-17. O valor do estatístico foi  $F = 1,521$  ( $p=0,248$ ); o valor de tabela da distribuição F (Fisher-Snedecor, para uma significância de 0,05), com 2 graus de liberdade no numerador e 16 no denominador, foi 3,63, portanto, não se rejeita a  $H_0: \mu_1 = \mu_2$ .

### **Radiação UV na Cidade de Maceió (AL)**

A pesquisa no Atlas Solarimétrico do Brasil<sup>18</sup> e no Atlas Brasileiro de Energia Solar<sup>19</sup>, como também nos estudos de Kirchhoff, Echer, Leme et al<sup>20</sup>, Porfírio, Souza, Lyra, et al<sup>21</sup> e CRESESB<sup>22</sup> mostrou os resultados apresentados na Figura 1:



**Figura 1 - Valores médios diários mensais do Índice UV na Cidade de Maceió (ano 2008).**



Fonte: Adaptado de Porfírio, Souza, Lyra et al<sup>21</sup>

O valor médio diário do índice de radiação UV, para cada mês no ano de 2008 foi  $11 \pm 1,65$ , sendo testada a normalidade dos dados, aplicando-se o teste de Shapiro-Wilk para  $\alpha=0,05$  ( $p>0,18$ ). Tal valor médio anual é considerado por Kirchhof, Echer, Leme et al<sup>20</sup> como muito alto.

### Inconsistências entre dados coletados

A Tabela 9 expõe dados que quando comparados mostram inconsistências evidentes ou suspeitas significativas das mesmas, identificadas na informação fornecida pelos pais/responsáveis dos participantes. As informações sinalizadas com o marcador “a” demonstram inconsistência evidente entre tempo de exposição ao sol x tempo ao ar livre, em que as mesmas apontam para a inviabilidade de maior tempo de exposição ao sol do que ao ar livre; já as linhas sinalizadas com o marcador “b” trazem a suspeita de possível incompatibilidade das informações fornecidas, nas quais houve ingestão adequada<sup>29,30</sup> de vitamina D + exposição suficiente ao sol, em comparação com a dosagem da vitamina D sérica. Percebe-se nesta situação que a vitamina D sérica encontra insuficiente ou até mesmo deficiente para estes indivíduos. A suspeita de incompatibilidade advém do fato que as DRI de vitamina D preconizadas pelo *Institute of Medicine of National Academies*<sup>29</sup> levam em consideração o fato que o montante de exposição solar é muito variável entre as pessoas, as quais são frequentemente advertidas sobre o risco de câncer de pele pela exposição solar excessiva. Desta forma, o comitê que definiu as DRI de vitamina D do *Institute of Medicine of National Academies*<sup>29</sup> assumiu a exposição mínima ao sol como parâmetro e definiu que 600 UI de ingestão de vitamina D por dia satisfazem a necessidade de quase todas as pessoas, no Canadá e nos Estados

Unidos da América. Transpondo essa informação para a nossa localidade, é pouco provável que um indivíduo tendo ingestão adequada de vitamina D e exposição ao sol abundante apresente níveis insuficientes ou até mesmo deficientes de vitamina D sérica. Pode-se observar os seguintes exemplos: o participante 6 tem tempo de exposição ao sol superior ao tempo ao ar livre (a); no caso do participante 2, observa-se que houve ingestão de vitamina D adequada + tempo de exposição ao sol suficiente e a vitamina D sérica encontra-se com valor correspondente à insuficiente (b).

**Tabela 9 – Tipos de Inconsistências identificadas na informação fornecida pelos responsáveis dos pacientes portadores de DM1, com idade ≤ 14 anos, atendidos por dois serviços ambulatoriais, em Maceió.**

Indivíduo	Idade (anos)	HbA1c (%)	Vitamina D sérica (mg/dl)	Dose aplicada de Insulina (U/Kg)*	Ingestão de vitamina D diária (UI)	Tempo de exposição ao sol (horas /semana)	Tempo ao ar livre (horas /semana)
	0,90	,5	0,00	,37	02,80	15	18
b	,41	,3	7,80	,32	32,90	12	14
	,24	,3	5,90	,65	11,10	0	0
	0,16	,7	9,50	,01	93,10	45	45
	3,16	,3	3,30	,21	44,30	5	6
a	,90	,4	9,50	,33	94,10	7	4
	3,73	,9	0,30	,02	8,40	2	4
a,b	4,49	2,5	1,50	,85	83,20	13	7
	,49	,5	9,60	,82	1,00	20	20
0	,73	,2	2,00	,67	73,20	3	3
1	1,24	0,1	6,40	,92	57,50	20	22
2 <sup>a</sup>	,90	,5	7,20	,00	22,90	22	18
3	,65	,4	1,60	,81	39,30	28	28
4 <sup>a</sup>	2,90	,1	8,10	,45	43,10	5	3
5 <sup>a</sup>	,82	,1	0,00	,14	20,20	4	2
6	3,57	,5	8,90	,83	39,00	2	2

7 <sup>a</sup>	,57	,9	0,50	,63	96,70	11	5
8 <sup>a</sup>	,83	,7	8,40	,77	96,00	5	3
9	,16		6,70	,05	52,10	24	30

<sup>a</sup> tempo de exposição ao sol x tempo ao ar livre

<sup>b</sup> ingestão vitamina D + tempo de exposição ao sol x vitamina D sérica

Fonte: dados da pesquisa

\* Valor adequado: 0,70-1,00 por unidades/kg de peso

## DISCUSSÃO

Este estudo se diferencia dos outros poucos realizados avaliando-se a relação entre estado nutricional em vitamina D e DM1, em locais ensolarados, pelo fato de que os anteriores observaram essa relação considerando a incidência de DM1, enquanto o presente estudo utilizou dados do controle do DM1 prevalente na amostra analisada.

O controle metabólico do DM1 foi considerado tendo como base a dosagem de HbA1c, desconsiderando-se a dosagem da glicemia de jejum. Justifica-se esta medida, pois a glicemia de jejum é um parâmetro de extrema variabilidade, e embora seja solicitada rotineiramente no fluxo natural de atendimento das pessoas com DM1, é utilizada basicamente como medida para ajuste de parte do tratamento.

Já a HbA1c é resultado de um conjunto de reações entre hemoglobina, a hemoglobina A (HbA), e açúcares, sendo adotada e descrita nas diretrizes da ADA<sup>4</sup> e SBD,<sup>3</sup> como o parâmetro de controle do DM mais bem estudado e referendado.

A média da HbA1c encontrada na amostra foi de  $8,42\% \pm 1,39\%$ , valor elevado para a faixa etária média da mesma,  $9,6 \pm 3,2$  anos. Em praticamente toda a amostra, o nível de controle do DM1, relacionando HbA1c com faixa etária, foi acima do adequado, já que o valor a ser adotado deve ser  $<8\%$  para idades entre 6 a 12 anos (SBD e ADA).<sup>3,4</sup> O único grupo que apresentou HbA1c dentro das metas para essa faixa foi o integrado pelos indivíduos de pele branca, com HbA1c média= $7,97 \pm 0,99$  mg/dl, valor muito próximo do limite considerado como adequado.

