



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



BEATRIZ CAMPOS PAIVA

**REVISÃO SISTEMÁTICA: ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA VITAMINA D
COM O RISCO DE COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES DO DIABETES
MELLITUS**

OURO PRETO
2024

BEATRIZ CAMPOS PAIVA

**REVISÃO SISTEMÁTICA: ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA VITAMINA D
COM O RISCO DE COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES DO DIABETES
MELLITUS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia pela Universidade
Federal de Ouro Preto.

Orientador: Profa. Dra. Nancy Scardua Binda

OURO PRETO
2024



FOLHA DE APROVAÇÃO

Beatriz Campos Paiva

Revisão Sistemática: Associação dos níveis séricos de vitamina D com o risco de complicações microvasculares do Diabetes Mellitus

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 08 de outubro de 2024.

Membros da banca

Dra Nancy Scardua Binda - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra Carmen Aparecida de Paula - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra Nayara Nascimento Toledo Silva - Universidade Federal de Ouro Preto

Nancy Scardua Binda, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 08/10/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Nancy Scardua Binda, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 11/10/2024, às 15:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0794050** e o código CRC **050556CC**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus.

Agradeço à minha orientadora, professora Dra. Nancy Scardua Binda, por aceitar me orientar neste trabalho de pesquisa. A todos os meus professores do curso de farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) pela excelência da qualidade técnica de cada um e por todos os ensinamentos e conselhos.

As minhas tias Wanderléia e Débora por me incentivarem e estarem ao meu lado durante toda minha trajetória, me apoiando e ensinando.

A minha avó, Maria das Graças (vozenha) por estar comigo durante toda a minha caminhada, por sentar comigo quando criança e me ensinar o valor do estudo, sem ela com certeza isso nunca seria possível.

Ao meu namorado Albertson pela compreensão e paciência demonstrada durante o curso e principalmente na reta final.

Aos meus amigos, Samara, Renata, Júlia, Luca, Fernanda e Rodrigo, obrigada por tornar esse processo mais leve e suportável.

RESUMO

Diabetes mellitus (DM) é uma condição crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, resultante da produção insuficiente de insulina pelo pâncreas e/ou da incapacidade do corpo de utilizá-la adequadamente. A epidemiologia do diabetes mostra uma crescente prevalência global, com aproximadamente 540 milhões de adultos vivendo com a doença em 2021. As complicações microvasculares são específicas da diabetes e envolvem os menores vasos sanguíneos, elas são divididas em retinopatia, neuropatia e nefropatia. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes mellitus. Esta revisão bibliográfica sistemática selecionou 9 artigos científicos na plataforma *PubMed*, abrangendo estudos publicados entre 2014 à 2024, que exploram a relação entre os níveis de vitamina D e a incidência de complicações microvasculares diabéticas, como retinopatia, neuropatia e nefropatia. Os resultados sugerem que a deficiência de vitamina D pode estar ligada a um risco aumentado de complicações microvasculares em pacientes com diabetes. No entanto, a falta de padronização nos critérios de definição dos níveis séricos de vitamina D entre os estudos limita a comparação dos resultados e a formulação de diretrizes clínicas claras. Portanto, é essencial que futuras pesquisas adotem critérios padronizados para avaliar os níveis séricos de vitamina D e investiguem mais profundamente a relação causal e os potenciais benefícios da suplementação de vitamina D para a prevenção dessas complicações.

Palavras chaves: Diabetes mellitus, complicações microvasculares, vitamina D

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic condition characterized by elevated blood glucose levels, resulting from insufficient insulin production by the pancreas and/or the body's inability to use it effectively. The epidemiology of diabetes shows an increasing global prevalence, with approximately 540 million adults living with the disease in 2021. Microvascular complications are specific to diabetes and involve the smallest blood vessels, being divided into retinopathy, neuropathy, and nephropathy. The objective of this study was to evaluate the association between serum vitamin D levels and the risk of microvascular complications in patients with diabetes mellitus. This systematic literature review selected 9 scientific articles from the PubMed platform, covering studies published between 2014 and 2024, which explore the relationship between vitamin D levels and the incidence of diabetic microvascular complications, such as retinopathy, neuropathy, and nephropathy. The results suggest that vitamin D deficiency may be linked to an increased risk of microvascular complications in patients with diabetes. However, the lack of standardization in the criteria for defining serum vitamin D levels among the studies limits the comparison of results and the formulation of clear clinical guidelines. Therefore, it is essential that future research adopts standardized criteria to assess serum vitamin D levels and further investigate the causal relationship and potential benefits of vitamin D supplementation for the prevention of these complications.

Keywords: Diabetes mellitus, microvascular complications, vitamin D

LISTA DE SIGLAS

25(OH)D	1,25-desidroxivitamina D
ADA	Associação Americana do Diabetes
AGE	Glicação avançada
AKT	Proteína quinase B
ATF6	Ativador do fator de transcrição 6
CKD-EPI	Colaboração em Epidemiologia de Dano Renal Crônico
CML	Carboximetil lisina
DBP	Proteína ligadora da vitamina D
DHA3P	Dihidroxiacetona-3-fosfato
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EO	Estresse oxidativo
F6P	Frutose-6-fosfato
FFA's	Ácidos graxos livres
G6P	Glicose-6-fosfato
GA3P	Gliceraldeído-3-fosfato
GA3PDG	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GFAT	Glutamina: Frutose-6-fosfato Aminotransferase
HbA1c	Hemoglobina glicada
IDF	Federação Internacional do Diabetes
IRE1α	Inositol que requer enzima 1
MOLD	Dímero de lisina metilglioxal
NADPH	Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo Fosfato Trifosfopiridina Nucleotídeo
NFκB	Fator Nuclear kappa de células B
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1
PARP1	Poli-ADP-ribose polimerase 1
PERK	Quinase do retículo endoplasmático
PKC	Proteína quinase C
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses
PTH	Paratôrmônio
RAGE	Receptor de glicação avançada
RE	Retículo endoplasmático
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SDB	Sociedade Brasileira do Diabetes

TFGE	Taxa de filtração glomerular estimada
TGFα	Fator de Crescimento Transformador alfa
TGFβ	Fator de Crescimento Transformador beta
TOTG	Teste de tolerância à glicose
UACR	Razão Albumina-Creatina na Urina
UDP-GlcNAc	Uridina difosfato N-acetilglucosamina
UVA	Radiação ultravioleta A
UVB	Radiação ultravioleta B
VD	Vitamina D
VDR	Receptor de vitamina D
XBP1	Proteína de ligação à caixa X

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1: Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM, adotados pela SBD.....	14
Quadro 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA ESTABELECIDADA PARA O MEDLINE	27
Tabela 2: classificação da vitamina D pelas diretrizes da Sociedade de Endocrinologia, OMS e do IOM	30
Quadro 2: Quadro sinóptico	31
Tabela 3: relação de pacientes com retinopatia, neuropatia e nefropatia	34
Quadro 3: Desfecho clínico dos artigos selecionados.	36
Tabela 4: Relação de pacientes com determinado nível sérico com sua determinada complicação microvascular dividida pelo total de pacientes daquele mesmo nível de vitamina D.....	40

LISTA DE FIGURA E GRÁFICOS

Figura 1: Conseqüências fisiopatológicas da hiperglicemia	18
Figura 2: Principais fontes de VD ativa no organismo.....	23
Figura 3: Diagrama de fluxo PRIMA dos estudos incluídos na revisão.....	29
Gráfico 1: Porcentagem de comparação microvasculares observadas nos estudos A1, A2, A5, A7 e A8.....	35
Gráfico 2: Porcentagem de comparação microvasculares observadas nos estudos A1, A5, A7 e A8.....	35
Gráfico 3: Gráfico da relação de pacientes com determinado nível sérico com sua determinada complicação microvascular dividido pelo total de pacientes com a mesma complicação.....	41

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1. Diabetes Mellitus	13
2.2. Complicações do diabetes.....	15
2.3. Fisiopatologia das complicações Microvasculares.....	17
2.3.1. Estresse Oxidativo	19
2.3.2. Via do Poliols	20
2.3.3. Via da Hexosamina	20
2.3.4. Formação de AGEs	18
2.3.5. Via de ativação da proteína quinase C (PKC).....	21
2.4. Vitamina D	22
2.5. Dosagem de vitamina D.....	24
2.6. Complicações microvasculares diabéticas e vitamina D.....	25
3. OBJETIVOS	26
a. Objetivo Geral	26
b. Objetivos específicos.....	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
a. Estratégia de Busca	27
b. Seleção	27
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1. Seleção dos artigos	29
5.2. Identificação dos níveis séricos de vitamina D	29
5.3. Identificação das complicações microvasculares	33
5.4. Desfecho clínico	36
5.5. Associação dos níveis séricos de Vitamina D e as complicações microvasculares	40
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma condição crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, decorrentes da produção insuficiente ou uso inadequado de insulina pelo organismo. Considerando sua crescente prevalência global nas últimas décadas, o diabetes é uma preocupação significativa em saúde pública. Além das questões associadas à regulação glicêmica, a condição está estreitamente ligada a complicações microvasculares, impactando principalmente vasos sanguíneos de pequeno calibre (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022).

As complicações microvasculares do diabetes, como retinopatia, neuropatia e nefropatia diabética, apresentam desafios clínicos consideráveis, resultando em danos irreversíveis a tecidos e órgãos, como perda de visão, disfunção neurológica e insuficiência renal. Uma compreensão aprofundada dos fatores que contribuem para o risco dessas complicações é essencial para a prevenção e o manejo eficaz do diabetes (THOMAS et al., 2015).

