

RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A RESISTÊNCIA INSULÍNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM VITAMIN D LEVELS AND INSULIN RESISTANCE: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Esther Adriane Duarte de Oliveira¹

Nadilene Carvalho Santos²

Isadora Brandão Mangieri³

Luíza Fernanda Mota Santana⁴

Pablo Guilherme Oliveira Gomes⁵

Tássia Virgínia de Carvalho Oliveira⁶

RESUMO: A vitamina D tem sido investigada por sua possível relação com o metabolismo glicídico e a resistência insulínica. Este estudo teve como objetivo analisar a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a resistência insulínica em adultos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, entre maio e junho de 2026. Foram identificados 1.948 registros e, após a aplicação dos critérios de seleção, 18 estudos compuseram a amostra final. Os resultados demonstraram predominância de associações entre menores concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e maior resistência insulínica, frequentemente avaliada pelo índice HOMA-IR. Entretanto, os estudos de intervenção apresentaram resultados heterogêneos, com efeitos variáveis da suplementação de vitamina D sobre os marcadores metabólicos. Conclui-se que menores níveis séricos de vitamina D estão frequentemente associados à maior resistência insulínica em adultos, embora as evidências disponíveis não permitam estabelecer uma relação causal direta. São necessários estudos longitudinais e ensaios clínicos mais robustos para esclarecer essa relação.

1

Palavras-chave: Vitamina D. Deficiência de vitamina D. Resistência à insulina.

ABSTRACT: Vitamin D has been investigated for its potential relationship with glucose metabolism and insulin resistance. This study aimed to analyze the association between serum vitamin D levels and insulin resistance in adults. An integrative literature review was conducted using the PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS databases between May and June 2026. A total of 1,948 records were identified, and 18 studies were included in the final sample after applying the selection criteria. The findings predominantly indicated associations between lower serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and greater insulin resistance, frequently assessed using the HOMA-IR index. However, intervention studies reported heterogeneous results, with variable effects of vitamin D supplementation on metabolic markers. It is concluded that lower serum vitamin D levels are frequently associated with greater insulin resistance in adults, although the available evidence does not establish a direct causal relationship. Longitudinal studies and more robust clinical trials are needed to clarify this association.

Keywords: Vitamin D. Vitamin D deficiency. Insulin resistance.

¹ Graduanda em Medicina - Universidade Tiradentes/ Aracaju-SE.

² Mestranda do mestrado profissional em gestão e inovação tecnológica em saúde - UFS/SE.

³ Graduanda em Medicina - Universidade Tiradentes/ Aracaju-SE.

⁴ Graduanda em Medicina - Universidade Tiradentes/ Aracaju-SE.

⁵ Graduando em Medicina - Universidade Tiradentes/ Aracaju-SE.

⁶ Orientadora. Professora Titular do curso de Medicina da Universidade Tiradentes - UNIT/SE. Doutora. Fisioterapeuta do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe - UFS/SE.

RESUMEN: La vitamina D ha sido investigada por su posible relación con el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina. Este estudio tuvo como objetivo analizar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y la resistencia a la insulina en adultos. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, realizada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y LILACS, entre mayo y junio de 2026. Se identificaron 1.948 registros y, tras la aplicación de los criterios de selección, 18 estudios conformaron la muestra final. Los resultados demostraron un predominio de asociaciones entre concentraciones séricas más bajas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y una mayor resistencia a la insulina, evaluada frecuentemente mediante el índice HOMA-IR. Sin embargo, los estudios de intervención presentaron resultados heterogéneos, con efectos variables de la suplementación con vitamina D sobre los marcadores metabólicos. Se concluye que los niveles séricos más bajos de vitamina D se asocian frecuentemente con una mayor resistencia a la insulina en adultos, aunque las evidencias disponibles no permiten establecer una relación causal directa. Se necesitan estudios longitudinales y ensayos clínicos más sólidos para esclarecer esta relación.

Palabras clave: Vitamina D. Deficiencia de vitamina D. Resistencia a la insulina.

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D, tradicionalmente relacionada à homeostase do cálcio, à mineralização óssea e à manutenção da saúde esquelética, tem sido investigada por seus possíveis efeitos extraesqueléticos, especialmente sobre o metabolismo glicídico. A identificação do receptor de vitamina D (VDR, do inglês *vitamin D receptor*) em diferentes tecidos, incluindo células das ilhotas pancreáticas, músculo esquelético, fígado, tecido adiposo e células do sistema imune, ampliou o interesse por sua possível participação na secreção e na ação da insulina, na resposta inflamatória e na manutenção da homeostase da glicose (YANG, 2024). Nesse contexto, estudos têm apontado associação entre menores concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e alterações metabólicas, como resistência insulínica, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2021).

A relevância dessa relação está associada à frequência dos distúrbios metabólicos e da hipovitaminose D em diferentes populações. No Brasil, a prevalência de hipovitaminose D entre idosos foi estimada em 68,9%, alcançando 79,6% na Região Sul (SANTOS, 2019). Essas estimativas variam conforme idade, localização geográfica, exposição solar, pigmentação da pele, composição corporal, hábitos de vida e critérios utilizados para definir deficiência (MITHAL et al., 2009). Paralelamente, a resistência insulínica constitui um importante problema de saúde pública por sua relação com obesidade, síndrome metabólica e Diabetes Mellitus tipo 2. Uma revisão sistemática e metanálise de 87 estudos, envolvendo 235.148 adultos, estimou prevalência global agrupada de resistência insulínica de 26,53% (IC 95%: 24,10%–29,03%) (BALLENA-CAICEDO et al., 2025), embora a heterogeneidade entre os estudos limite a generalização dessa estimativa.