O subgrupo de pele branca, ainda, apresentou tempo de exposição ao sol de  $12,93 \pm 12,78$  horas por semana ou 110,82 minutos/dia, conforme relatado, o que aponta para tempo bastante superior ao mínimo preconizado pela literatura,<sup>24,25,26</sup> de exposição natural, breve e casual dos braços, mãos e face ao sol, de forma

segura, por 5 a 15 minutos, entre as 10h e 15h, período em que os raios UV penetram com maior eficiência através da camada de ozônio pelo menor ângulo oblíquo ou ângulo zênite solar (AZS), sendo semelhante à ingestão de 5µg ou 200UI de vitamina D ao dia.<sup>27</sup>

A exposição ao sol é medida em doses eritêmicas mínimas (MED) de 54mJ/cm<sup>2</sup> e causa aumentos diferenciados na produção de vitamina D de acordo com algumas variáveis como idade, bronzamento ou cor da pele, latitude, estação do ano, uso de protetores solares e obesidade, entre outros.<sup>9,28</sup>

Além disso, para o subgrupo de pele branca, a ingestão de vitamina D foi de 289,02 ± 198,94 UI/dia, abaixo do preconizado pelas recomendações de ingestão dietéticas (DRI) de vitamina D do *Institute of Medicine of National Academies*<sup>29</sup> e pela diretriz da *Endocrine Society*.<sup>30</sup>

Em referência à ingestão de vitamina D, todos os grupos tiveram ingestão abaixo do mínimo preconizado pelas diretrizes acima citadas, achados estes que coincidem com os resultados do estudo de Peters et al<sup>31</sup>, realizado com adolescentes em Indaiatuba, onde a ingestão média de vitamina D foi de 136 UI/dia e apenas 14,9% atingiram a recomendação de ingestão indicada para adolescentes. O valor de referência adotado para o estudo foi de 200UI ressaltando-se que caso tivesse sido adotado o ponto de corte da atual DRI<sup>29</sup> (400 – 600 UI/dia), o percentual de adolescentes atingindo a ingestão diária recomendada ainda seria menor.

Os 19 integrantes da amostra foram divididos conforme os dados bioquímicos de vitamina D sérica (segundo a *Endocrine Society*<sup>10</sup>), sendo denominados os subgrupos: suficiente (S), insuficiente (I) e deficiente (D).

O grupo suficiente teve maior tempo informado de exposição ao sol (23,40 ± 14,98 horas/semana), o que aponta para a existência de correlação (R=0,817 e R<sup>2</sup>=0,667). Verificou-se correlação simples entre tempo de exposição ao sol e dosagem sérica de vitamina D da amostra e do sexo masculino R=0,682 e p<0,01; R=0,797 e p<0,01, respectivamente.

A correlação exposta acima permite explicar o nível de suficiência em vitamina D sérica do indivíduo afro-brasileiro, cujo consumo relatado foi inferior ao adequado de vitamina D, sendo também menor a sua condição de síntese dessa vitamina, devido à presença de maior quantidade de melanina na pele, porém apresentou o maior tempo de exposição semanal ao sol (45 horas em média).

O grupo suficiente foi o único a apresentar o valor médio de HbA1c adequado para a faixa etária ( $7,74\% \pm 0,80\%$ ), ainda assim não houve correlação estatisticamente significativa desse parâmetro com o estado nutricional em vitamina D, para nenhum dos três grupos.

O grupo suficiente foi composto por sujeitos com menor idade, ao passo que o grupo deficiente por indivíduos com maior idade, dado coincidente com o tempo de exposição ao sol dos participantes ao longo da sua vida (média diária), sendo que os mais jovens têm ou tiveram exposição com maior extensão de tempo e mais frequente do que os de idade mais avançada.

Confrontados os índices de radiação UV com o preconizado por Kirchhoff, Echer, Leme et al<sup>20</sup> e Porfírio, Souza, Lyra et al<sup>21</sup> os valores médios diários mensais e a média diária anual se encontram na categoria 'alto' e 'muito alto', com valor médio  $11 \pm 1,65$  (muito alto).

Dos quatro indivíduos com estado nutricional de vitamina D suficiente, três apresentaram valores, em horas semanais, expressivamente elevados de exposição ao sol: 45, 28 e 24 horas. No grupo dos insuficientes, composto por dez sujeitos, dois se encontraram muito expostos, com 22 e 20 horas semanais. Já para os cinco do grupo dos deficientes, um indivíduo se expõe ao sol por 20 horas semanais. Em confronto com a exposição ao sol, as medidas de proteção contra a radiação UV, quando da utilização de protetores solares, foi realizada com fator de proteção maior que 15, porém 57% nunca utilizavam e 21,1% raramente aplicavam.

Todos os responsáveis pelos menores participantes do estudo declararam conhecer os riscos da exposição ao sol, porém se observa que alguns menores, conforme relato dos responsáveis, permanecem expostos ao sol de maneira excessiva e conseqüentemente perigosa para a sua saúde, de acordo com dados da literatura já mencionados.<sup>24,25,26</sup>

As variáveis 'tempo de exposição ao sol' e 'tempo ao ar livre' foram utilizadas em conjunto para avaliar a confiabilidade das respostas, visto que é possível estar ao ar livre sem exposição ao sol, sob cobertura de nuvens, vegetação e outras formas de barreiras à radiação UV, porém é improvável ter maior tempo de exposição ao sol do que ao ar livre. Depois da tabulação dos dados, verificou-se que as respostas forneceram informações de tempo muito semelhantes para as duas questões, isto sugere que o tempo ao ar livre e o tempo de exposição ao sol foi compreendido pelos pais ou responsáveis como sendo iguais, este indício suscitou

incerteza quanto à confiabilidade das respostas. Durante a aplicação dos questionários nenhum dos pais ou responsáveis manifestou dúvidas em relação às duas questões mencionadas.

Dados consistentes foram os relativos às dosagens laboratoriais, realizadas em unidade referenciada, bem como as medidas antropométricas, colhidas em prontuários. Naturalmente, como dados mais objetivos, essas medidas não sofreram interferência da subjetividade do relato, como no caso, por exemplo, das informações de exposição ao sol. Na presente proposta, de um estudo transversal, para um retrato preliminar da relação entre estado em vitamina D e controle da DM1, a fragilidade dessas informações não permitiram compor um cenário mais amplo da questão, ainda que a relação em foco pudesse ser analisada pelos valores de HbA1c e 25(OH)D séricos. Informações mais consistentes de exposição ao sol e hábitos alimentares talvez pudessem ser obtidas em estudos longitudinais, de acompanhamento dos indivíduos por período definido de tempo, embora ainda susceptíveis à subjetividade do dado. De qualquer modo, o aperfeiçoamento das ferramentas a serem empregadas para a coleta de dados deve estar sempre em perspectiva.

Quanto à confiabilidade geral da informação obtida pelo relato dos adultos, a mesma incerteza acerca do período de exposição ao sol se estende para o consumo periódico de vitamina D e uso de formas de proteção contra UVB, dados que foram fornecidos pelos pais ou responsáveis dos sujeitos da pesquisa, com o achado de inconsistências evidentes e/ou suspeitas, o que se observa na Tabela 9.

Como observações finais acerca de vitamina D, DM1 e preservação de células  $\beta$ , em relato significativo, Littorin<sup>23</sup> descreve que além dos níveis de vitamina D estarem diminuídos por ocasião do diagnóstico do DM1, o estudo nacional Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) demonstrou que as dosagens séricas de 25-OHD foram mais baixas em portadores de DM1 recém-diagnosticados, em comparação com controles ( $p < 0,001$ ), e que os níveis de vitamina D mantiveram-se baixos após oito anos de seguimento.<sup>23</sup> Comparando com nossos dados, a média da amostra foi de insuficiência em vitamina D ( $26,17 \pm 7,62$ ) no tempo médio de  $3,95 \pm 3,09$  anos (mediana=3,43 anos) desde o diagnóstico até a avaliação.