Estudos recentes indicam que a vitamina D desempenha um papel crucial na fisiopatologia do diabetes e de suas complicações microvasculares. Adicionalmente, pesquisas exploram polimorfismos genéticos associados aos receptores de vitamina D para avaliar sua conexão com o risco dessas complicações em pacientes diabéticos. Contudo, apesar dos avanços no entendimento do papel da vitamina D e dos polimorfismos genéticos na fisiopatologia do diabetes, persistem lacunas de conhecimento, especialmente em relação à associação específica com complicações microvasculares diabéticas (PALOMER et al., 2006).

Este estudo tem como objetivo revisar a literatura científica atual sobre a associação entre os níveis séricos de vitamina D com o risco de complicações microvasculares diabéticas. Serão discutidos estudos que exploram essa relação, destacando descobertas relevantes. A compreensão dessa associação pode contribuir para uma melhor estratificação de risco de complicações microvasculares em pacientes diabéticos, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes.

Metodologicamente, realizar-se-á uma revisão abrangente da literatura para identificar estudos relevantes publicados em periódicos. A pesquisa abrangerá banco de dados como o PubMed utilizando palavras-chaves vitamina D, diabetes mellitus, complicações microvasculares excluindo revisões, metanálise e revisão sistemática, nos anos de 2014-2024. Os estudos selecionados passarão por avaliação crítica do

título, do resumo e por último, a leitura completa dos artigos a fim de extrair os dados para resumir as principais descobertas e avaliar a qualidade geral e a validade das evidências.

A revisão contemplará estudos com foco em populações diabéticas, investigando a associação entre os níveis séricos de vitamina D, polimorfismos genéticos e a incidência e progressão de complicações microvasculares.

Os resultados desta revisão têm o potencial de aprimorar a compreensão dos determinantes das complicações microvasculares diabéticas e informar a prática clínica. A identificação de indivíduos com maior risco para essas complicações, baseada no *status* de vitamina D, pode facilitar intervenções individualizadas, incluindo monitoramento otimizado, terapias direcionadas e modificações no estilo de vida.

Em conclusão, este estudo pretende oferecer uma visão abrangente das evidências atuais sobre a associação entre vitamina D e o risco de complicações microvasculares diabéticas. Ao resumir e analisar a literatura disponível, busca-se esclarecer essas relações complexas, identificar lacunas no conhecimento e fornecer diretrizes para pesquisas futuras. Almeja-se que esse conhecimento oriente os profissionais de saúde na implementação de estratégias preventivas eficazes e intervenções personalizadas, visando mitigar a carga de complicações microvasculares diabéticas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) é uma condição crônica que ocorre quando o pâncreas não consegue produzir insulina e/ou o corpo não consegue usar a insulina de maneira eficaz, assim, levando a um quadro de hiperglicemia constante. A longo prazo, níveis sanguíneos elevados de glicose estão associados a danos ao corpo e à falência de vários órgãos e tecidos (IDF, 2023).

Em dados recentes da Federação Internacional do Diabetes (IDF), em 2021, cerca de 540 milhões da população adulta (20-79 anos) vivem com diabetes, e quase metade não sabe que vive com a doença. Paralelo a isso estima-se que em 2045, 1 em cada 8 adultos, aproximadamente 783 milhões, viverá com diabetes, apresentando um aumento de 46%, e que os maiores aumentos virão das regiões que estão passando por transições econômicas de níveis de baixa renda para médias. Existem várias razões para a escalada da epidemia de DM, incluindo o envelhecimento populacional, desenvolvimento econômico, urbanização, hábitos alimentares não saudáveis e estilos de vida sedentários. A maioria dos casos de diabetes mellitus é do tipo 2 (DM2), representando mais de 90% dos casos (ZHENG; LEY; HU, 2018).

A classificação do DM é baseada na etiopatogenia da doença, isso inclui categorias como diabetes tipo 1 (DM1), diabetes tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DMG) e outras formas de diabetes decorrentes de causas específicas (SBD, 2023).

O DM1 é uma doença autoimune, hereditária, que apresenta deficiência grave de insulina devido a destruição das células beta pancreáticas. Pessoas que vivem com essa doença correspondem a, aproximadamente, 9 milhões, sendo mais comum em crianças e adolescentes (SBD, 2023).

Já o DM2 tem como principal indicador fisiopatológico a resistência à insulina e/ou deficiência parcial de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, além de alterações na secreção de incretinas (IDF, 2023).

Já o DMG, ocorre pelo nível elevado de açúcar no sangue que se desenvolve durante a gravidez, uma vez que a placenta produz hormônios que podem interferir na capacidade do corpo de usar insulina de maneira eficaz, sendo uma condição normal na gravidez. Porém em algumas mulheres a resistência à insulina torna-se

demasiadamente elevada, levando assim a um quadro de diabetes gestacional. Além de acometer a mãe, o feto exposto a níveis elevados de açúcar no sangue pode correr maiores riscos de ficar com sobrepeso ou obesidade e até desenvolver diabetes tipo 2 ("Cobertura Internacional do ADA - SDB - Cobertura Exclusiva da 83ª Sessão Científica da ADA", [s.d.]).

Em todas as classificações do DM os sinais e sintomas característicos que levantam a suspeita de diabetes são: poliúria, polidipsia, polifagia, perda inexplicada de peso e desidratação conhecidos como “quatro P’s”. Embora possam estar presentes no DM2, esses sinais são mais agudos no tipo 1, podendo progredir para cetose, desidratação e acidose metabólica, especialmente na presença de estresse agudo. Sintomas mais vagos também podem estar presentes, como prurido, visão turva e fadiga (SDB,2023).

O diagnóstico de diabetes mellitus deve ser estabelecido pela identificação da hiperglicemia, dessa forma podem ser realizados quatro tipos de exames conforme a tabela 1 , como, glicemia plasmática de jejum, teste de tolerância à glicose (TOTG), glicemia ao acaso e/ou a hemoglobina glicada, sendo necessário, em certas situações, o rastreamento em pacientes assintomáticos (SDB, 2024).

Tabela 1: Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM, adotados pela SDB

Exame	Normal	Pré-DM	DM
Glicemia em jejum (mg/dL)*	< 100	100 a < 126	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dL)*	-	-	≥ 200
Glicemia 1h após o TOTG (mg/dL)	155	155 a 208	≥209
Glicemia 2h após o TOTG (mg/dL)**	< 140	140 a < 200	≥ 200
HbA1c (%)	< 5,7	5,7 a < 6,5	≥ 6,5

DM2: diabetes tipo 2; TOTG: teste de tolerância oral à glicose; HbA1c: hemoglobina glicada. * Considera-se como jejum a cessação de ingestão calórica por ≥ 8 horas. ** Carga oral equivalente a 75g de glicose anidra diluída em água.

Fonte: Diretrizes SDB, 2024

O número de pessoas com diabetes e pré-diabetes sem diagnóstico confirmado é muito alto, sendo de aproximadamente, no total 20,3 milhões. Com isso, é extremamente importante que o diagnóstico seja feito precocemente e da maneira certa, uma vez que existem complicações que acometem pacientes que vivem com

DM que são passíveis de intervenção, a partir desse reconhecimento precoce - sendo aplicável também a pessoas com alto risco para DM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

2.2. Complicações do diabetes

As complicações do diabetes podem ser classificadas em aguda e crônica, podendo ser motivadas por tratamentos ineficaz, não adesão farmacológica e/ou hiperglicemia persistente. O risco de desenvolvimento de complicações vasculares crônicas graves é muitas vezes superior ao de pessoas sem diabetes. Os principais fatores de risco são a hiperglicemia e a duração do diabetes, mas outros fatores como hipertensão arterial, tabagismo e colesterol elevado podem contribuir com a evolução das complicações do DM (SBD, 2023).

Entre as complicações crônicas, encontram-se as complicações micro e macrovasculares. A complicação macrovascular não é específica do DM, sendo mais grave nos indivíduos acometidos que vivem com diabetes e é a principal causa da morbimortalidade associada ao diabetes. Dentre algumas dessas complicações destaca-se o desenvolvimento de cardiopatia isquêmica, doenças cerebrovasculares e doença vascular periférica (FONG et al., 2004; WU et al., 2005).

As complicações microvasculares são específicas da diabetes e envolvem os menores vasos sanguíneos. Junto a isso, sabe-se que a hiperglicemia intracelular crônica e a predisposição genética eventualmente afetam a microvascularização, levando a complicações principalmente dos rins, olhos e sistema nervoso (FASELIS et al., 2020).

A nefropatia diabética, é definida como a presença de função renal alterada em pacientes diabéticos, desde que outras causas de doença renal crônica sejam excluídas. Ela é a principal causa de doença renal terminal, sendo responsável por atingir, aproximadamente, 25% das pessoas que vivem com diabetes. De acordo com as diretrizes da Associação Americana de Diabetes, o diagnóstico é baseado nos achados de diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (TFGE <60 ml/min/1,73m²) e/ou aumento da excreção urinária de albumina (≥30 mg/g de creatinina) que persiste por > 3 meses (ADA, 2014).

É necessário avaliar os pacientes para a presença de nefropatia diabética no momento do diagnóstico de DM2 e anualmente depois disso. A triagem deve incluir a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGE) após a medição da

creatinina sérica e a avaliação da relação albumina-creatinina urinária em uma amostra única de urina. A fórmula mais precisa para estimar a TFGE parece ser a equação de Colaboração em Epidemiologia de Dano Renal Crônico (CKD-EPI) (FASELIS et al., 2020).