A possível relação entre vitamina D e resistência insulínica apresenta mecanismo biológico plausível. A relação envolve os possíveis efeitos da forma biologicamente ativa da vitamina D, a 1,25-di-hidroxivitamina D, sobre a função das células beta pancreáticas, a homeostase do cálcio intracelular e os processos relacionados à síntese e à secreção de insulina. (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2021). Esses mecanismos sugerem uma possível participação da vitamina D na manutenção da homeostase glicêmica; entretanto, a relevância desses efeitos para a sensibilidade à insulina em seres humanos deve ser interpretada à luz das evidências clínicas disponíveis.

Outro mecanismo potencialmente envolvido é a inflamação metabólica associada à adiposidade. Na obesidade, alterações funcionais do tecido adiposo e a produção de mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), podem comprometer a sinalização da insulina e favorecer a resistência insulínica (GOMES; ACCARDO, 2019). Simultaneamente, a adiposidade pode estar associada a menores concentrações circulantes de vitamina D, dificultando distinguir se a hipovitaminose D participa diretamente da disfunção metabólica ou se reflete, ao menos parcialmente, características como composição corporal, atividade física e hábitos alimentares. Esses aspectos são discutidos na literatura sobre os mecanismos que relacionam deficiência de vitamina D, adiposidade e resistência insulínica (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2021; PRAMONO; JOCKEN; BLAAK, 2019). Essa interação evidencia a importância de considerar fatores de confusão na interpretação dos estudos sobre o tema.

Apesar da plausibilidade biológica, os resultados clínicos sobre a relação entre vitamina D e resistência insulínica permanecem heterogêneos. Estudos observacionais frequentemente identificam associação entre menores concentrações séricas de 25(OH)D e maior resistência insulínica, enquanto os ensaios clínicos que investigam a suplementação de vitamina D não demonstram benefícios uniformes sobre a sensibilidade à insulina ou o índice HOMA-IR (CONTRERAS-BOLÍVAR et al., 2021). Essa divergência pode estar relacionada às características das populações estudadas, às concentrações basais de vitamina D, à adiposidade, às condições metabólicas, às doses e à duração das intervenções, além dos métodos utilizados para avaliar os desfechos.

Dessa forma, permanece relevante compreender a consistência da associação entre vitamina D e resistência insulínica em diferentes populações, a influência de possíveis fatores modificadores e os limites das evidências disponíveis para estabelecer uma relação causal. A

análise integrada de estudos observacionais e de intervenção pode contribuir para identificar convergências, divergências e aspectos metodológicos que ajudem a explicar os resultados encontrados. Essa síntese permite avaliar criticamente o papel do estado da vitamina D no contexto da resistência insulínica, sem pressupor que a suplementação seja, isoladamente, uma estratégia eficaz para seu tratamento.

Diante desse cenário, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar criticamente as evidências disponíveis na literatura nacional e internacional sobre a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a resistência insulínica em adultos, considerando os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos, a heterogeneidade dos resultados e suas implicações clínicas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite reunir e analisar evidências provenientes de diferentes delineamentos de pesquisa. A condução da revisão seguiu as etapas propostas por Whittemore e Knafl (2005): formulação da questão norteadora; definição dos critérios de elegibilidade; busca e seleção dos estudos; extração e avaliação crítica dos dados; análise e interpretação dos resultados; e apresentação da síntese integrativa.

4

A questão de pesquisa foi estruturada por meio de uma adaptação da estratégia PICO, considerando como população (P) indivíduos adultos, como exposição (I) os níveis séricos de vitamina D, sem definição de comparador específico (C), e como desfecho (O) a resistência insulínica, avaliada predominantemente pelo índice Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). A questão norteadora foi: “Quais são as evidências sobre a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a resistência insulínica em adultos?”

A busca bibliográfica foi realizada entre maio e junho de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados descritores controlados e termos livres, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. A estratégia principal foi: ("Vitamin D" OR "Vitamin D Deficiency" OR "25-Hydroxyvitamin D") AND ("Insulin Resistance" OR "HOMA-IR") AND ("Adults"). A expressão foi adaptada às características de cada base de dados.

Foram incluídos artigos científicos originais publicados entre maio de 2018 e junho de 2026, disponíveis em texto completo e acesso livre, em inglês, realizados com adultos de 18 anos

ou mais e que investigassem diretamente a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a resistência insulínica. Foram excluídos relatos de caso e de experiência, teses, dissertações, monografias, estudos exclusivamente em animais e publicações que não atendessem aos critérios de população, exposição, desfecho, período ou disponibilidade do texto completo. Os registros duplicados foram contabilizados uma única vez.