Do ponto de vista de preservação de células  $\beta$  pancreáticas, Gabbay acompanhou, por 18 meses, 35 pacientes com diagnóstico recente de DM1, os quais tinham produção residual de insulina mensurada através da dosagem de peptídeo C

maior que 0,6 mg/dl. Os pacientes foram separados em dois grupos, recebendo vitamina D ou placebo. Como resultado, verificou-se que o uso da vitamina D em conjunto com o tratamento insulínico foi seguro e teve efeito imunológico protetor, capaz de retardar o declínio da função residual das células  $\beta$  pancreáticas.<sup>35</sup>

Também deve indicar-se que nem todas as pesquisas retornam resultados homogêneos que confirmem a relação entre DM1 e vitamina D. Em tal sentido, Simpson, Brady, Yin et al<sup>32</sup> em estudo recente, relatam que no período 1993-2011 somente 198 crianças (7,49%), entre 2.644 (100%) participantes do Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY- Estudo de Diabetes Autoimune no Jovem), na cidade de Denver, estado de Colorado, USA, em risco de DM1, desenvolveram a doença, sendo analisada a ingestão de vitamina D e de 25(OH)D sérico, visando estabelecer se havia associação entre essa vitamina com os riscos de contrair DM1. Os resultados indicaram a Simpson et al<sup>32</sup> que a ingestão de vitamina D para níveis de 25(OH)D, durante a infância, não foi associada com o risco de autoimunidade anti-ilhota ou progressão para DM1 nessa população.

No presente trabalho, características como um número pequeno de participantes podem ter representado uma limitação para uma melhor compreensão do tema em questão. Outro elemento que merece menção, nesse quadro, é a dificuldade em se conhecer a percentagem de destruição das células  $\beta$  no momento do diagnóstico, além de não se dispor de informações progressas, considerando-se as características de um estudo transversal, como tempo de instalação da insuficiência ou deficiência de vitamina D. A proposta do presente estudo consistiu, em essência investigar, preliminarmente, o estado nutricional em vitamina D de indivíduos diabéticos e sua relação com o controle metabólico da doença, em uma cidade ensolarada como Maceió.

## **CONCLUSÃO**

O diabetes é doença multifatorial, sendo a autoimunidade um dos fatores preponderantes, com destruição variável das células  $\beta$  pancreáticas. Níveis suficientes de vitamina D parecem ter papel protetor contra a autoimunidade. A obtenção de tal vitamina pode ser ampla, sob exposição adequada e segura ao sol, plenamente viável em locais ensolarados. O presente estudo constituiu a primeira iniciativa em se investigar, na cidade de Maceió, o estado nutricional em vitamina D

de pacientes diabéticos e seu papel no controle metabólico da doença, não tendo sido identificada uma relação significativa entre essas duas variáveis, como uma análise preliminar. Estudos futuros, de seguimento, envolvendo um número maior de indivíduos, poderão esclarecer a importância da insuficiência ou deficiência de vitamina D como fator interferente no curso do diabetes tipo 1, em região ensolarada como a cidade de Maceió.

#### REFERENCIAS:

1. TAKIISHI T. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am.*2010; 39:419-46
2. IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation Atlas). Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/diabetes-in-the-young>> Acesso: 6 mar. 2012b.
3. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. *N Engl J Med.*1993 Sep 30;329:977-86
4. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso brasileiro para avaliação da hemoglobina glicada. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.* SBD:2009:318-29
5. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Tratamento de crianças e adolescentes com diabetes mellitus do tipo 1. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.* SBD: 2009, p. 77.
6. KARVONEN M. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care;* v.23, 2000, p.1516-1526.
7. MATHIEU C *et al.* Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia.*1994;37(6):552-8



8. GALLAGHER, Margie Lee. Vitaminas: Vitaminas Lipossolúveis. In: MAHAN, L Kathleen; ESCOTT-STUMP, Sylvia. **Krause: Alimentos, Nutrição & Dietoterapia**. 11. ed. São Paulo: Roca, 2005. Cap. 4, p. 80-85
9. HOLICK MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1678S-88S
10. TSIARAS WG, WEINSTOCK MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*.2011;91:115-24
11. MOHR SB *et al*. The association between ultraviolet b irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabeteologia*.2008;51:1391-8
12. DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde). Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos. Disponível em:<[>Acesso:04mar. 2012.](http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&VObj=<a href=)
13. BANDEIRA F. *et al*. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50/4:640-46
14. ZELLA JB, McCARY LC, DeLUCA HF. Oral administration of 1,25 dihydroxivitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys*. 2003 Sep1;417(1):77-80
15. HYPONNEN E. *et al*. Intake of vitamin D risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*.2001; 358:1500-03
16. ICHINOSE K, KAWASAKI E, KATSUMI E. Type 1 Diabetes and Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:554–564

17. KUKREJA A, MCLAREN NA. Autoimmunity and Diabetes. *JCE&M* 1999; Vol 84 No 12
18. TIBA, C (coord.). Atlas Solarimétrico do Brasil. Recife (PE): Ed. Universitária da UFPE, 2000.
19. PEREIRA, EB; MARTINS, FR; ABREU, SL et al. **Atlas Brasileiro de Energia Solar**. São José dos Campos : INPE, 2006.
20. KIRCHHOFF, V. W. J. H.; ECHER, E.; LEME, N. P. et al. A Variação Sazonal da Radiação Ultravioleta Solar Biologicamente Ativa. *Brazilian Journal of Geophysics*, v. 18, n.1, 2000, p. 63-74.
21. PORFÍRIO, A.C.S; SOUZA, J.L; LYRA, G.B; et al. Variação Horária da Radiação Solar Ultravioleta Total – Região de Maceió. *Artigo Original. Laboratório de Agrometeorologia e Radiometria Solar-LARAS*, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió (AL), 2009, p. 1-5.
22. CRESESB: CENTRO DE REFERENCIA PARA ENERGIA SOLAR E EÓLICA SERGIO DE SALVO BRITO. Valores de Insolação para Maceió. Disponível em: < <http://www.cresesb.cepel.br/sundata/index.php> >. Acesso: 25 fev. 2013
23. LITTORIN B, BLOM P, SCHOLIN A et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49: 2847 – 2852.
24. HOLICK MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296–307
25. HOLICK MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60:619–30.
26. WEBB AR, KLINE L, HOLICK MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and

Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373–8.

27. HADDAD J. Vitamin D: solar rays, the Milky Way, or both? *New Engl J Med*.1992;326:1213-15

28. ENGELSEN O. The Relationship between Ultraviolet Radiation Exposure and Vitamin D Status. *Nutrients*, 2010;2:482-95.

29. INSTITUTE OF MEDICINE. National Academy of Sciences. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2011

30. HOLICK M.F et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab.*; v.96, n.7, 2011, p.1911-30.

31. PETERS BS et al. Metabólitos séricos da vitamina D não se correlacionam com pressão arterial em adolescentes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53/4, 416-24

32. SIMPSON M., BRADY H., YIN X. et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* (2011) 54:2779–2788.

33 GRANT WB, HOLICK MF. Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Alternative Medicine Review* (2005) 10 (2): 94-111.

34 TSCHIDEL B, PUÑALES M. Esquemas de insulinização no diabetes tipo 1. *Diabetes na Prática Clínica: E- Book*, módulo 4. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/modulo-4/52-esquemas-de-insulinizacao-no-diabetes-tipo-1>>acesso: 5.abr. 2013.