Observa-se que nos primeiros estágios da nefropatia diabética, a TFGE pode ser alta, normal ou elevada devido à hiperfiltração, apesar das alterações na função renal. Portanto, biomarcadores mais sensíveis, como a albuminúria, são necessários para estabelecer o diagnóstico precoce o suficiente para prevenir a progressão e melhorar os resultados. A estimativa da albuminúria pode ser realizada pelo cálculo da Razão Albumina-Creatinina na Urina (UACR) em uma amostra de urina. A medição de UACR a partir de uma amostra de urina pontual é usada principalmente devido à simplicidade e conveniência, porém, existem limitações mas pode ser diminuída com coleta de urina 24h, como a variabilidade diária estimada que pode chegar a 40%. Além disso, outras condições clínicas podem causar um aumento na albuminúria, como infecções do trato urinário, febre, insuficiência cardíaca congestiva, pressão alta, exercício, hiperglicemia episódica ou ingestão de alta proteína. A albuminúria é dividida em 3 categorias, A1 (normal a levemente aumentada, UACR <30 mg/g de creatinina), A2 (aumentada moderadamente, UACR 30-300 mg/g de creatinina) e A3 (severamente aumentada, UACR >300 mg/g de creatinina). Um UACR elevado tem que ser confirmado, novamente, durante os próximos 3 a 6 meses (FASELIS et al., 2020).

A retinopatia diabética é a causa mais comum de cegueira em todo o mundo. A perda de visão é geralmente atribuída ao edema macular diabético que prejudica a visão central, ou retinopatia diabética proliferativa, que pode levar à formação de novos vasos sanguíneos e tecido fibroso, resultando em descolamento fracionário da retina e hemorragia pré-retiniana ou vítrea. Dados recentes sugerem que pode ser um resultado da neurodegeneração da retina diabética, no entanto, mais pesquisas são necessárias para que uma relação causal seja estabelecida (FASELIS et al., 2020).

Todos os pacientes diagnosticados com DM2 devem ser avaliados por um oftalmologista. Um exame oftalmológico cuidadoso é obrigatório para detectar sinais precoces de retinopatia diabética, que geralmente são assintomáticos. A oftalmoscopia no fundo dilatado permite a detecção e o estadiamento da retinopatia. Em caso de realização do exame oftalmológico e o resultado for normal por 2 anos

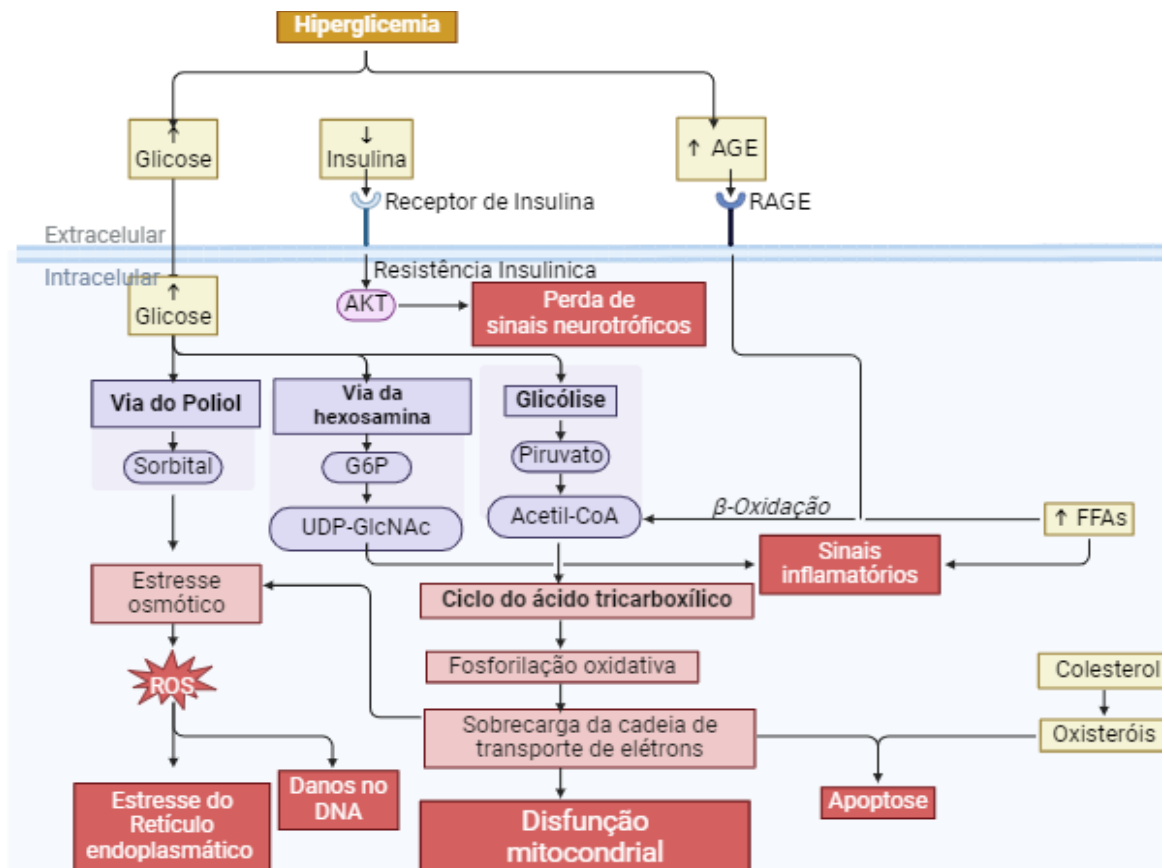
consecutivos, então o exame repetido pode ser realizado em intervalos de tempo mais amplos, ou seja, a cada 1 a 3 anos, desde que haja um bom controle glicêmico. Caso contrário, os intervalos de acompanhamento são determinados pelo estágio da doença para garantir que a progressão seja prontamente detectada à medida que a intervenção precoce resulta em um melhor resultado. A retinopatia diabética, por fim, é classificado em 2 categorias gerais, retinopatia diabética não proliferativa e proliferativa. Além disso, a retinopatia diabética não proliferativa é ainda classificado como leve, moderado e grave (ADA, 2018).

A neuropatia diabética refere-se a um grupo heterogêneo de condições médicas que afetam a população diabética com diversas manifestações clínicas. É um diagnóstico de exclusão em pacientes com DM2 e sintomas e/ou sinais de disfunção do nervo periférico. Foram propostas várias categorizações para a neuropatia diabética, levando em consideração diferentes critérios, como prevalência (típica ou atípica), distribuição anatômica (distal ou proximal, focal ou multifocal), curso clínico (progressivo ou monofásico), fisiopatologia e características específicas (motoras, sensoriais ou autonômicas) da neuropatia diabética. Tradicionalmente, as neuropatias periféricas diabéticas são classificadas em três categorias principais: polineuropatias simétricas com manifestações motoras, sensoriais e autonômicas; neuropatias focais e multifocais; e, por fim, formas mistas. Recentemente, a neuropatia periférica diabética tem sido subdividido em neuropatia periférica diabética típico, destacando a polineuropatia sensorial simétrica distal, que é a forma mais comum de neuropatia periférica diabética e será abordada neste contexto, e as formas atípicas, como mononeurite multiplex, radiculopatia torácica, entre outras (THOMAS, 1997).

2.3. Fisiopatologia das complicações Microvasculares

Diversas pesquisas evidenciaram a participação de diversos fatores contribuintes, muitas vezes interligados, na origem das complicações diabéticas. Esses fatores incluem glucotoxicidade, lipotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação, estresse no retículo endoplasmático (RE) e proteotoxicidade, conforme mostrado na figura 1 (THOMAS, 1997).

Figura 1: Consequências fisiopatológicas da hiperglicemia



Fonte: BioRender com modificações própria

*AGE – produtos finais da glicação avançada; RAGE - Receptor dos produtos finais da glicação avançada; AKT - Proteína quinase B; G6P - glicose-6-fosfato; UDP-GlcNAc - Uridina difosfato N-acetilglucosamina; Acetil-CoA - AcetilCoenzima A; ROS - Espécies Reativas de Oxigênio; FFA's - ácidos graxos livres.

2.3.1. Formação de AGEs

Os AGEs são formados pelas reações não enzimáticas entre glicose ou outros sacarídeos com proteínas ou lipídios. O acúmulo de AGEs é observado em distúrbios crônicos, incluindo diabetes. Os AGEs importantes são carboximetil lisina (CML), pentosidina e dímero de lisina metilglioxal (MOLD). Os AGEs são formadas por um processo conhecido como reação de Maillard. Durante os estágios iniciais da reação, um intermediário não estável chamado base de Schiff é formado, que é um produto de condensação formado entre o grupo carbonila do açúcar redutor e o grupo amino de aminoácidos livres, especialmente lisina e arginina. O composto formado sofre

rearranjo para formar uma cetoamina estável, que é chamada de produto amador. Os AGEs alteram a estrutura das proteínas celulares, levando à perda de sua função. Eles também modificam as proteínas da matriz formando elos cruzados com fibras de colágeno, levando à perda de elasticidade dos vasos. O receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE) é um receptor multi ligante. Os AGEs também se ligam ao RAGE e ativam o fator de transcrição, potenciador da cadeia leve do Fator Nuclear kappa de células B (NFκB), que leva à ativação de seus alvos de fluxo, como citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e moléculas de adesão (NELLAIPPAN et al., 2022).

2.3.2. Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo (EO), vinculado à produção aprimorada de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), moléculas quimicamente ativas contendo oxigênio geradas pelos sistemas vivos, desempenha um papel crucial na fisiopatologia do diabetes mellitus. Os principais mecanismos moleculares associados ao EO no DM foram identificados e estão relacionados ao metabolismo da glicose e dos lipídios. Diversas vias metabólicas que estimulam o desenvolvimento do EO em condições glicêmicas foram identificadas: via glicolítica, formação intensificada de produtos finais de glicação avançada (AGE), via da hexosamina, ativação da proteína quinase C (PKC) e via polioliol (DARENSKAYA; KOLESNIKOVA; KELOSNIKOV, 2021).