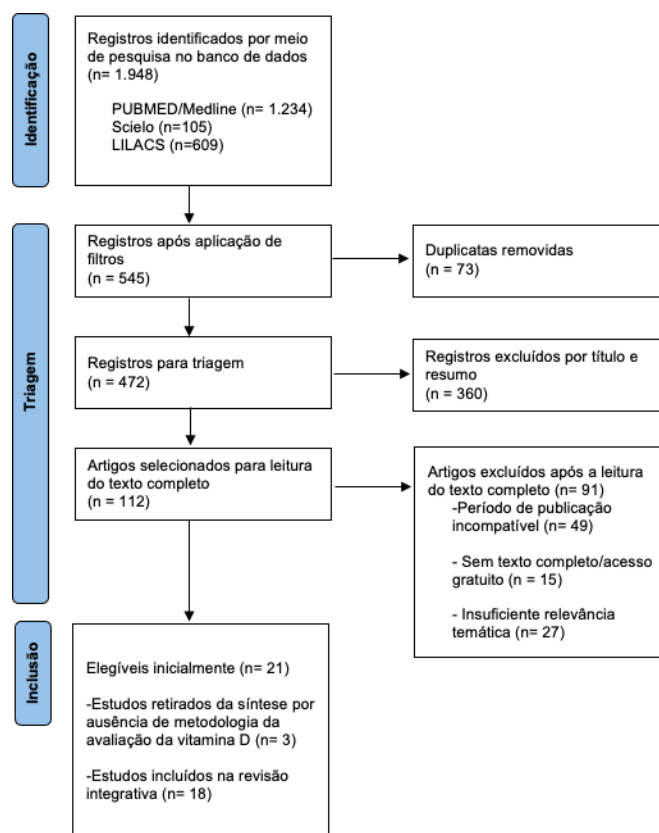
Para delimitar a amostra da revisão integrativa, foram considerados exclusivamente estudos originais que atenderam aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Revisões sistemáticas, metanálises e outros estudos de síntese da literatura não foram incluídos na amostra final nem contabilizados entre os estudos analisados no Quadro 1. Essas publicações foram utilizadas como fontes complementares de fundamentação teórica e contextualização do tema, especialmente na introdução e na discussão, para apoiar a interpretação e a comparação dos achados dos estudos originais.

A seleção ocorreu por meio da identificação dos registros, remoção das duplicatas, triagem de títulos e resumos e avaliação dos textos completos. O processo foi apresentado em fluxograma elaborado conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), destinada a aprimorar a transparência do relato das revisões de literatura (PAGE et al., 2021) e utilizado como relato da seleção, e não como método de condução da revisão.

5

Inicialmente, foram identificados 1.948 registros: 1.234 na PubMed/MEDLINE, 105 na SciELO e 609 na LILACS. Após a aplicação dos filtros de período e população/idade, permaneceram 545 registros. Com a remoção de 73 duplicatas, foram obtidos 472 registros para triagem. Após a leitura dos títulos e resumos, 360 estudos foram excluídos, restando 112 artigos para avaliação em texto completo. Nessa etapa, 91 artigos foram excluídos: 49 por incompatibilidade com o período estabelecido, 15 por indisponibilidade de texto completo em acesso livre e 27 por falta de pertinência temática ou por não investigarem diretamente a associação de interesse. Dos 21 artigos inicialmente selecionados, três foram posteriormente excluídos por não descreverem o método de avaliação da vitamina D. Assim, 18 estudos compuseram a síntese final (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Fluxograma Prisma de identificação, seleção e inclusão das publicações na amostra da revisão integrativa. Aracaju, SE. Brasil, 2026.



Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

Para a extração dos dados, utilizou-se um instrumento padronizado que contemplou título, país, delineamento metodológico, características e tamanho da amostra, métodos de avaliação da vitamina D e da resistência insulínica e principais resultados. Os estudos foram organizados em três domínios: características das populações; métodos de mensuração das variáveis; e achados relativos à associação investigada.

O nível de evidência e o grau de recomendação foram classificados pela autora após a leitura integral dos estudos, com base no sistema do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), considerando o delineamento metodológico e os critérios da classificação adotada na pesquisa. Os dados foram analisados de forma descritiva, comparativa e interpretativa, buscando identificar convergências, divergências e possíveis fatores associados à heterogeneidade dos resultados, incluindo características clínicas das populações, métodos de mensuração, pontos de corte de vitamina D e, quando aplicável, características das intervenções. A síntese permitiu identificar padrões nos achados, lacunas na literatura e questões relevantes para pesquisas futuras.

Por se tratar de uma revisão da literatura, sem envolvimento direto de participantes ou coleta de dados individuais, a pesquisa não foi submetida à apreciação de Comitê de Ética em Pesquisa. Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados à realização e à publicação do estudo.

3 RESULTADOS

Os estudos incluídos nesta revisão integrativa foram publicados entre 2018 e 2026, conforme a disponibilidade após a aplicação dos critérios de elegibilidade restaram 18 artigos na síntese final, conduzidos em diferentes países, com predominância de pesquisas realizadas nos Estados Unidos, China e Brasil, evidenciando ampla diversidade geográfica e populacional. Observou-se predominância de estudos observacionais, especialmente do tipo transversal, além de ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções com suplementação de vitamina D. Ressalta-se que revisões sistemáticas, metanálises e outras publicações de síntese da literatura não integraram a amostra final, tendo sido utilizadas exclusivamente para fundamentar teoricamente o tema e contextualizar os achados apresentados na introdução e na discussão. As características dos estudos podem ser observadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Panorama das características dos estudos selecionados para identificação de evidências sobre a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a resistência insulínica em adultos. Aracaju SE, Brasil, 2026