35 GABBAY MA et al, Effect of Cholecalciferol as Adjunctive Therapy With Insulin on Protective Immunologic Profile and Decline of Residual  $\beta$ -Cell Function in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(7):601-7

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo foi realizado com base nos achados sobre a relação do papel biológico da vitamina D com o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), justificando-se sua realização, mais ainda, porque o foco, neste caso, foi investigar se existe associação entre estado nutricional suficiente de vitamina D e um melhor controle do DM1, em uma região de farta incidência solar.

Em função do exposto, elaborou-se o plano de abordagem, que incluiu uma extensa revisão de literatura na busca das bases científicas que sustentaram o entendimento e os procedimentos para identificação daquela relação, incluindo elementos para sua interpretação.

Na seção correspondente ao artigo original, apresentaram-se os resultados, os quais não confirmaram a hipótese de pesquisa, isto é, não foi possível identificar associação entre estado nutricional suficiente em vitamina D e um melhor controle do DM1, nas condições do presente estudo, considerando-se o conjunto de 19 pacientes atendidos por dois serviços de atendimento ambulatorial de Maceió.

Há que se destacar, para a análise do problema em questão, a complexidade do processo em foco. O DM1 é um quadro multifatorial, em que a condição do organismo quanto à ação da vitamina D constitui um dos elementos interferentes em seu curso, ainda que revestido de grande importância. E a esse respeito, na cidade de Maceió, próxima ao equador, os fatores que poderiam contribuir para comprometer o estado nutricional em vitamina D seriam antes de ordem comportamental, com destaque para a proteção contra a exposição solar, em virtude de um cuidado geral de prevenção contra o câncer de pele já bem estabelecido. No presente estudo, inclusive, esta análise submeteu-se à subjetividade característica de uma coleta de dados por questionário. Finalmente, diante de um diagnóstico de insuficiência ou deficiência em vitamina D, as questões derivadas seriam: há quanto tempo prevalece o estado? Seria tempo suficiente para promover alguma alteração no curso da doença? São considerações que motivam novos protocolos de pesquisa.

Outra questão a ser considerada é que o estudo foi realizado com uma amostra reduzida de participantes, e que não incluiu o seguimento dos pacientes. Estudos destinados a avaliar a associação entre estado nutricional de vitamina D e controle do DM1, portanto, devem incluir períodos de seguimento, com

monitoramento tanto dos dados objetivos, quanto e principalmente das informações subjetivas.

Na ausência de um instrumento de pesquisa validado, recorreu-se à assistência da equipe do Dr. Holick, pesquisador de renomada experiência no estudo da vitamina D, que facilitou o modelo de questionário utilizado e aceitou alterações do modelo original, para uma adaptação à execução do presente estudo. Durante o processo de tabulação de dados, foram percebidas notórias inconsistências no relato dos pais/responsáveis dos participantes em duas grandes áreas: hábitos alimentares e de exposição ao sol, já devidamente ressaltadas na discussão do artigo original. Este outro fato mostrou a necessidade de reavaliar o emprego do método em futuros estudos, no que diz respeito a redesenhar o instrumento de pesquisa, de forma a que se consiga obter dados mais fidedignos e confiáveis.

Espera-se ter contribuído, como um estudo exploratório, ao conhecimento científico do tema escolhido, tanto no que tange aos elementos que o compõem, ou seja, DM1, vitamina D e radiação UV, quanto ao estudo da associação dos mesmos. Adicionalmente, a oportunidade gerada pelo estudo em se esclarecer os pacientes diabéticos acerca da importância da vitamina D para a saúde, em geral, merece ser mencionada.

A ciência e o conhecimento são formados e atualizados com base no ajuste de informações diversas, de forma que esperamos ter contribuído para que futuros pesquisadores possam tirar partido da experiência metodológica que implicou a realização do presente estudo.

## REFERÊNCIAS

1. OLIVEIRA N.M.P. **Papel da Vitamina D na Susceptibilidade para a Diabetes Mellitus Tipo 1**. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, 80 p. Universidade da Beira Interior. Faculdade de Ciências da Saúde, Covilhã, Portugal, 2010.
2. KARVONEN M. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*; v.23, 2000, p.1516-1526.
3. HYPONNEN E. et al. Intake of vitamin D risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*; n.358, 2001, p. 1500-1503.
4. ZIPITIS C.S, AKONBERG A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a *systematic* review and meta-analysis. *Arch Dis Child*.; n. 93, 2008, p. 512-517.
5. GALLAGHER, M. L. Vitaminas: Vitaminas Lipossolúveis. In: MAHAN, L.K; ESCOTT-STUMP, S.K. **Alimentos, Nutrição & Dietoterapia**. 11. ed. São Paulo: Roca, 2005. Cap. 4, p. 80-85.
6. TSIARAS, W.G, WEINSTOCK, M.A. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol.*; v.91, 2011, p. 115-124
7. HOLICK M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80(suppl), 2004, p. 1678S-1688S
8. DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde). Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos. Disponível em:<<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?hiperdia/cnv/hd>> Acesso: 04 mar.2012
9. BANDEIRA F. et al. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab.*; v.50, n.4, 2006, p.640-646
10. PETERS B.S.E.; SANTOS, L.C.; FISBERG, M. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Brazilians Adolescents. *Ann. Nutr. Metabolic*.
11. BORKAR VV. et al. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2010;11:345-50
12. BENER A. et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol*.2009;46:183-9
13. BENER A. et al. Impact of lifestyle and dietary habits on hypovitaminosis D in type 1 diabetes mellitus and healthy children from Qatar, a sub-rich country. *Ann nutr metab*.2008;53:215-22

14. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Análise da situação de saúde. *Série B. Textos Básicos de Saúde. Série Pactos pela Saúde 2006*: v.8, 2008, p. 14
15. MARCELINO, D. B.; CARVALHO, M.D.B. Reflexões sobre o Diabetes Tipo 1 e sua Relação com o Emocional. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 18(1), 2005, p.72-77.
16. UCHA, A.L.T. Introducción a la historia de la diabetes mellitus en la era pre – insulínica. Disponível em:<[http://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/diabetes\\_melli.pdf](http://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/diabetes_melli.pdf)>. Acesso: 12 set. 2012.
17. CHIQUETE, E.; GONZÁLEZ, P.A.; CERDA, A.P. Perspectiva Histórica da Diabetes Mellitus. Compreendendo la enfermedad. *Investigación en Salud*; Guadalajara, México, v. III, 2001, p. 5-10.
18. MILECH, A.; OLIVEIRA, J.E.P. Diabetes: Passado, Presente e Futuro. In **Diabetes Mellitus — Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar**. Oliveira, José Egídio Paulo de; Milech, Adolpho (Eds). São Paulo: Editora Atheneu, 2006.
19. REZENDE, J.M. Diabetes. In: Linguagem Médica, 3a. ed., Goiânia, AB Editora e Distribuidora de Livros Ltda, 2004. Disponível em: < <http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/diabetes.htm> >. Acesso: 12 set. 2012.
20. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes 2009. *SBD Diretrizes*, 3ª ed., Itapevi (SP): Araujo Silva Farmacêutica, 2009, 400 p.
21. TORQUATO, M.T.C.G et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med. J.* v.121, n.6, 2003, p. 224-230.
22. TELES, S.A.S.; FORNES, N.S. Relationship between anthropometric and biochemical profiles in children and adolescents with type 1 diabetes. *Rev. paul. pediatr.* v.30, n.1, 2012, p. 65-71
23. LEBTAG, T.S; SAKAE, T.M; DAL-BÓ, K. Perfil clínico-epidemiológico de crianças internadas com diabetes Mellitus tipo 1 no Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão – SC. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 38 (2), 2009, p. 38-44.
24. GROSS, J.L.; SILVEIRO,S.P.; CAMARGO, J.L. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 46 n.1, 2002, p. 16-26.
25. DE ANGELIS, K.; PUREZA, D.Y.; FLORES, L.J.F.; et al. Efeitos fisiológicos do treinamento físico em pacientes portadores de diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.50, n.6, 2006, p. 1005-1013.
26. SUMITA, N.M.; ANDRIOLO, A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. *J Bras Patol Med Lab*; v. 44, n. 3, 2008, p. 169-174
27. FOSS-FREITAS, M. C.; MARQUES JUNIOR, W.; FOSS, M.C. Neuropatia