Em situações de hiperglicemia, observa-se uma produção excessiva de ROS durante as reações de glicólise, resultando em danos ao DNA e subsequente ativação da poli-ADP-ribose polimerase 1 (PARP1), uma enzima de reparo de DNA. O PARP1 inibe a atividade da gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GA3PDG), levando ao acúmulo de glicerol-3-fosfato (GA3P) e outros intermediários da glicólise, como frutose-6-fosfato (F6P) e glicose-6-fosfato (G6P). O aumento no conteúdo de GA3P ativa outras vias pró-oxidantes, incluindo a via do polioliol, a via da hexosamina, entre outras. Além disso, o acúmulo de GA3P pode resultar na autooxidação da glicose, gerando peróxido de hidrogênio, o qual contribui para o EO. A autooxidação da glicose pode ocorrer devido ao seu acúmulo nas células, frequentemente levando à formação de glioxal, um precursor da AGE, promovendo assim o estresse oxidativo no sistema celular (DARIYA; NAGARAJU, 2020).

2.3.3. Via do Poliol

Em condições de hiperglicemia, ocorre uma produção excessiva de glicose, ultrapassando as necessidades normais de energia metabólica da célula. Normalmente, os metabólitos tóxicos de aldeído gerados durante o metabolismo da glicose são convertidos em álcoois não tóxicos pela enzima aldose redutase. No entanto, em condições diabéticas, a glicose é transformada em sorbitol pela ação da enzima aldose redutase. Posteriormente, o sorbitol gerado é oxidado em frutose não tóxica dentro das células. Durante a conversão da glicose em sorbitol, a enzima aldose redutase utiliza NADPH, um cofator essencial em processos cruciais, como a regeneração da glutathione reduzida. No diabetes, devido à elevada concentração de glicose, uma quantidade significativa de NADPH é desperdiçada nesse processo. A hiperglicemia crônica resulta, portanto, na drástica redução da produção de glutathione reduzida, comprometendo o importante mecanismo de defesa antioxidante presente nas células. Além disso, isso aumenta a suscetibilidade das células ao estresse oxidativo, predispondo o indivíduo a desenvolver complicações crônicas do diabetes. Além do acúmulo intracelular de glicose, esse fenômeno também altera as propriedades osmóticas das células, ocasionando danos às proteínas (LUTCHMANSINGH; HSU; BENNETT, 2018).

2.3.4. Via da Hexosamina

Durante a glicólise, a glicose é transformada em frutose-6-fosfato pela ação da enzima hexoquinase ou glicoquinase. Em condições diabéticas, devido à presença elevada de glicose circulante, a frutose-6-fosfato é desviada para outras vias, onde é modulado pelo Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1 (PAI-1) e pela Glutamina: Frutose-6-fosfato Aminotransferase (GFAT). O produto principal dessa reação é a UDP-N-acetil glucosamina. A glucosamina desempenha um papel crucial na ativação do TGF β (Fator de Crescimento Transformador beta). O bloqueio da GFAT impede a síntese de TGF β induzida pela glicose, atenuando assim a inflamação e destacando o papel crucial da GFAT nesse processo (SCHLEICHER; WEIGERT, 2000).

A superexpressão de GFAT exacerbou a progressão das complicações diabéticas, enquanto a inibição dela resultou na redução de mediadores inflamatórios como Fator de Crescimento Transformador alfa (TGF α), TGF β e PAI-1. Os resíduos de açúcar

competem com os grupos fosfato, alterando a expressão gênica. A glicosilação, que envolve a adição de resíduos de glicose a proteínas, lipídios e outras moléculas, possui cinco tipos de reações, sendo a glicosilação ligada ao nitrogênio e a glicosilação ligada ao oxigênio, relevantes no contexto das complicações diabéticas. A glicosilação ligada ao nitrogênio é predominantemente encontrada no retículo endoplasmático (RE), desempenhando funções como dobramento de proteínas, controle de qualidade e degradação endoplasmática associada ao retículo. A inibição dessas funções resulta no acúmulo de proteínas mal dobradas, conhecido como estresse do retículo endoplasmático. Em complicações diabéticas, evidências recentes sugerem que as três vias relacionadas ao estresse RE, como, Quinase do retículo endoplasmático semelhante a PRKR (PERK), Ativador do fator de transcrição 6 (ATF6) e Inositol que requer enzima 1 (IRE1 α), estão sobrecarregadas. Diante disso pode levar consequências como, aumento da O-glicosilação e disfunção metabólica, Ativação de Fatores Inflamatórios, Estresse do RE, Acúmulo de Proteínas Mal Dobras e Fibrose, Complicações microvasculares diabéticas (WEIGERT et al., 2003).

A glicosilação ligada ao oxigênio ocorre principalmente no aparelho de Golgi, mas também é relatada no núcleo e no citosol, ou seja, embora a O-glicosilação seja tradicionalmente associada ao Golgi, sua ocorrência no núcleo e no citoplasma, na forma de O-GlcNAcylation, desempenha um papel vital na regulação da sinalização celular, resposta ao estresse e controle da expressão gênica. No diabetes, essa forma de glicosilação está intimamente ligada à progressão das complicações crônicas, devido à sua interferência na fosforilação e na modulação de fatores inflamatórios. (NELLAIPPAN et al., 2022).

2.3.5. Via de ativação da proteína quinase C (PKC)

A PARP1 é uma enzima que é ativada quando há danos ao DNA, especialmente devido ao estresse oxidativo. Quando a PARP1 é ativada, ela interfere na atividade da GA3PDG. Isso faz com que haja um acúmulo de GA3P e seu isômero, dihidroxiacetona-3-fosfato (DHA3P).

Quando existem ácidos graxos livres presentes, o DHA3P é convertido em glicerol-3-fosfato pela enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase. Este glicerol-3-fosfato é então transformado em diacilglicerol.

O diacilglicerol interage com a proteína RAGE, que inicia uma série de reações no corpo, ativando uma enzima chamada PKC. Este caminho mostra como diferentes eventos moleculares se conectam: desde os danos ao DNA causados pelo estresse oxidativo, a ativação da PARP1, o acúmulo de GA3P e DHA3P, até a conversão em diacilglicerol e, finalmente, a ativação da PKC.

A ativação da PARP1 e a subsequente produção de GA3P e DHA3P, junto com a ativação da PKC, têm um papel significativo na progressão do diabetes, contribuindo para a resistência à insulina, danos às células beta, inflamação crônica e complicações associadas (DARENKAYA; KOLESNIKOVA; KELOSNIKOV, 2021).

Além de todos esses aspectos, existem evidências que sugerem que o sistema endócrino de vitamina D (VD) está envolvido em uma ampla variedade de processos biológicos, incluindo diabetes e complicações microvasculares diabéticas (Abhary et al., 2009; Fong et al., 2004; Wu et al., 2005).

2.4. Vitamina D

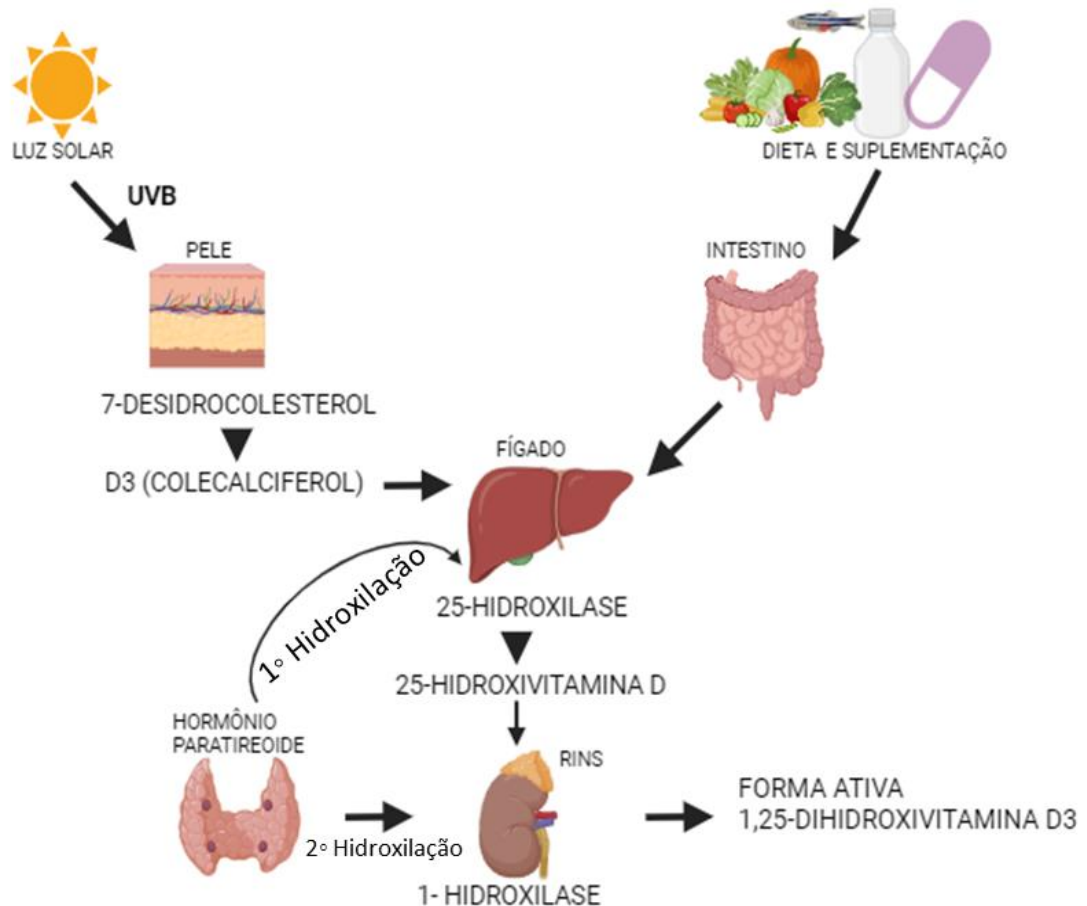
A VD é um hormônio esteroide lipossolúvel, adquirido e sintetizada da dieta e da radiação ultravioleta, possui funções endócrinas, parácrinas e autócrinas. Ela é erroneamente chamada de vitamina, pois o corpo humano dispõe da capacidade de sintetizar colecalciferol (D₃), exceto em raros casos de ausência de exposição cutânea à radiação solar ultravioleta. Com isso o mais adequado seria hormônio esteroide (Maeda et al., 2014).