Estudo (autor/ano)	Local/Ano População e delineamento	Métodos (vitamina D / RI)	Principal achado
Lu et al., 2021	EUA/2021 15.195 adultos Coorte retrospectiva /2B	Radioimunoensaio e LC-MS/MS / HOMA-IR	Níveis elevados de vitamina D associam-se a menor resistência insulínica e mortalidade.
Atia et al., 2023	Arabia Saudita/2023 249 adultos Transversal/2C	Imunoensaio quimioluminescente/ HOMA-IR	Em sauditas, deficiência de vitamina D associa-se à hiperglicemia e resistência insulínica, sobretudo em obesos pré-diabéticos.
Jiang et al., 2025	China/2025 911 adultos Observacional retrospectivo/2C	Eletro-quimioluminescência/ HOMA-IR	Em diabéticos tipo 2, vitamina D apresenta fraca correlação com HOMA-IR, sem influência independente.
Zhou et al., 2022	EUA/2022 6.026 adultos Transversal/2C	Cromatografia líquida/HOMA-IR	A vitamina D associa-se inversamente à resistência insulínica, sobretudo em mulheres jovens.
Yang et al., 2024	China/2024 375 adultos Caso-controle/3B	Cromatografia líquida de ultra alta eficiência/ HOMA-IR	A vitamina D reduzida associa-se à resistência insulínica em diabéticos chineses.

Estudo (autor/ano)	Local/Ano População e delineamento	Métodos (vitamina D / RI)	Principal achado
Sun et al., 2023	China/2023 61 adultos Ensaio clínico randomizado/iB	Eletro quimioluminescência/ HOMA-IR	Suplementação e exercício reduziram glicemia, mas não HOMA-IR.
Rasouli et al., 2022	EUA/2022 1.774 adultos Ensaio clínico randomizado (análise secundária) /iB	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem/ HOMA ₂	Vitamina D não melhorou sensibilidade, mas beneficiou células beta na deficiência grave.
Schleu et al., 2021	Brasil/2021 103 mulheres adultas Transversal/2C	Ensaio imunoenzimático (ELISA)/ HOMA-IR	Vitamina D reduzida associa-se à resistência insulínica em brasileiras obesas.
Pott-Junior et al., 2020	Brasil/2020 265 adultos Transversal/2C	Imunoensaio quimioluminescente/ HOMA-IR	Deficiência de vitamina D associa-se inversamente ao HOMA-IR, sobretudo sem síndrome metabólica.
Ganji et al., 2020	EUA/2020 13.642 adultos Transversal/2C	Radioimunoensaio/ HOMA-IR	A vitamina D elevada associa-se à menor resistência insulínica.
Tucker A. 2022	EUA/2022 6.294 adultos Transversal/2C	Cromatografia líquida + espectrometria/ HOMA-IR	Vitamina D sérica prediz inversamente a resistência insulínica.
Chen et al., 2021	Alemanha/2021 1.887 adultos Transversal/2C	Imunoensaio quimioluminescente de micropartículas/ HOMA-IR	Vitamina D reduz resistência insulínica apenas em mulheres deficientes.
Wang et al., 2018	China/2018 264 adultos Observacional/ 2C	Radioimunoensaio/ HOMA-IR, Matsuda ISI	Associação inversa à resistência insulínica exclusivamente masculina.
Mazidi et al., 2023	EUA/2023 16.621 adultos Transversal/2C	Cromatografia líquida + espectrometria/ HOMA-IR	Maior vitamina D associa-se inversamente à resistência insulínica, parcialmente mediada pela adiposidade.
Ahluwalia et al., 2022	EUA/2022 8.639 adultos Transversal/2C	Cromatografia líquida + espectrometria/ HOMA-IR	Baixa vitamina D associa-se à hiperglicemia e síndrome metabólica multiétnica.
Holt et al., 2022	Dinamarca/2021 307 adultos Ensaio clínico randomizado/iB	Cromatografia líquida + espectrometria/ HOMA-IR	Suplementação reduziu insulina e HOMA-IR em homens inférteis.
Safarpour et al., 2020	Ira/2020 90 adultos Ensaio clínico randomizado/iB	Ensaio imunoenzimático (ELISA)/ HOMA-IR; QUICKI	Suplementação melhorou HbA _{1c} , SIRT ₁ e irisina, sem alterar HOMA-IR.
Colombo et al., 2026	Itália/2026 130 adultos Transversal/2C	Imunoensaio quimioluminescente/HOMA-IR;TyG	Vitamina D não se associou diretamente à resistência insulínica.

Quanto às características das populações analisadas, os estudos incluíram indivíduos adultos com diferentes perfis clínicos e metabólicos, abrangendo participantes saudáveis, pessoas com obesidade, pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica. As pesquisas foram realizadas em diferentes países, incluindo Estados Unidos, China, Brasil,

Alemanha, Austrália, Irã, Arábia Saudita, Dinamarca e Itália, demonstrando a diversidade das populações investigadas.

Em relação aos métodos empregados, a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] foi o principal marcador utilizado para avaliar o estado da vitamina D. Alguns estudos também analisaram especificamente metabólitos como 25(OH)D₃ e epi-25(OH)D₃. Para avaliação da resistência insulínica, o índice HOMA-IR foi a medida mais frequentemente utilizada, sendo complementado, em diferentes estudos, por parâmetros como glicemia e insulina de jejum, hemoglobina glicada, perfil lipídico, secreção de insulina e biomarcadores inflamatórios.