Autonômica: uma complicação de alto risco no diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*; v.52, n.2, 2008, p. 398-406.

28. BARONE, B.; RODACKI, M.; CENCI, M.C.P et al. Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. *Arq Bras Endocrinol Metab*; v.51, n.9, 2007, p. 1434-1447.

29 LIMA J.G, NÓBREGA L.H.C, VENCIO S. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diabetes Mellitus: Classificação e Diagnóstico. *Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*, 2004, p.1-7.

30. OKOSHI, K.; GUIMARÃES, J.F.C.; MUZIO, B.P et al. Miocardiopatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*; v.51, n. 2, 2007, p. 160-167.

31. RODACKI, Melanie et al. Relato de caso: diabetes *Flatbush* - da cetoacidose ao tratamento não-farmacológico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.51, n.1, 2007, p. 131-135.

32. BARONE, B.; RODACKI, M.; CENCI,M.C.P et al. Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. *Arq Bras Endocrinol Metab*; v.51, n.9, 2007, p. 1434-1447.

33. DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Complicações Hiperglicêmicas Agudas no Diabetes Melito Tipo 1 do Jovem. *Arq Bras Endocrinol Metab*; v.52, n.2, 2008, p. 367-374.

34. NERY, M. Hipoglicemia como Fator Complicador no Tratamento do Diabetes Melito Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.52, n.2, 2008, p. 288-298.

35. PIMAZONI NETTO, A.; ANDRIOLO, A.; FRAIGE FILHO, F et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Bras Patol Med Lab*, v. 45, n. 1, fevereiro 2009, p. 31-48.

36. BERTINI, A.M.; TABORDA, W.; SILVA, J.V. Diabetes mellitus: aspectos clínicos e diagnósticos. *Rev Med Mat Fetal*; v.2, n.1, 2011, p. 4-10.

37. HUEBSCHMANN AG, REGENSTEINER JG, VLASSARA H; et al. Diabetes and glycooxidation end products. *Diabetes Care*. v.29, n.6, 2006, p.1420-1432.

38. THORNALLEY PJ. Protein and nucleotide damage by glyoxal and methylglyoxal in physiological systems - role in ageing and disease. *Drug Metabol Drug Interact.*; v. 23, n.1-2, 2008, p.125–150.

39. BARBOSA, J.H.P.; OLIVEIRA, S.L.; SEARA, L.T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.52, n.6, 2008, p. 940-950.

40. LUTGERS H.L et al. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29:2654-59.



41. KOSTOLANSKA J, JAKUS V, BARAK L. HbA1c and serum levels of advanced glycation and oxidation protein products in poorly and well controlled children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*; v. 22, n.5, 2009, p. 433-442.
42. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Alvos no controle Clínico e Metabólico de Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus do Tipo 1. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. SBD: 2009, p. 83-94
43. REIS, F.B.; CICONELLI, R.M.; FALOPPA, F. Pesquisa científica: a importância da metodologia. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 37, n. 3, 2002, p.51-55.
44. PEREIRA, J. C. R.; PAES, A. T.; OKANO, V. Espaço aberto: Questões comuns sobre epidemiologia, estatística e informática. *Revista do IDPC*, v. 7, 2000, p. 12-17.
45. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes Atlas**. Disponível em: <[http://www.idf.org/sites/default/files/5E\\_IDFAtlasPoster\\_2012\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/5E_IDFAtlasPoster_2012_EN.pdf)> Acesso: 3 fev. 2013.
- 46.\_\_\_\_\_. **Diabetes Atlas**. Disponível em: < <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/diabetes-in-the-young> > Acesso: 13 set. 2012.
- 47.\_\_\_\_\_. **Annual Report 2011**. Disponível em: < <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/IDF-AR2011-EN.pdf>>. Acesso: 3 fev. 2013.
48. SHAW, J.E.; SICREE, R.A.; ZIMMET, P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, n. 87, 2010, p. 4-14.
49. CANADÁ. Public Health Agency of Canadá. **Diabetes in Canada: Facts and figures from a public health perspective**. Disponível em: < <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres2011/chap1-eng.php> >. Acesso: 18 set. 2012.
50. PEREIRA, A.L.F.C. **Diabetes Mellitus em crianças com menos de cinco anos**. Dissertação, Mestrado Integrado em Medicina, 37 p. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto (PT), 2011.
51. PORTUGAL. **Diabetes: Factos é Números**. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes (OND). Lisboa (PT), 2010.
52. HODGSON B, M.I.; OSSA A, J.C.; VELASCO F, N. *et al*. Cuadro clínico de inicio de la diabetes tipo 1 en el niño. *Rev. méd. Chile*. v.134, n.12, 2006, p. 1535-1540.
53. GUARIGUATA, L. Estimating the Worldwide Burden of Type 1 Diabetes. *Diabetes views*. V. 56, *special issue 2*, december 2011, p. 6-8.
54. SARTORELLI, D.S.; FRANCO, L.F. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 19(Sup. 1), 2003, p. S29-S36.