A principal função da vitamina D é regular o metabolismo ósseo. Ela é produzida de forma natural na pele quando exposta ao sol. Além disso, a vitamina D pode ser obtida através de suplementos e de alimentos específicos, mas a contribuição da dieta não ultrapassa 20% da quantidade total necessária (TECILAZICH; FORMENTI; GIUSTINA, 2021).

Fisiologicamente, quando a pele é exposta à luz solar ou a luz UV artificial, ocorre a produção de VD. Isso acontece através da conversão de uma substância chamada 7-deidrocolesterol (7-DHC), conforme mostra a figura 2. A luz UV na faixa de 290 a 315 nm desencadeia uma clivagem fotoquímica, resultando na formação de pré-vitamina D na membrana plasmática de queratinócitos e fibroblastos nas camadas basal e suprabasal da epiderme. Em cerca de 24 horas, essas pré-vitaminas D formam homodímeros, que se convertem em vitamina D (VD). Uma vez formada, a

VD é liberada dos queratinócitos para os leitos capilares da derme e, como seus derivados lipossolúveis, circula principalmente ligada à proteína ligadora da vitamina D (DBP), uma globulina que transporta essas moléculas hidrofóbicas para diversos órgãos-alvo (Maeda et al., 2013).

Figura 2: Principais fontes de VD ativa no organismo.



Fonte: autoria própria

*UVB- Radiação ultravioleta B

A vitamina D3 também é obtida por meio da ingestão de alimentos de origem animal, como peixes gordurosos (salmão, cavala, atum), gema de ovo e óleo de peixe. Quando consumida pela dieta, a vitamina D3 é absorvida pelo intestino delgado, incorporada aos quilomícrons e transportada ao fígado. A partir desse ponto, o metabolismo é semelhante ao da vitamina D sintetizada pela pele (Maeda et al., 2013).

No fígado, ocorre um processo de hidroxilação, convertendo a vitamina D3 em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], a forma circulante em maior quantidade, embora

biologicamente inerte. As concentrações sanguíneas de 25(OH)D estão diretamente relacionadas à quantidade de vitamina D que entra na circulação, seja por produção cutânea, ingestão alimentar ou suplementação. O paratormônio (PTH) tende a aumentar em resposta a baixas concentrações sanguíneas de 25(OH)D (TECILAZICH; FORMENTI; GIUSTINA, 2021).

Nas células dos túbulos contornados proximais renais, ocorre um processo adicional de hidroxilação, resultando na formação da 1,25-desidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], também conhecida como calcitriol, a forma biologicamente ativa da vitamina D. A primeira hidroxilação é aumentada com o aumento da concentração de PTH, hipocalcemia e hipofosfatemia, estabelecendo um mecanismo de retroalimentação positiva. Por outro lado, ela é inibida pela hiperfosfatemia, pelo fator de crescimento de fibroblastos e pela própria 1,25(OH)₂D₃ (TECILAZICH; FORMENTI; GIUSTINA, 2021).

2.5. Dosagem de vitamina D

A quantificação das concentrações é realizada com a dosagem de 25(OH)D que não é a forma ativa, porém representa a forma circulante em maior quantidade e com meia vida de cerca de duas semanas. A Sociedade Americana de Endocrinologia afirma que há evidências dos benefícios de manter o *status* adequado de vitamina D vão além do esqueleto, e que a suplementação em doses recomendadas se mostra segura. Dessa forma, recomenda-se que a deficiência de vitamina D em crianças e adultos seja definida como concentrações de 25(OH)D menores de 20 ng/mL; a insuficiência, de 20 a 30 ng/mL e a suficiência, de 30-100 ng/mL. Sugere ainda que as concentrações de 25(OH)D acima de 100ng/mL é considerado excesso. Já os valores acima de 150 ng/mL são considerado como risco de toxicidade. Contudo, as concentrações ideais de vitamina D para o adequado funcionamento do sistema imunitário ainda não estão definidas (Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes - Vitamina D, 2018).

A VD é essencial para o funcionamento adequado do sistema imunológico. Ela regula a resposta imunológica, ajuda a produzir células imunes e peptídeos antimicrobianos, e tem propriedades anti-inflamatórias. Manter níveis adequados de vitamina D é importante para a saúde imunológica e pode contribuir para a prevenção de infecções e doenças autoimunes.

2.6. Complicações microvasculares diabéticas e vitamina D

Estudos in vivo demonstraram que a 1,25(OH)D desempenha um papel importante na inibição de citocinas inflamatórias, como interleucina-1 β , interleucina-6, fator de necrose tumoral α (TNF- α), interferon γ , interleucina-8 (IL-8) e interleucina-12, em indivíduos saudáveis. Em pacientes com diabetes, a suplementação de 2000 UI por dia de vitamina D mostrou-se eficaz na redução do processo inflamatório e na preservação da função das células beta, embora sem impacto significativo no controle da glicemia (MITRI, et al., 2011).

No estudo clínico multicêntrico Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), observou-se que pacientes com baixos níveis de vitamina D apresentavam um maior risco de desenvolver microalbuminúria. No entanto, não foi encontrada uma ligação clara com a perda da função renal ou o desenvolvimento de hipertensão. Além disso, estudos sugerem que baixos níveis de vitamina D estão associados à presença de neuropatia periférica em pacientes com diabetes, bem como à piora dos sintomas dessa condição (PITTAS, et al., 2007).

3. OBJETIVOS

a. Objetivo Geral

Realizar uma revisão da literatura para avaliar a associação entre os níveis séricos de vitamina D com o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares diabéticas.

b. Objetivos específicos

- Verificar a associação do nível de vitamina D com o risco de complicações microvasculares diabéticas.
- Definir o nível de vitamina D sanguínea associada ao risco de complicações microvasculares diabéticas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

a. Estratégia de Busca

A revisão sistemática da literatura foi conduzida de acordo com as diretrizes metodológicas internacionais, denominadas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA.

Foram selecionados estudos nas bases de dados MEDLINE (PubMed). A estratégia de busca utilizou a combinação de termos livres e de indexação, desenvolvida primeiramente para o MEDLINE. A estratégia de busca desenvolvida para o MEDLINE encontra-se representada no quadro 1.

Quadro 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA ESTABELECIDADA PARA O MEDLINE

```
((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR
"ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND
(("microvascular"[All Fields] OR "microvascularity"[All Fields] OR
"microvascularization"[All Fields] OR "microvascularized"[All Fields]) AND
("diabete"[All Fields] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR
("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All
Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR
("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes
insipidus"[All Fields] OR "diabetic"[All Fields] OR "diabetics"[All Fields] OR
"diabets"[All Fields]))) NOT ("review"[Publication Type] OR "review
literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) NOT (("meta
analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR
"meta analysis"[All Fields]) AND ("systematic review"[Publication Type] OR
"systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All
Fields]))) AND (2014:2024[pdat])
```

b. Seleção

A seleção dos estudos aconteceu em três etapas, seguindo os critérios de inclusão, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com deficiência de vitamina D e

complicações microvasculares.

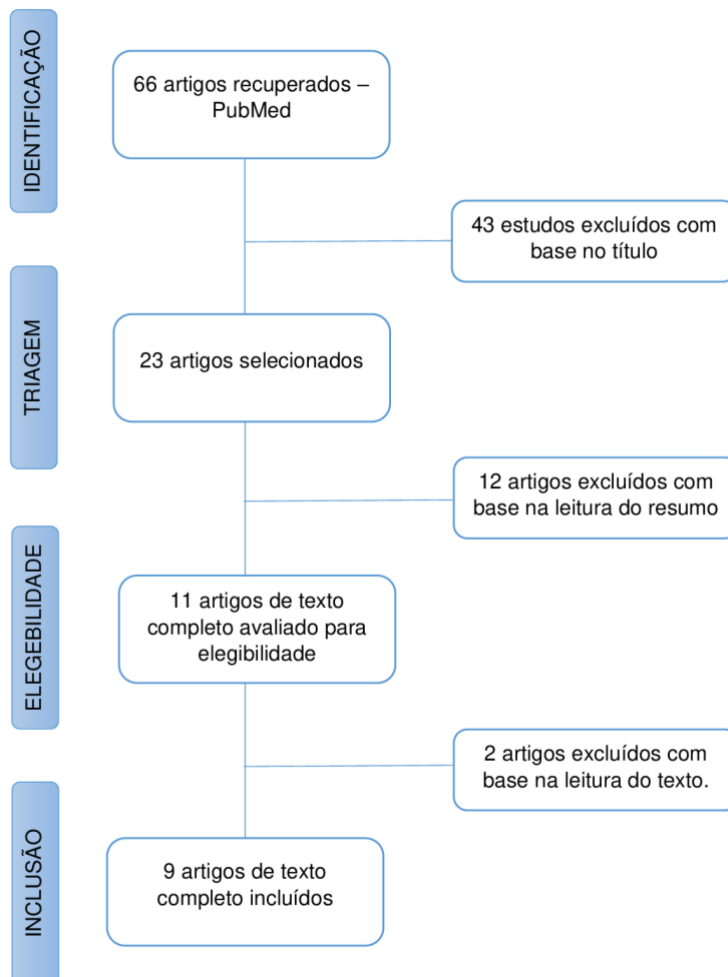
Primeiramente os estudos foram selecionados pela leitura do título, e posteriormente, pela leitura dos resumos. A leitura do texto completo foi realizada para os artigos dos resumos selecionados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Seleção dos artigos

O processo de busca recuperou 64 artigos, onde 23 artigos foram selecionados para posterior leitura dos resumos dentro dos critérios de inclusão, por fim foram selecionados 11 artigos para leitura completa do texto e restando, no final, 9 artigos, que foram incluídos no estudo. Os artigos não selecionados tratam-se de estudos abordando outras condições que não se relacionavam com o tema deste trabalho.