Quanto aos principais achados, a maioria dos estudos observacionais identificou uma associação inversa entre as concentrações séricas de vitamina D e a resistência insulínica. De modo geral, menores níveis de 25(OH)D estiveram relacionados a maiores valores de HOMA-IR, alterações na homeostase da glicose e maior frequência de características associadas à síndrome metabólica. Essa relação foi observada em diferentes grupos populacionais, incluindo indivíduos com obesidade, diabetes mellitus tipo 2, pré-diabetes e adultos sem diabetes.

A adiposidade mostrou-se um importante fator relacionado a essa associação. Estudos que avaliaram adultos norte-americanos identificaram relação entre vitamina D, adiposidade, inflamação e parâmetros da homeostase da glicose e da insulina, sugerindo que a composição corporal pode influenciar a relação observada entre o estado da vitamina D e a resistência insulínica. Resultados semelhantes foram identificados em populações com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, nas quais menores concentrações de vitamina D estiveram associadas a alterações metabólicas mais acentuadas.

Alguns estudos também identificaram associação entre o estado da vitamina D e outros componentes do risco cardiometabólico. Menores concentrações séricas foram relacionadas à presença de síndrome metabólica, alterações do perfil lipídico, pior controle glicêmico e maior presença de marcadores inflamatórios.

Apesar da predominância de associações inversas, alguns estudos não identificaram relação estatisticamente significativa entre vitamina D e resistência insulínica. Em estudo transversal realizado na Itália por exemplo, não foi observada associação entre 25(OH)D e resistência insulínica. Esses resultados indicam que a relação entre as variáveis pode ser influenciada por características da população, presença de comorbidades, adiposidade e diferenças nos métodos empregados.

Diferenças relacionadas ao sexo também foram observadas em alguns estudos, embora não constituam um padrão uniforme entre as pesquisas. Enquanto determinados trabalhos identificaram associação entre vitamina D e resistência insulínica apenas em mulheres, outros observaram essa relação exclusivamente em homens. Esses achados sugerem que o sexo pode atuar como um possível fator modificador, mas os dados disponíveis não permitem estabelecer uma tendência consistente.

Nos estudos de intervenção, os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a resistência insulínica apresentaram maior heterogeneidade. Alguns ensaios clínicos demonstraram melhora de parâmetros específicos, como insulina de jejum, perfil lipídico e determinados marcadores metabólicos, enquanto outros não identificaram alterações significativas na sensibilidade à insulina ou na secreção pancreática. Os resultados variaram de acordo com as características dos participantes, incluindo presença de pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, obesidade e infertilidade masculina, além das características dos protocolos de suplementação.

De forma geral, os estudos incluídos demonstraram predominância de uma associação entre menores níveis séricos de vitamina D e maior resistência insulínica, especialmente em populações com alterações metabólicas. Entretanto, a presença de resultados divergentes e a heterogeneidade dos delineamentos, populações, métodos de avaliação e fatores de ajuste indicam que essa relação ainda não está completamente estabelecida. Os achados dos estudos observacionais sugerem uma associação consistente, enquanto os resultados dos ensaios de suplementação não permitem concluir que a correção da hipovitaminose D, isoladamente, seja capaz de melhorar a resistência insulínica.

4 DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa identificou predominância de estudos que relacionam menores concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] a maior resistência insulínica em adultos. Essa tendência foi observada em diferentes contextos metabólicos. Entretanto, a presença de resultados divergentes, sobretudo entre estudos observacionais e ensaios clínicos, indica que essa relação não deve ser interpretada de forma isolada ou necessariamente como uma relação causal.

Uma possível explicação para a associação observada está na estreita relação entre vitamina D, adiposidade e metabolismo glicídico. A obesidade esteve presente em diferentes

populações nas quais a relação entre hipovitaminose D e resistência insulínica foi mais evidente. O excesso de tecido adiposo pode estar relacionado à redução das concentrações circulantes de vitamina D e, simultaneamente, constitui importante fator associado à resistência insulínica. Dessa forma, parte da associação observada entre 25(OH)D e HOMA-IR pode refletir a interação entre essas variáveis, especialmente quando o controle da adiposidade nos modelos estatísticos é insuficiente. Os achados do estudo norte-americano que avaliou a relação entre vitamina D, inflamação e homeostase da glicose/insulina reforçam a participação de fatores relacionados à adiposidade nessa associação (MAZIDI; SIERVO, 2023).

Esse aspecto é particularmente importante para a interpretação dos estudos observacionais. A redução das concentrações séricas de vitamina D pode coexistir com obesidade, menor atividade física, hábitos alimentares e menor exposição solar, fatores que podem se relacionar tanto ao estado nutricional de vitamina D quanto ao perfil metabólico. A influência da adiposidade merece atenção especial, pois o excesso de tecido adiposo está associado à resistência insulínica e pode contribuir para a relação observada entre menores concentrações de 25(OH)D e alterações no metabolismo da glicose (MAZIDI; SIERVO, 2023; PRAMONO; JOCKEN; BLAAK, 2019). Além disso, estudos observacionais que investigaram a relação entre vitamina D e alterações metabólicas consideraram variáveis relacionadas ao estilo de vida e ao índice de massa corporal em suas análises (AHLUWALIA et al., 2022), enquanto Tucker (2022) examinou a relação entre os níveis séricos, dietéticos e suplementares de vitamina D e a resistência insulínica. Dessa forma, a associação observada pode sofrer influência de fatores concomitantes, dificultando a determinação de uma relação causal independente entre hipovitaminose D e resistência insulínica.