55. CAMPOS, J.J.B.; ALMEIDA, H.G.G.; ZEN, A.M.G *et al.* Prevalência de diabetes mellitus Tipo 1 em escolares e pré-escolares da cidade de Londrina. *Semina: Ci. Biol./Saúde*, Londrina, v.18/19, n.2, 1999, p. 19-23.
56. SILVEIRA, V.M.F *et al.* Uma Amostra de Pacientes com Diabetes Tipo 1 no Sul do Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* v. 45, nº 5 Outubro 2001, p. 433-440.
57. ONKAMO, P.; VÄÄNÄNEN, S.; KARVONEN, M *et al.* Worldwide increase in incidence of Type I diabetes. The analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*, 42, 1999, p. 139-1403.
58. SOLTESZ, G.; PATTERSON, C.C.; DAHLQUIST, G (On Behalf of EURODIAB Study Group). Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabetes*: v.8 (Suppl. 6), 2007, p. 6–14.
59. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes 2009. Uso da insulina no tratamento do diabetes mellitus do tipo 1. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. SBD: 2009, p. 67-73.
60. PAVIN, E.J. **Diabetes Mellitus Tipo 1 – Insulinoterapia**. Disponível em: < <http://www.fcm.unicamp.br/diretrizes/arquivos/DM1-%20Insulinoterapia.pdf> >. Acesso: 28 nov. 2012.
61. WANNMACHER, L. Novas insulinas: qual a real vantagem? *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*; v. 2, n. 8, 2005, p. 1-6.
62. ALMEIDA, H.G.G; CAMPOS, J. J. B; KFOURI, C. *et al.* Perfil de Pacientes Diabéticos Tipo 1: insulinoterapia e automonitorização. *Rev Assoc Med Bras*; v. 48, n.2, 2002, p. 151-155.
63. GABBAY, M. A.L. Adjuvantes no Tratamento da Hiperglicemia do Diabetes Melito Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*; v.52, n.2, 2008, p. 279-287.
64. PUÑALES, M.K.C.; GEREMIA, C.; MONDADORI, P.; *et al.* Como a Monitorização Contínua de Glicose Subcutânea Pode Colaborar na Interpretação dos Valores da HbA1c no Diabetes Melito Tipo 1? *Arq Bras Endocrinol Metab*; v.52, n.2, 2008, p. 299-306.
65. PIMAZONI NETTO, A. **Atualização 2012: Novos padrões da American Diabetes Association para cuidados de pessoas com diabetes**. Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: < <http://www.diabetes.org.br/colunistas-da-sbd/diabetes-hoje/2043-atualizacao-2012-novos-padroes-da-american-diabetes-association-para-cuidados-de-pessoas-com-diabetes> >. Acesso: 28 nov. 2012.
66. PIRES, A.C; CHACRA, A.R. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.52, n.2, 2008, p. 268-278.
67. TELES, S.A.S; FORNES, N.S. Consumo alimentar e controle metabólico em crianças e adolescentes portadores de diabetes melito tipo 1. *Rev. paul. pediatr.* v.29, n.3, 2011, p. 378-384.

68. BRUNO, L. Plano alimentar e diabetes mellitus tipo 1. *In* Manual de Nutrição. Paciente: Capítulo 4. *Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2009, p. 1-5.
69. LOTTENBERG, A.M.P. Características da dieta nas diferentes fases da evolução do diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.52, n.2, 2008, p. 250-259.
70. BORGES V.C; CORREIA M.I.T; ALVAREZ-LEITE J. Terapia Nutricional no Diabetes Mellitus. *In* PROJETO DIRETRIZES, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina junto com Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral e a Associação Brasileira de Nutrologia, 2011, p.1-8.
71. SILVA, F.M; STEEMBURGO, T; AZEVEDO, M. J et al. Papel do índice glicêmico e da carga glicêmica na prevenção e no controle metabólico de pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.53, n.5, 2009, p. 560-571.
72. DE ANGELIS, K; DA PUREZA, D.Y; FLORES, L.J.F et al. Exercício Físico e Diabetes Melito do Tipo 1. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.*; v.6 Supl A, 2005, p. 7-20.
73. ARAÚJO, C.G.S. Plano de Exercício Físico. *In* OLIVEIRA, J.E.P; MILECH, A (eds.). **Diabetes Mellitus: Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar.** São Paulo: Editora Atheneu, 2006.
74. RAMALHO, A.C.R; SOARES, S. O Papel do Exercício no Tratamento do Diabetes Melito Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*; v.52, n.2, 2008, p. 260-267.
75. CASTRO, L.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.55, n.8, 2011, p. 566-575.
76. HOLICK, M. Vitamin D: A Millenium Perspective. *Journal of Cellular Biochemistry.* 88, 2003, p 296–307
77. PINHEIRO, D.M; PORTO K.R.A, MENEZES, M.E.S. **A química dos alimentos: carboidratos, lipídios, proteínas e minerais.** Maceió: EDUFAL, 2005.
78. PREMAOR, M.O; FURLANETTO, T.W. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de uma Velha Doença. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 50 n.1, 2006, p. 25-37.
79. SCHUCH, N.J; GARCIA,V.C; MARTIN, L.A. Vitamina D e doenças Endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.53, n.5, 2009, p. 625-633.
80. RAMALHO, J.S. **A Nova "Hormona do Sol": o papel da vitamina D no século XXI.** Artigo de Revisão. Instituto de Ciências Abel Salazar / Centro Hospitalar do Porto. Universidade do Porto, Porto (PT), 2010, p. 1-26.
81. HOLICK M.F et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab.*; v.96, n.7, 2011, p.1911-1930.

82. BIKLE, D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*; v.94, n.1, 2009, p. 26-34.
83. CHATFIELD, S. M.; BRAND, C.; EBELING, P. R. et al. Vitamin D deficiency in general medical inpatients in summer and winter. *Internal Medicine Journal*, v.37, 2007, p.377–382.
84. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Resumo do Simpósio em Vitamina D - IV Encontro SBEM-RS / SBD-RS, Porto Alegre, 1 dez. 2012. Disponível em: < <http://www.diabetes.org.br/para-profissionais/colunistas-da-sbd/2281-resumo-do-simposio-em-vitamina-d-iv-encontro-sbem-rs-sbd-rs->>. Acesso: 15 dez. 2012.
85. PEREIRA G.A.P. **Efeito da suplementação de cálcio e vitamina D no metabolismo mineral ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose.** Dissertação, 98 p. Programa de Pós-graduação em Nutrição em Saúde Pública. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, 2008.
86. VITAMIN D COUNCIL. **Vitamin D supplementation.** Disponível em: < <http://www.vitamindcouncil.org/about-vitamin-d/how-to-get-your-vitamin-d/vitamin-d-supplementation/> >. Acesso: 15 dez. 2012.
87. KULIE. T.; et al. Vitamina D: Uma Revisão Baseada em Evidência. *J Am Board Fam Med*, 2009, p. 1-8.
88. SILVA, B.C.C et al. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.52, n.3, 2008, p. 482-488.
89. CARVALHO, M.; BARGE, S. Suplementação com vitamina D em lactentes: que evidência? *Rev Port Clin Geral.*; v.27, 2011, p. 302-309.
90. PROJETO PROCLIRA. Radiação Solar e Terrestre. Universidade de Évora (Portugal), Agencia Nacional para a Cultura Científica e Tecnológica (Portugal) e União Europeia. Évora, Portugal, 2007.
91. SILVA, A.A. Medidas de Radiação Solar Ultravioleta em Belo Horizonte e Saúde Pública. *Brazilian Journal of Geophysics.*; v.26, n.4, 2008, p. 417-425.
92. KIRCHHOFF, V. W. J. H.; ECHER, E.; LEME, N. P. et al. A Variação Sazonal da Radiação Ultravioleta Solar Biologicamente Ativa. *Brazilian Journal of Geophysics*, v. 18, n.1, 2000, p. 63-74.
93. GRIMM, A.M. Meteorologia Básica - Notas de Aula. Universidade Federal do Paraná. Disponível em: < <http://fisica.ufpr.br/grimm/aposmeteo/>>. Acesso: 22 dez. 2012.
94. SENTELHAS, P.C; ANGELOCCI, L.R. Radiação Solar. Balanço de Energia. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz (ESALQ). Universidade de São Paulo (USP). Apostilha. São Paulo, 2009, p. 1-44.