Figura 3: Diagrama de fluxo PRIMA dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: autoria própria

5.2. Identificação dos níveis séricos de vitamina D

Para realização deste estudo foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE (PubMed), sendo recuperados por fim da seleção 9 artigos, seguindo o

critério de seleção e inclusão (Quadro 2). Inicialmente, observamos que não existe uma padronização referente ao nível sérico de vitamina D. Ao analisarmos o quadro 2 percebemos que os níveis séricos variam entre os artigos. Alguns artigos seguem diretrizes bem definidas, como as da Endocrine Society (A1 e A9), da OMS (A7), e as diretrizes do Instituto de Medicina (A6), enquanto outros não informam a padronização específica (A2, A3, A5, A8). Porém, por mais que os artigos 1 e 9 sigam as diretrizes de prática clínica da Endocrine Society, eles abordam de maneiras diferentes essa classificação (Quadro 2).

As diretrizes sobre os níveis de vitamina D variam conforme as recomendações de diferentes organizações de saúde. Nos artigos incluídos no estudo foram citados três diferentes diretrizes sendo elas: a Sociedade de Endocrinologia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Instituto de Medicina (IOM) (atualmente, a Academia Nacional de Medicina dos Estados Unidos).

Tabela 2: classificação da vitamina D pelas diretrizes da Sociedade de Endocrinologia, OMS e do IOM

Organização	Deficiência	Insuficiência	Suficiência	Toxicidade
Sociedade de Endocrinologia	<20	21–29	30–100	>150
OMS	<20	Não definido	>20	Não definido
Instituto de Medicina (IOM)	<20	Não classifica	≥20	>50

Essas recomendações refletem diferentes abordagens, sendo a da Sociedade de Endocrinologia mais específica para situações clínicas, enquanto as diretrizes da OMS e do IOM são voltadas à saúde pública.

Quadro 2: Quadro sinóptico

ARTIGOS SELECIONADOS						
Artigos	Título	Ano	Autor	Tamanho da amostra	Níveis de Vitamina D (ng/mL)	Padronização da VD
A1	Vitamin D Status, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Risk of Microvascular Complications Among Individuals With Type 2 Diabetes: A Prospective Study.	2023	CHEN, et al.	14709 pacientes	Deficiência Grave - < 10 Deficiência - 10 - 20 Insuficiente - 20 - 30 Suficiente - ≥ 30	Diretrizes de prática clínica da Endocrine Society
A2	Cardiovascular and microvascular outcomes according to vitamin D level and genetic variants among individuals with prediabetes: a prospective study	2023	ZHONG, et al.	56387 pacientes	Deficiência Grave - < 10 Deficiência - 10 - 20 Insuficiente - 20 - 30 Suficiente - ≥ 30	Não informado
A3	Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes: risk factors and association with glycemic control and established microvascular complications.	2022	STIEBE N, et al.	208 pacientes	Deficiência Grave - < 10 Deficiência - 10 - 20 Insuficiência 20 - 30 Suficiência - ≥ 30	Não informado
A4	Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are	2015	ZOPPINI, et al.	715 pacientes	Deficiência - < 20 Hipovitaminose D - <30	Não informado

	associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes.					
A5	The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus.	20 15	USLUO GULLA RI, et al.	669 pacientes	Deficiência - < 20 Suficiente- ≥ 20	Não informado
A6	Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes.	20 15	HERRM ANN M, et al.	9795 pacientes	Deficiência - < 20 Suficiente- ≥ 20	Instituto de Medicina
A7	Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes.	20 14	BAJAJ, et al.	288 pacientes	Insuficiente- < 20 Suficiente - > 30	Definição da OMS.
A8	Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus.	20 21	ZHAO, XIA, YIN	815 pacientes	Deficiência - <10 Insuficiente - 10 - 20 Suficiente - ≥ 20	Não informado
A9	Association of vitamin D2 and D3 with type 2 diabetes complications.	20 20	AHMED , et al.	496 pacientes	Deficiência - <20 Insuficiente - 20 - 30 Suficiente - > 30	Endocrine Society

Fonte: autoria própria

Já foi relatado por alguns autores que o risco de diabetes e anormalidades metabólicas associadas aumenta com a deficiência de vitamina D. Os níveis séricos de vitamina D podem influenciar no risco de desenvolver doenças metabólicas, como diabetes tipo 2, síndrome metabólica e resistência à insulina (KHAN et al., 2013). A falta de padronização para definição dos níveis de vitamina D em estudos clínicos e de pesquisa apresenta vários desafios que afetam tanto a interpretação dos resultados quanto a aplicação prática das descobertas. A ausência de critérios padronizados para definir deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D dificulta a comparação entre estudos, o que pode resultar em conclusões inconsistentes ou contraditórias, comprometendo a compreensão geral sobre a relação da vitamina D com diversas condições de saúde, como as complicações microvasculares no diabetes tipo 2.

Além disso, essa falta de consenso pode levar a interpretações variadas dos resultados entre profissionais de saúde e pesquisadores. Por exemplo, um paciente classificado como deficiente em vitamina D em um estudo pode ser considerado suficiente em outro, dependendo dos critérios adotados. Isso também gera dificuldades na formulação de diretrizes clínicas, pois, sem uma padronização, torna-se complicado desenvolver recomendações baseadas em evidências sólidas para o manejo de pacientes com diabetes tipo 2 e outras condições relacionadas à vitamina D. A ausência de diretrizes claras pode resultar em abordagens terapêuticas ineficazes ou inconsistentes.

Por fim, a continuidade dessa falta de padronização pode perpetuar a confusão na pesquisa científica, dificultando o avanço do conhecimento sobre o papel da vitamina D em várias condições de saúde. Assim, a padronização dos níveis de vitamina D em estudos futuros é essencial para garantir a consistência e a comparabilidade dos dados, facilitando a elaboração de diretrizes clínicas mais robustas no sentido de contribuir para uma prática clínica mais eficaz evitando assim a prática clínica baseada em evidências.

5.3. Identificação das complicações microvasculares

A tabela 2 apresenta o número de pacientes com as seguintes complicações microvasculares: retinopatia, neuropatia e nefropatia por artigo. Observa-se que

alguns estudos como descritos nos artigos A2 e A4, não levaram em conta a neuropatia como sendo uma complicação microvascular. Enquanto os artigos A3, A6 e A9 não subdividem os pacientes de acordo com o tipo de complicação microvascular que ele apresenta. Vale ressaltar que as complicações microvasculares são observadas em indivíduos com diabetes crônica da diabetes e envolvem os menores vasos sanguíneos, principalmente dos olhos, rins e sistema neural, portanto essas complicações são comuns (FASELIS et al., 2020).

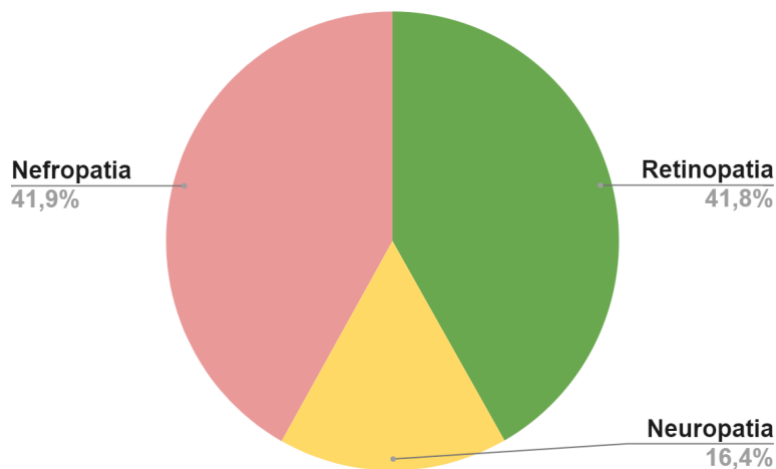
Tabela 3: relação de pacientes com retinopatia, neuropatia e nefropatia

Artigos	Total de pacientes com retinopatia n/%	Total de pacientes com neuropatia n/%	Total de pacientes com nefropatia n/%	Total n/%
A1	527/32.81%	298/18.55%	781/48.63%	1606/100%
A2	717/ 74.22%	Não avaliou	249/25.77%	966/100%
A3	Não subdivide	Não subdivide	Não subdivide	-
A4	225/ 33.93%	Não avaliou	438/66.06%	663/100%
A5	73/28.85%	89/35.17%	91/35.96%	253/100%
A6	Não subdivide	Não subdivide	Não subdivide	-
A7	54/32.92%	56/34.14%	54/32.92%	164/100%
A8	222/31.66%	270/38.51%	209/29.81%	701/100%
A9	Não subdivide	Não subdivide	Não subdivide	-
TOTAL (n)	1818	713	1822	4353

Fonte: autoria própria

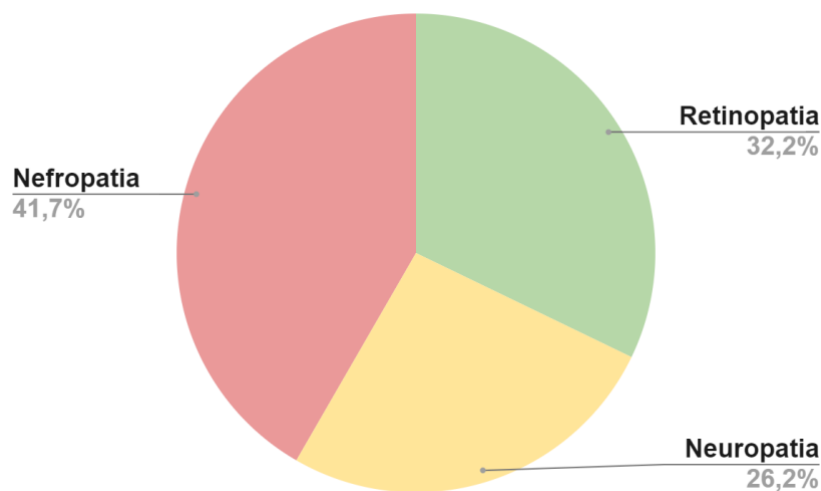
Considerando os artigos A1, A2, A5, A7 e A8, percebemos que as complicações microvasculares retinopatia e nefropatia foram mais prevalentes, porém, vale ressaltar que existem estudos que não levaram em consideração a neuropatia como complicação microvascular (Gráfico 1).