A fundamentação biológica da relação, entretanto, sustenta a necessidade de considerar a vitamina D na investigação desse fenômeno. A vitamina D apresenta receptores em tecidos envolvidos no metabolismo da glicose e pode participar da função das células β pancreáticas, da sinalização da insulina e da modulação de processos inflamatórios. A resistência insulínica, por sua vez, está relacionada a alterações na sinalização intracelular da insulina e à inflamação metabólica, especialmente em indivíduos com excesso de adiposidade. Dessa maneira, existe uma base fisiopatológica que permite compreender como alterações no estado de vitamina D poderiam estar relacionadas à homeostase glicêmica. Contudo, plausibilidade biológica não é suficiente para estabelecer causalidade e deve ser interpretada em conjunto com as evidências clínicas.

Outro aspecto relevante é a possibilidade de que a associação seja mais evidente em indivíduos com deficiência acentuada de vitamina D. Essa hipótese é particularmente sustentada pelo ensaio clínico em indivíduos com pré-diabetes, no qual a suplementação não modificou significativamente a função das células β na população geral, mas apresentou benefício entre aqueles com concentrações basais inferiores a 12 ng/mL (RASOULI et al., 2022). Esse resultado pode ajudar a explicar parte da inconsistência observada entre os estudos de intervenção: indivíduos com níveis adequados ou apenas discretamente reduzidos de vitamina D podem apresentar menor potencial de resposta à suplementação do que aqueles com deficiência mais importante.

Os ensaios clínicos incluídos nesta revisão reforçam a heterogeneidade dos efeitos da suplementação de vitamina D sobre os parâmetros relacionados à resistência insulínica. Em homens inférteis, Holt et al. (2022) observaram redução da insulina de jejum e do HOMA-IR após a suplementação. Por sua vez, Safarpour et al. (2020), em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e excesso de peso, identificaram alterações favoráveis na HbA_{1c}, na SIRT₁ e na irisina, sem mudança significativa do HOMA-IR. De modo semelhante, Sun et al. (2023) observaram redução da glicemia após uma intervenção que associou suplementação de vitamina D e exercício físico, mas não identificaram alteração significativa do HOMA-IR. Em conjunto, esses resultados sugerem que as respostas metabólicas podem variar conforme o desfecho avaliado, as características da população e as condições da intervenção.

12

A ausência de respostas uniformes à suplementação indica que a vitamina D, isoladamente, não pode ser considerada um determinante suficiente da resistência insulínica. Embora metanálises tenham identificado efeitos favoráveis sobre determinados marcadores metabólicos, os resultados variam conforme as características da população, o estado basal de vitamina D, o índice de massa corporal, a dose e a duração da intervenção (CHEN; LIU; HU, 2024). Essa variabilidade também é compatível com os resultados de Rasouli et al. (2022), que não observaram melhora significativa da função das células beta na população geral com pré-diabetes, embora tenham identificado benefício entre participantes com concentrações basais muito baixas de vitamina D. Assim, a relação entre vitamina D e resistência insulínica deve ser interpretada considerando a complexidade dos fatores metabólicos envolvidos, sem atribuir à suplementação, isoladamente, um efeito uniforme.

Essa heterogeneidade também é observada nas sínteses de evidências mais recentes. Lei et al. (2023), ao reunirem estudos observacionais e ensaios clínicos em indivíduos com diabetes

mellitus tipo 2, identificaram relação inversa entre os níveis de vitamina D e a resistência insulínica, além de redução do HOMA-IR entre participantes submetidos à suplementação. De forma semelhante, Chen, Liu e Hu (2024), em metanálise de 39 ensaios clínicos randomizados, observaram redução do HOMA-IR, da insulina de jejum, da glicemia e da HbA_{1c} com a suplementação de vitamina D. Esses resultados são compatíveis com a tendência observada nos estudos primários desta revisão, embora os efeitos tenham variado conforme dose, duração da intervenção, concentração basal de 25(OH)D e características metabólicas dos participantes.

Entretanto, outras sínteses recentes apresentam resultados mais cautelosos. Oliveira et al. (2024), em revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos envolvendo indivíduos com obesidade ou diabetes, não encontraram efeito global da suplementação sobre glicemia de jejum, insulinemia, HbA_{1c} ou HOMA-IR. Os autores destacaram, ainda, a possibilidade de que a relação entre baixos níveis de vitamina D e alterações metabólicas não seja necessariamente causal, considerando a influência de fatores como obesidade e outras características clínicas. Por sua vez, Probosari et al. (2025) encontraram reduções modestas em alguns marcadores metabólicos, incluindo HOMA-IR em determinados períodos de acompanhamento, mas ressaltaram a heterogeneidade dos estudos e a necessidade de ensaios clínicos mais prolongados.