95. AGENCIA NACIONAL DE ENERGIA ELÉTRICA (ANEEL). Energia Solar. Atlas. Módulo 3. Disponível em: < [http://www.aneel.gov.br/aplicacoes/atlas/pdf/03-Energia\\_Solar\(3\).pdf](http://www.aneel.gov.br/aplicacoes/atlas/pdf/03-Energia_Solar(3).pdf) >. Acesso: 15 dez. 2012.
96. GONTIJO, G.T; PUGLIESI, M.C.C; ARAÚJO, F.M. Fotoproteção. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v.1, n.4, 2009, p. 189-
97. ARAUJO, T. S.; SOUZA, S. O. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. *Scientia Plena*, v. 4, n.11, 2008, p. 1-7.
98. BALOGH, Tatiana Santana et al. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *An. Bras. Dermatol.* v.86, n.4, 2011, p. 732-742.
99. MOHR SB et al. The association between ultraviolet b irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabeteologia*.2008;51:1391-8
100. ZELLA, J.B; DELUCA, H.F. Vitamin D and Autoimmune Diabetes. *Journal of Cellular Biochemistry*; v. 88, 2003, p. 216 – 222.
101. TAKIISHI, T.; et al. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*, v. 39, 2010, p. 419–446
102. GILLESPIE, K.M. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*, v. 175, n. 2, July 18 2006, p. 165-170.
103. BAEKE, F.; et al. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 29, 2008, p. 376–387.
104. DANESCU, L.G.; LEVY, S.; LEVY, J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr.* v.35, 2009, p. 11–17.
105. MATHIEU, C.; ADORINI, L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *TRENDS in Molecular Medicine*; v.8 n.4 April 2002, p. 174-179.
106. PETERS BS et al. Metabólitos séricos da vitamina D não se correlacionam com pressão arterial em adolescentes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53/4, 416-24
107. SILVA, M.E.R; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v.52, n.2, 2008, p. 166-180.
108. KUKREJA A, MCLAREN NA. Autoimmunity and Diabetes. *JCE&M* 1999; Vol 84 No 12

109. GRANT WB, HOLICK MF. Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Alternative Medicine Review* (2005) 10 (2): 94-111.

110. TSCHIDEL B, PUÑALES M. Esquemas de insulinização no diabetes tipo 1. *Diabetes na Prática Clínica: E- Book*, módulo 4. Disponível em: <<http://www.diabetes-ebook.org.br/modulo-4/52-esquemas-de-insulinizacao-no-diabetes-tipo-1>>acesso:5. abr. 2013

## APÊNDICE 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

*“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”*

Eu,.....  
....., responsável pelo(a) menor.....,

que foi convidado(a) a participar como voluntário(a) do estudo “VITAMINA D: ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 EM LOCALIDADE ENSOLARADA – LATITUDE 09°37’57””, cuja coleta de dados será realizada no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (Maceió – AL), consultório Perrotti Centro de Endocrinologia Avançada (Maceió – AL) e Laboratório UNILAB (Maceió – AL), recebi do Dr. Edson Perrotti Santos, pesquisador principal sob orientação da Profa. Dra. Suzana Lima de Oliveira, ambos responsáveis por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

1) Que o estudo se destina a investigar a relação entre estado nutricional em vitamina D e controle do DM1, em portadores desta patologia, residentes na cidade de Maceió (Alagoas - Brasil);

2) Que a importância deste estudo é contribuir para o conhecimento sobre a relação entre deficiência/insuficiência nutricional em vitamina D e controle de Diabetes Mellitus tipo 1, na cidade de Maceió (Alagoas), considerando-se que a grande maioria dos estudos foram realizados em regiões pouco ensolaradas e apenas três estudos foram desenvolvidos em regiões ensolaradas.

3) Que o resultado mais importante que se deseja alcançar consiste em comprovar que o estado nutricional adequado em vitamina D se associa com melhor controle do Diabetes Mellitus tipo 1;

4) Que este estudo começará em 10 de outubro de 2012 e terminará em 15 de março de 2013;

5) Que a participação no estudo do(a) menor sob minha responsabilidade se dará da seguinte maneira: a) respondendo ao questionário entregue simultaneamente com este termo de consentimento livre e esclarecido (T.C.L.E.); b) permitindo que o sangue coletado no fluxo normal de atendimento para o controle do diabetes seja utilizado para dosagem das seguintes análises laboratoriais: Glicemia, Hemoglobina Glicada, Vitamina D e Carboximetil lisina.

6) Que a coleta do material biológico (sangue) e o preenchimento do questionário, nessa ordem, se realizarão em uma única vez, no momento em que o menor e o responsável legal se deslocam normalmente até os ambulatórios, mas se por necessidade do estudo for necessário alterar essa rotina, o pesquisador arcará com os custos de transporte no mesmo meio utilizado habitualmente pelo paciente e responsável.

7) Pretende-se não acarretar ao participante maiores riscos daqueles que normalmente decorrem da rotina diária e da condição de portador de Diabetes Mellitus do tipo 1, mas admite-se a possibilidade de acontecer eventos não previstos, situação esta inerente a toda e qualquer pesquisa que envolva seres humanos, conforme preconizado pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

8) Que os pesquisadores adotarão as seguintes medidas para minimizar os riscos, por mínimos que sejam, de vazamento da identidade do(a) menor sob minha responsabilidade: esta informação somente será de conhecimento do pesquisador principal e no questionário a identidade será representada por um número;

9) Que poderei contar com a assistência do ambulatório de propriedade do pesquisador principal, sendo responsável por ela Edson Perrotti Santos, e do ambulatório de endocrinologia do HUPAA sob fluxo normal de atendimento do mesmo.

10) Que os benefícios que deverei esperar com a participação do(a) voluntário(a) sob minha responsabilidade são: a) os resultados das análises laboratoriais do participante sob minha responsabilidade será informados ao serviço de onde ele é oriundo, visando que medidas de melhoria do controle do diabetes sejam tomadas caso apresente níveis de HbA1c e/ou CML elevados, demonstrando descontrole metabólico. Também será informado o seu estado nutricional de Vitamina D; b) o participante e eu receberemos orientações acerca da necessidade do bom controle do diabetes, e recomendações sobre as formas adequadas de obtenção de Vitamina D como também dos cuidados a serem observados para a adequada exposição solar. C) também o menor sob minha responsabilidade receberá uma cartilha contendo todas as informações fornecidas, antes e depois do preenchimento do questionário.

11) Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo;

12) Que é reconhecido o direito de não responder a alguma das perguntas que integram o questionário.

13) A qualquer momento, eu poderei recusar a participação no estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo;

14) Que as informações conseguidas através de participação do(a) voluntário(a) sob minha responsabilidade não permitirão a sua identificação, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

15) Que serão ressarcidos pelo pesquisador principal os gastos que por eventos não previstos decorrentes do estudo possam originar-se, desde que devidamente comprovados no que diz a respeito da sua real ocorrência e legitimidade.

Finalmente, tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a participação do(a) voluntário(a) pelo(a) qual sou responsável no mencionado estudo e estando consciente dos direitos, das responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que esta participação implica, concordo com tal participação e, para tanto eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

O PRESENTE DOCUMENTO SE EMITE EM DUAS VIAS.

**Endereço do(a) participante voluntário(a):**

Domicílio: (rua, conjunto).....Bloco: .....Nº:

....., complemento: .....Bairro: .....Cidade:

.....CEP:.....Telefone: .....

Ponto de referência: .....

**Instituição:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS (UFAL). Mestrado em Nutrição, Maceió (ALAGOAS).

**ATENÇÃO:** Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa e Ensino (COEPE), pertencente ao Centro Universitário CESMAC – FEJAL: Rua



Cônego Machado, 918. Farol, CEP: 57021-060. Telefone: 3215-5062. Correio eletrônico: cepcesmac@gmail.com

**Em caso de Urgência ligar para:**

**Endereço do pesquisador principal**

**Maceió, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
**Assinatura ou impressão datiloscópica**  
**Estudo**  
**do(a) voluntário(a) ou responsável legal**  
(rubricar as demais folhas)

**Assinatura do responsável pelo**  
(rubricar as demais folhas)

**APÊNDICE 2**  
**QUESTIONÁRIO (ADAPTADO DE HOLICK)**

Identificação do Estudo.....