Gráfico 1: Porcentagem de comparação microvasculares observadas nos estudos A1, A2, A5, A7 e A8.



Ao comparar apenas os estudos que subdividem os pacientes considerando todos os tipos de complicações microvasculares (A1, A5, A7, A8), temos que a nefropatia é a complicação mais prevalente, seguida pela retinopatia e, por fim, pela neuropatia. (Gráfico 2)

Gráfico 2: Porcentagem de comparação microvasculares observadas nos estudos A1, A5, A7 e A8.



Esses achados destacam a importância do monitoramento e da gestão das complicações renais em pacientes com diabetes, uma vez que a nefropatia não só é a complicação mais comum, como também pode levar a consequências graves, como insuficiência renal crônica. Por outro lado, a prevalência relativamente menor de neuropatia pode levar a uma menor priorização nos cuidados, mas ainda assim requer atenção, especialmente em pacientes com maior risco de desenvolver essa

complicação. Estes resultados demonstram que o cuidado do paciente com DM precisa ser ampliado, ou seja, o paciente precisa ter acompanhamento regular com especialistas para rastreio e monitoramento, como neurologistas, nefrologistas e oftalmologistas, com o intuito de identificar e evitar a evolução das complicações microvasculares. Dessa forma o tratamento do DM não se resume somente ao controle glicêmico e sim em aumentar a qualidade e expectativa de vida por meio da redução da morbimortalidade associadas à doença.

5.4. Desfecho clínico

Para sintetizar as informações encontradas em cada estudo e fazer uma associação entre elas, foi montado um quadro com os desfechos clínicos de cada estudo (Quadro 3). Podemos perceber que a maioria dos estudos aponta para uma associação significativa entre níveis baixos de vitamina D e o aumento do risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes tipo 2, embora a relação causal e os benefícios da suplementação de vitamina D ainda necessitem de mais pesquisas para serem completamente compreendidos.

Quadro 3: Desfecho clínico dos artigos selecionados.

Artigos	Desfecho clínico
A1	Os resultados mostraram que concentrações mais altas de 25(OH)D estavam associadas a um risco significativamente menor de complicações microvasculares diabéticas. Comparando com participantes com níveis de 25(OH)D inferiores a 25 nmol/L, aqueles com níveis de 25(OH)D iguais ou superiores a 75 nmol/L apresentaram uma redução no risco ajustado multivariável para complicações microvasculares compostas, retinopatia diabética, nefropatia diabética e neuropatia diabética.
A2	Os níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) estão associados de maneira significativa e não linear a um risco aumentado de doenças cardiocerebrovasculares em indivíduos com pré-diabetes. Além disso, polimorfismos no gene do receptor de vitamina D (VDR), especialmente o rs2228570 (FokI), podem modificar essas associações. O estudo sugere que a manutenção de uma concentração segura de 25(OH)D pode ser uma estratégia importante para prevenir complicações vasculares em pessoas com pré-diabetes, porém nenhuma associação significativa de

	níveis de soro 25(OH)D com nefropatia ou retinopatia.
A3	O estudo revelou que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). Além disso, a nefropatia diabética foi a complicação microvascular mais fortemente associada a níveis baixos de 25OHD, especialmente naqueles com albuminúria, destacando a importância da monitoração e possível suplementação de vitamina D nesses pacientes para melhorar o controle glicêmico e reduzir o risco de complicações renais.
A4	Os resultados mostraram uma relação inversa e significativa entre os níveis de 25(OH)D e a gravidade das complicações microvasculares, como retinopatia e nefropatia. Especificamente, níveis mais baixos de 25(OH)D foram associados a um risco aumentado de complicações microvasculares. Esses achados sugerem que a deficiência de vitamina D pode estar associada a um maior risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, o estudo é de natureza transversal, o que limita a possibilidade de estabelecer uma relação causal direta. A potencial influência da suplementação de vitamina D na redução do risco dessas complicações permanece incerta e merece investigação adicional.
A5	Os resultados sugerem que níveis mais baixos de 25-OH vitamina D estão associados a um risco aumentado de complicações microvasculares, particularmente nefropatia, em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, o estudo não encontrou correlação significativa entre HbA1c e níveis de 25-OH vitamina D.
A6	Os resultados indicaram que 50% dos pacientes apresentavam níveis baixos de vitamina D (<50 nmol/L), o que foi associado a uma maior incidência de eventos macrovasculares e microvasculares ao longo dos cinco anos de seguimento. Este estudo evidencia a importância do monitoramento dos níveis de vitamina D em pacientes com diabetes tipo 2, pois a deficiência dessa vitamina pode estar associada a um risco aumentado de eventos vasculares, contribuindo potencialmente para o agravamento das complicações da doença. Embora a associação tenha sido identificada, o estudo ressalta que ainda não foi estabelecida uma relação causal definitiva entre os níveis de 25OH-D e o desenvolvimento dessas

	complicações. Isso sugere a necessidade de mais pesquisas para entender melhor essa conexão.
A7	O estudo encontrou uma associação significativa entre os níveis baixos de vitamina D e a presença de complicações microvasculares em pacientes com diabetes tipo 2. Os pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram uma maior prevalência de neuropatia, retinopatia e nefropatia, tanto isoladamente quanto em combinação. Além disso, a gravidade das complicações microvasculares aumentou à medida que os níveis de vitamina D diminuíram.
A8	O estudo demonstrou que níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D) estavam significativamente associados a uma maior prevalência de complicações microvasculares diabéticas, como neuropatia periférica diabética (DPN) e nefropatia diabética (DN). Pacientes com DPN e/ou DN apresentaram níveis séricos de 25 (OH) D mais baixos em comparação com pacientes com diabetes tipo 2 (T2DM) sem complicações microvasculares. A pesquisa indica que manter níveis adequados de vitamina D pode ser uma estratégia importante para proteger esses pacientes contra essas complicações, embora não tenha encontrado uma associação significativa com a retinopatia diabética.
A9	Os níveis mais elevados de vitamina D2 estavam associados com hipertensão e dislipidemia em indivíduos diabéticos, especialmente em mulheres. No entanto, esses níveis não estavam relacionados à retinopatia diabética ou nefropatia. Por outro lado, os níveis de vitamina D3 foram mais baixos em indivíduos diabéticos e estavam associados à retinopatia diabética, mas não apresentaram relação com dislipidemia ou hipertensão. Não houve associação significativa entre os níveis de vitamina D2 ou D3 e neuropatia diabética.

Fonte: autoria própria

O quadro 3 resume os resultados de vários estudos que investigaram a associação entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Os artigos A1, A3, A4, A6, A7 e A8, consistentemente, relatam que níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) estão associados a um maior risco de complicações microvasculares, como neuropatia, retinopatia e nefropatia. Este padrão sugere que a deficiência de vitamina D pode ser um fator de risco significativo para o

desenvolvimento dessas complicações em pacientes com DM2. Os artigos (A2 e A9) exploram não apenas a associação com a vitamina D total, mas também a influência de polimorfismos genéticos no gene do receptor de vitamina D (VDR) e a diferença entre os tipos de vitamina D (D2 e D3) sobre as complicações microvasculares e macrovasculares. O artigo A2, por exemplo, destaca a modificação da associação, dos níveis mais baixo de VD com risco aumentado de doenças cardiocerebrovasculares em indivíduos com pré-diabetes, pela presença de polimorfismos VDR, sugerindo uma interação complexa entre genética e níveis de vitamina D. Já o artigo A9 diferencia as associações entre vitamina D2 e D3 com várias complicações, indicando que o tipo de vitamina D também pode ser relevante para o surgimento das complicações.

Os achados gerais do quadro 3 reforçam a importância da vitamina D na prevenção de complicações microvasculares em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, a falta de padronização nos níveis considerados adequados de 25(OH)D e a diversidade nos desfechos dos estudos indicam a necessidade de mais pesquisas para estabelecer diretrizes claras e aplicáveis na prática clínica. Os estudos também sugerem que os fatores genéticos ligados à ação da vitamina D podem desempenhar um papel importante, apontando para a necessidade de abordagens personalizadas no manejo de pacientes com DM.

Embora a maioria dos estudos concorde que baixos níveis de vitamina D estão associados a um maior risco de complicações, a relação causal ainda não está completamente estabelecida. Isso ressalta a necessidade de ensaios clínicos controlados e randomizados para confirmar esses achados e explorar o potencial da suplementação de vitamina D como uma intervenção preventiva. A diversidade nos resultados sobre a influência de polimorfismos genéticos e a comparação entre vitamina D2 e D3 abre novos caminhos para pesquisas futuras, focando em estratégias personalizadas para a prevenção e tratamento de complicações microvasculares do diabetes.