Diante desses achados, permanece uma questão central: a deficiência de vitamina D causa resistência insulínica ou indivíduos metabolicamente doentes apresentam menores níveis de vitamina D? Os dados disponíveis não permitem estabelecer se a deficiência de vitamina D antecede e contribui para a resistência insulínica ou se a redução da vitamina D ocorre, ao menos em parte, em consequência de condições metabólicas associadas. A obesidade, por exemplo, pode contribuir simultaneamente para a redução das concentrações circulantes de vitamina D e para o desenvolvimento da resistência insulínica, enquanto inflamação, sedentarismo, alimentação e alterações metabólicas também podem interferir nessa relação. Assim, a baixa concentração de 25(OH)D pode representar, em parte, um marcador de pior condição metabólica, e não necessariamente um fator causal isolado. Por outro lado, a existência de plausibilidade biológica e os benefícios observados em alguns subgrupos com deficiência acentuada não permitem excluir completamente uma participação da vitamina D na fisiopatologia da resistência insulínica. Dessa forma, os resultados atuais favorecem uma interpretação multifatorial, na qual a vitamina D pode integrar uma rede de fatores metabólicos inter-relacionados, sem que seja possível afirmar que sua deficiência, isoladamente, determine o desenvolvimento da resistência insulínica.

As diferenças entre os sexos representam outro possível fator modificador, embora as evidências disponíveis nesta revisão ainda sejam insuficientes para estabelecer uma conclusão definitiva. Os estudos incluídos apresentaram resultados direcionados a homens e mulheres, com associação significativa entre vitamina D e resistência insulínica em mulheres em uma população alemã e em homens com diabetes tipo 2 em uma população chinesa (CHEN et al., 2021; WANG et al., 2018). A divergência entre esses achados demonstra que o sexo pode modificar a relação estudada, mas também evidencia a influência de características específicas das populações analisadas. Portanto, essa variável deve ser considerada em pesquisas futuras, sem que os resultados atuais permitam estabelecer um padrão universal.

A heterogeneidade observada também pode estar relacionada às diferentes formas de avaliação do estado de vitamina D e da resistência insulínica. A maioria dos estudos utilizou a 25(OH)D como marcador da vitamina D, porém foram empregados diferentes pontos de corte para deficiência e insuficiência. Para a resistência insulínica, o HOMA-IR foi amplamente utilizado, embora alguns estudos tenham incorporado insulina de jejum, secreção de insulina, glicemia, HbA_{1c} e outros marcadores cardiometabólicos. Essas diferenças metodológicas dificultam a comparação direta dos resultados e podem contribuir para a variação na magnitude das associações encontradas.

14

Nesse contexto, os achados desta revisão parecem sustentar uma relação mais consistente entre estado inadequado de vitamina D e perfil metabólico desfavorável do que entre suplementação de vitamina D e reversão da resistência insulínica. Essa distinção é importante. Os estudos observacionais demonstram repetidamente que indivíduos com menores concentrações de vitamina D apresentam maior frequência de alterações metabólicas, enquanto os ensaios clínicos apresentam resultados menos uniformes quanto ao benefício da intervenção.

Do ponto de vista clínico, os resultados não justificam a utilização da suplementação de vitamina D como tratamento isolado da resistência insulínica. Entretanto, reforçam a importância de reconhecer a deficiência de vitamina D como uma condição que pode coexistir com obesidade, pré-diabetes e diabetes tipo 2. A abordagem desses pacientes deve permanecer fundamentada em medidas com benefício metabólico estabelecido, especialmente controle do peso corporal, alimentação adequada, atividade física e tratamento dos fatores de risco associados. A correção da deficiência de vitamina D, quando indicada clinicamente, deve integrar essa abordagem, sem substituir as estratégias de controle metabólico.

Por fim, a interpretação dos resultados deve considerar a predominância de estudos transversais e observacionais entre os trabalhos incluídos, que limita a definição da temporalidade e da causalidade. A diversidade das populações, dos pontos de corte para 25(OH)D, dos métodos utilizados para avaliar a vitamina D e a resistência insulínica e das estratégias de ajuste para fatores de confusão também reduz a comparabilidade entre os estudos. Nesse sentido, são necessários ensaios clínicos de maior duração e estudos longitudinais que estratifiquem os participantes de acordo com níveis basais de vitamina D, adiposidade e perfil metabólico. Essa abordagem poderá esclarecer se determinados subgrupos apresentam maior probabilidade de obter benefício metabólico com a correção da deficiência de vitamina D.

4.1 Limitações do estudo

A predominância de estudos transversais (ZHOU; HUANG, 2022; TUCKER, 2022) limita a inferência de causalidade, enquanto a heterogeneidade das populações, dos métodos de avaliação e das variáveis de ajuste reduz a comparabilidade dos achados (MAZIDI; SIERVO, 2023; ATIA et al., 2023). Adicionalmente, a restrição ao idioma inglês e a exclusão de artigos sem acesso gratuito podem ter limitado a abrangência da literatura identificada.

4.2 Implicações para a prática

A avaliação dos níveis séricos de vitamina D pode estar associada no auxílio da estratificação do risco metabólico, especialmente em indivíduos com obesidade, pré-diabetes e diabetes tipo 2 (GANJI et al., 2020). No entanto, a suplementação deve ser individualizada, considerando a variabilidade de resposta observada nos estudos de intervenção (RASOULI et al., 2022).

5 CONCLUSÃO

Com base nos estudos observacionais, nota-se uma associação predominante entre a vitamina D e a resistência insulínica, apesar das evidências atuais não permitirem estabelecer causalidade direta. Seu papel parece estar relacionado à modulação de vias metabólicas e inflamatórias, particularmente em contextos de deficiência. Embora a deficiência de vitamina D esteja consistentemente associada a piores parâmetros metabólicos, as evidências atuais não sustentam a suplementação de vitamina D como intervenção isolada para redução da resistência insulínica.