Data: ...../...../.....

1) Data de nascimento: ...../...../.....

2) Idade:

3) Altura (cm):

4) Peso (kg):

5) I.M.C (kg/m<sup>2</sup>):

6) Raça:

<input type="checkbox"/>	Índio
<input type="checkbox"/>	Afro-brasileiro
<input type="checkbox"/>	Branco
<input type="checkbox"/>	Pardo
<input type="checkbox"/>	Amarelo

7) Estuda? SIM ( ) NÃO ( )

7 a) Qual o nível escolar?.....

8) Você tem alguma das seguintes condições de saúde?

Dores ósseas ou articulares / lesão	SIM	<input type="checkbox"/>	Desconheço	<input type="checkbox"/>
	NÃO	<input type="checkbox"/>	Sem Informação	<input type="checkbox"/>
Histórico familiar de osteoporose	SIM	<input type="checkbox"/>	Desconheço	<input type="checkbox"/>
	NÃO	<input type="checkbox"/>	Sem Informação	<input type="checkbox"/>
Alta concentração de cálcio no sangue	SIM	<input type="checkbox"/>	Desconheço	<input type="checkbox"/>
	NÃO	<input type="checkbox"/>	Sem Informação	<input type="checkbox"/>
Doença óssea por atividade metabólica (diferente de osteoporose)	SIM	<input type="checkbox"/>	Desconheço	<input type="checkbox"/>
	NÃO	<input type="checkbox"/>	Sem Informação	<input type="checkbox"/>
Outras doenças? (por favor descreva no espaço ao lado)				

9) Você foi diagnosticado com problemas gastrintestinais ou digestivos?

SIM ( ) NÃO ( ) Desconheço ( ) Sem Informação ( )

Se a sua resposta é SIM, por favor, descreva o problema.....

10) Você toma ou tomará algum dos medicamentos abaixo indicados durante a realização deste estudo?

(Se a sua resposta é NÃO, escreva 0 em Anos e Meses, se a sua resposta é SIM, informe a duração em Anos ou Meses).

	Anos	Meses
Esteroides (cortisona, deltasona, prednisona)		
Fenobarbital		
Fenitoína		
Vitamina D prescrita		
Outros (indicar):		

11) Você toma algum multivitamínico?

SIM ( ) NÃO ( ) Desconheço ( ) Sem Informação ( )

11.a) Se a sua resposta é SIM, por favor, especifique a marca.....

11.b) Quantas vezes?.....

12) Você toma suplemento de cálcio?

SIM ( ) NÃO ( ) Desconheço ( ) Sem Informação ( )

12 a) Se a sua resposta é SIM, por favor indique a quantidade diária (mg).....

12 b) Se a sua resposta é SIM, por favor indique quantas vezes por dia.....

12 c) Se a sua resposta é SIM, por favor indique a marca .....

12 d) Se a sua resposta é SIM, por favor indique se toma com as refeições

SIM ( ) NÃO ( ) ambas ( ) Sem Informação ( )

13) Você toma suplemento de Vitamina D?

SIM ( ) NÃO ( ) Desconheço ( ) Sem Informação ( )

13 a) Se a sua resposta é SIM, por favor indique a quantidade diária (UI).....

13 b) Se a sua resposta é SIM, por favor indique quantas vezes por dia.....

13 c) Se a sua resposta é SIM, por favor indique a marca .....

14 ) Você toma óleo de fígado de bacalhau?

SIM ( ) NÃO ( ) Desconheço ( ) Sem Informação ( )

14 a) Se a sua resposta é SIM, por favor indique a quantidade diária.....

15) Em média, quantos copos (250 ml) ingere por dia das seguintes bebidas:

15 a) Leite

0	1	2	3	4 ou mais	Desconheço	Sem Informação
---	---	---	---	-----------	------------	----------------

15 b) Suco de frutas ou bebida fortificada com cálcio

0	1	2	3	4 ou mais	Desconheço	Sem Informação
---	---	---	---	-----------	------------	----------------

15 c) Suco de frutas ou bebida fortificada com cálcio + vitamina D

0	1	2	3	4 ou mais	Desconheço	Sem Informação
---	---	---	---	-----------	------------	----------------

15 d) Suplemento nutricional líquido (Ensure, Prosure, Glucerna ou similares)

0	1	2	3	4 ou mais	Desconheço	Sem Informação
---	---	---	---	-----------	------------	----------------

16) Em média, você quantas vezes por mês come os seguintes alimentos:

		Não	1 x mês	2 x mês	3 x mês	Mais de 4 x mês (indique o número de vezes)	Desconheço
16 a	Peixe cozido ou frito						
16 b	Moluscos (ostras, mexilhões, vieiras, mariscos, vôngoles, polvos e lulas)						
16 c	Crustáceos (lagostas, lagostins, siris, caranguejos e camarões)						
16 d	Salmão natural						
16 e	Salmão cultivado						
16 f	Atum						
16 g	Sardinhas						

17) No café da manhã, você come cereais?

SIM ( ) NÃO ( ) Desconheço ( ) Sem Informação ( )

17 a) Se a sua resposta é SIM, por favor indique quantas tigelas por semana.....

17 b) Por favor, indique a marca.....

17 c) Quantas xícaras de cereais em cada tigela.....

18) Quantas porções de produtos lácteos (1 porção = um copo de leite ou iogurte ou uma fatia de queijo) você come durante um dia (indique nas seguintes opções)

0	1	2	3	4	5	Acima de 5
---	---	---	---	---	---	------------

19) Em média, quantas horas por semana você se mantém ao ar livre? .....

20) Você usa protetor solar quando está no ar livre?

Sempre	Geralmente	Raramente	Nunca
--------	------------	-----------	-------

20 a) Se a sua resposta é SIM, por favor indique a marca que usa.....

20 b) Se a sua resposta é SIM, por favor indique qual fator de proteção usa.....

Muito Obrigado!

**APÊNDICE 3**  
**ALBUM ILUSTRATIVO**

# Álbum Ilustrativo

Alguns alimentos  
fortificados com vitamina D

## LEITE DESNATADO



FOTO 01



FOTO 02



FOTO 03



FOTO 04



FOTO 05



FOTO 06

## LEITE INTEGRAL



FOTO 11



FOTO 12



FOTO 13



FOTO 14



FOTO 15



FOTO 16

## LEITE SEMI DESNATADO



FOTO 21



FOTO 22



FOTO 23



FOTO 24



FOTO 25



FOTO 26



## ACHOCOLATADO



FOTO 31



FOTO 32 \*



FOTO 33



FOTO 34



FOTO 35

## BEBIDA LÁCTEA



FOTO41



FOTO42



FOTO44



FOTO45



FOTO46

## IOGURTES e PETIT SUISSÉ



FOTO 51



FOTO 52



FOTO 53



FOTO 54



FOTO 55



FOTO 56



FOTO 57

## SUCOS



FOTO 61



FOTO 62



FOTO 63



FOTO 64

## ESPESSANTES



FOTO 71



FOTO 72 \*



FOTO 73



FOTO 74



FOTO 75



FOTO 76 \*



FOTO 77



FOTO 78

## MARGARINA



FOTO 81 \*



FOTO 82 \*



FOTO 83 \*



FOTO 84 \*