Futuras investigações devem priorizar estudos longitudinais e ensaios clínicos estratificados por níveis basais de vitamina D, com controle rigoroso de adiposidade, inflamação e variabilidade genética. A elucidação desses mecanismos é fundamental para definir seu potencial como alvo terapêutico no manejo da resistência insulínica.

REFERÊNCIAS

AHLUWALIA N, et al. Vitamin D status and prevalence of metabolic syndrome by race and Hispanic origin in US adults: findings from the 2007–2014 NHANES. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2022; 116(5): 1400–1408. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac234>.

ATIA T, et al. Investigating the relationship between vitamin-D deficiency and glycemia status and lipid profile in nondiabetics and prediabetics in Saudi population. *Medicine*, 2023; 102(47): e36322. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036322>.

BALLENA-CAICEDO J, et al. Global prevalence of insulin resistance in the adult population: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 2025; 16: 1646258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1646258>.

CHEN W, et al. Efficacy of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024; 26(12): 5713–5726. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15941>.

CHEN X, et al. Sex-dependent association of vitamin D with insulin resistance in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106(9): e3739–e3747. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab213>.

COLOMBO C, et al. Vitamin D, adiposity, and cardiometabolic risk: insights from a multivariable cross-sectional study. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2026; 20(1): 43–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2025.12.005>.

CONTRERAS-BOLÍVAR V, et al. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice. *Nutrients*, 2021; 13(10): 3491. DOI: <https://doi.org/10.3390/nut13103491>.

GANJI V, et al. Serum vitamin D concentration ≥ 75 nmol/L is related to decreased cardiometabolic and inflammatory biomarkers, metabolic syndrome, and diabetes; and increased cardiorespiratory fitness in US adults. *Nutrients*, 2020; 12(3): 730. DOI: <https://doi.org/10.3390/nut12030730>.

GOMES BF, ACCARDO CM. Immunoinflammatory mediators in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Einstein (São Paulo)*, 2019; 17(1): eRB4596. DOI: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RB4596.

HOLT R, et al. Vitamin D supplementation improves fasting insulin levels and HDL cholesterol in infertile men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022; 107(1): 98–108. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab667>.

JIANG W, et al. Association of circulating 25-hydroxyvitamin D with time in range and insulin secretion in type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 2025; 16: 1573963. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1573963>.

LEI X, et al. Serum and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review. *Scientific Reports*, 2023; 13: 12343. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39469-9>.

LU Q, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and mortality among adults with prediabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106(10): e4039–e4048. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab402>.

MAZIDI M, SIERVO M. The link between serum 25-hydroxyvitamin D, inflammation and glucose/insulin homeostasis is mediated by adiposity factors in American adults. *British Journal of Nutrition*, 2023; 130(3): 423–432. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114521000209>.

MITHAL A, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International*, 2009; 20(11): 1807–1820. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>.

OLIVEIRA INN, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic syndrome parameters in patients with obesity or diabetes in Brazil, Europe, and the United States: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2024; 243: 106582. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2024.106582>.

PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372: n71. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

POTT-JUNIOR H, et al. Vitamin D deficient older adults are more prone to have metabolic syndrome, but not to a greater number of metabolic syndrome parameters. *Nutrients*, 2020; 12(3): 748. DOI: <https://doi.org/10.3390/nut12030748>.

PRAMONO A, et al. Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity-related insulin resistance. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2019; 35(5): e3146. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3146>.

PROBOSARI E, et al. The impact of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin sensitivity, and inflammation in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2025; 17(15): 2489. DOI: <https://doi.org/10.3390/nut17152489>.

RASOULI N, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion in prediabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022; 107(1): 230–240. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab649>.

SAFARPOUR P, et al. Vitamin D supplementation improves SIRT1, irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Family Practice*, 2020; 21: 26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12875-020-1096-3>.

SANTOS JV. Prevalência de hipovitaminose D em idosos brasileiros, distribuição por macrorregiões e fatores associados: uma revisão sistemática com metanálise. 2019. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

SCHLEU MF, et al. Lower levels of vitamin D are associated with an increase in insulin resistance in obese Brazilian women. *Nutrients*, 2021; 13(9): 2979. DOI: <https://doi.org/10.3390/nui13092979>.

SUN X, et al. Effects of endurance exercise and vitamin D supplementation on insulin resistance and plasma lipidome in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Nutrients*, 2023; 15(13): 3027. DOI: <https://doi.org/10.3390/nui15133027>.

TUCKER LA. Serum, dietary, and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in 6294 randomly selected, non-diabetic U.S. adults. *Nutrients*, 2022; 14(9): 1844. DOI: <https://doi.org/10.3390/nui14091844>.

WANG W, et al. Sex-specific association of serum 25-hydroxyvitamin D₃ with insulin resistance in Chinese Han patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 2018; 64(3): 173–178. DOI: <https://doi.org/10.3177/jnsv.64.173>.

WHITTEMORE R, KNAFL K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 2005; 52(5): 546–553. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.

YANG L. Decreased serum levels of 25-OH vitamin D and vitamin K in patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 2024; 15: 1412228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1412228>.

ZHOU M, HUANG R. Associations of serum total 25OHD, 25OHD₃, and epi-25OHD₃ with insulin resistance: a cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2016. *Nutrients*, 2022; 14(17): 3526. DOI: <https://doi.org/10.3390/nui14173526>.