5.5. Associação dos níveis séricos de Vitamina D e as complicações microvasculares

Após a análise de todos os artigos, foi elaborada uma tabela que apresenta a proporção de pacientes com cada nível sérico de vitamina D (deficiência grave, deficiência, insuficiência e suficiência) que apresentavam uma determinada complicação microvascular (retinopatia, neuropatia e nefropatia). Essa proporção foi calculada dividindo o número de pacientes com um nível específico de vitamina D que tinham determinada complicação microvascular pelo total de pacientes com aquela determinada complicação. Estes dados foram sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4: Relação de pacientes com determinado nível sérico com sua determinada complicação microvascular dividida pelo total de pacientes daquele mesmo nível de vitamina D.

	Retinopatia (n=1818) - %	Neuropatia (n=713) - %	Nefropatia (n=1815) - %
Deficiência grave de VD	11,8	11,2	12,6
Deficiência de VD	35,1	29,6	29,8
Insuficiência de VD	39,3	41,1	44,4
Suficiência de VD	13,8	18,1	13,3
Total	100,0	100,0	100,0

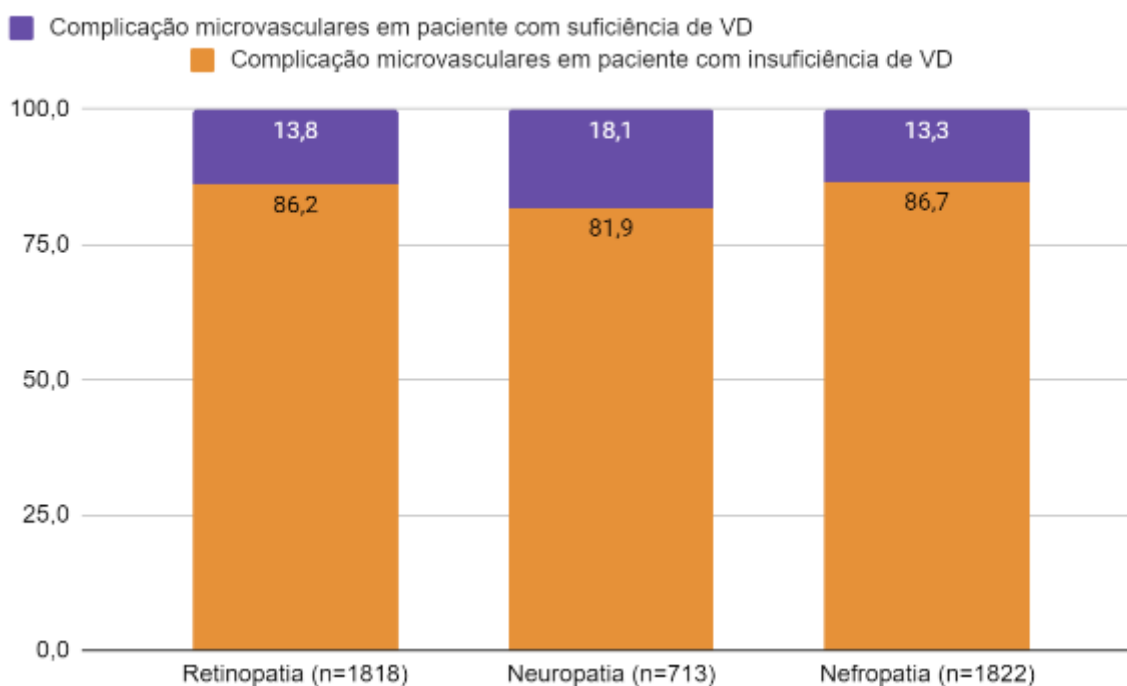
Fonte: autoria própria

Com base nos dados retirados dos artigos analisados, conclui-se que em todos os casos, a prevalência das complicações microvasculares é significativamente maior em pacientes com deficiência ou insuficiência de vitamina D, sendo as mais altas entre aqueles com insuficiência de VD (acima de 39%). Já os pacientes com níveis suficientes de vitamina D apresentam as menores taxas de complicações microvasculares.

Com isso, para analisarmos melhor subdividimos os níveis de VD apenas em suficiente e insuficiente, sendo que os dados do nível insuficiente foi a soma da deficiência grave, deficiência e insuficiência da tabela 3. Vale ressaltar que os estudos (A3, A6, A9) não apresentaram o número de pacientes para cada condição clínica analisada, ou seja, apresentaram dados secundários, com isso foram excluídos da

análise. Já os estudos (A2 e A4) apesar de não levarem em consideração a neuropatia como uma complicação microvascular, foram incluídos na análise.

Gráfico 3: Gráfico da relação de pacientes com determinado nível sérico com sua determinada complicação microvascular dividido pelo total de pacientes com a mesma complicação.



Ao subdividir os níveis de vitamina D em apenas dois grupos, suficiente e insuficiente, foi possível perceber que a maior parte dos pacientes que apresentaram complicações microvasculares possuem níveis séricos de VD considerados abaixo do normal. (Gráfico 3)

Apesar de todos os resultados indicarem a relação da vitamina D com a complicação microvascular, são necessários mais estudos para elucidar essa causa e o mecanismo que a vitamina D desempenha no organismo para essa predisposição a complicações microvasculares.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revisou a literatura atual sobre a associação entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A análise dos artigos selecionados sugere que níveis baixos de vitamina D estão significativamente associados a um aumento do risco de complicações microvasculares, como retinopatia, neuropatia e nefropatia. Esses achados destacam a importância potencial da vitamina D na gestão e prevenção dessas complicações, embora a relação causal ainda não esteja completamente estabelecida.

Um achado importante foi a observação da falta de padronização nos critérios de definição dos níveis de vitamina D entre os estudos, o que dificulta a comparação dos resultados e a formulação de diretrizes clínicas claras. Portanto, é essencial que futuras pesquisas adotem critérios padronizados para a avaliação dos níveis séricos de vitamina D e explorem mais profundamente a relação causal e os possíveis benefícios da suplementação de vitamina D.

Em suma, embora a evidência sugira uma associação entre a deficiência de vitamina D e o aumento do risco de complicações microvasculares em pacientes com DM, são necessárias mais investigações para confirmar esses achados e definir recomendações clínicas mais concretas. Com isso, conclui-se que a padronização dos estudos e a realização de ensaios clínicos randomizados são passos fundamentais para avançar o conhecimento nesta área e melhorar os cuidados oferecidos aos pacientes com diabetes tipo 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abhary, S., Hewitt, AW, Burdon, KP, Craig, JE, 2009. Uma meta-análise sistemática de estudos de associação genética para retinopatia diabética. *Diabetes* 58, 2137–2147

AHMED, L. H. M. et al. Association of vitamin D2 and D3 with type 2 diabetes complications. *BMC endocrine disorders*, v. 20, n. 1, 2020.

American Association of Clinical Endocrinologists. Disponível em: <<https://www.aace.com/>>.

American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes—2022." *Diabetes Care*, 2022.

BAJAJ, S. et al. Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, v. 18, n. 4, p. 537, 2014.

CHEN, X. et al. Vitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: A prospective study. *Diabetes care*, v. 46, n. 2, p. 270–277, 2023.

Cobertura Internacional do ADA – SBD – Cobertura Exclusiva da 83a Sessão Científica da ADA. Disponível em: <https://diabetes.org.br/ada_2023/?utm_source=google-ads&utm_medium=search&utm_campaign=ada-2023&gclid=CjwKCAiAs6-sBhBmEiwA1NI8s1KWxPB_aBpQUCCwG9vjCDZERcWKLdpp2iocpkKi2dwNyZwEmw-EChoCu94QAvD_BwE>. Acesso em: 14 jan. 2024.

Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):431-455. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.005. PMID: 34399955.

DARENKAYA, M. A.; KOLESNIKOVA, L. I.; KOLESNIKOV, S. I. Oxidative stress: Pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic

approaches to correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*, v. 171, n. 2, p. 179–189, 2021.

DARIYA, B.; NAGARAJU, G. P. Advanced glycation end products in diabetes, cancer and phytochemical therapy. *Drug discovery today*, v. 25, n. 9, p. 1614–1623, 2020.

Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-124. doi:10.2174/1570161117666190502103733

FASELIS, C. et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, v. 18, n. 2, p. 117–124, 2020.

Ferraz, C., et al. Associação entre vitamina D, controle glicêmico e complicações microvasculares no diabetes tipo 1. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, vol.31, num. 2, pp. 1-7, 2018

Fiocruz.br, Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes - Vitamina D / ILSI Brasil. <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/12/Fasc%C3%ADculo-VITAMINA-D-final-ok-autora.pdf>.

Acesso em 28 de agosto de 2024.

Fong, DS, Aiello, LP, Ferris III, FL, Klein, R., 2004. Retinopatia diabética. *Cuidados com diabetes* 27, 2540–2553.

HERRMANN, M. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: A predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 38, n. 3, p. 521–528, 2015.

Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.

IDF, International Diabetes Federation. Diabetes gestacional, ago. 2023. Disponível em < <https://idf.org/about-diabetes/gestational-diabetes/> > Acesso em 28 de agosto de 2023.

IDF, International Diabetes Federation. Diabetes tipo 1, ago. 2023. Disponível em <<https://idf.org/about-diabetes/type-1-diabetes/> > Acesso em 28 de agosto de 2023.

IDF, International Diabetes Federation. Diabetes tipo 2, ago. 2023. Disponível em <<https://idf.org/about-diabetes/type-2-diabetes/> > Acesso em 28 de agosto de 2023.

Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S, Lloyd M, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1400-2.

LUTCHMANSINGH, F. K.; HSU, J. W.; BENNETT, F. I. Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascu- lar complications and glycemia. *PLoS One*, v. 13, n. 6, 2018.

Maeda, S. S.; et al. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. Vol. 58. Núm. 5. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica - Diabetes Mellitus; 2013

Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the CaDDM randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):486-494. doi:10.3945/ajcn.111.011684.

NELLAIAPPAN, K. et al. Diabetic complications: An update on pathobiology and therapeutic strategies. *Current diabetes reviews*, v. 18, n. 1, 2022.

PITTAS, A. G., et al. "The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis". *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, no 6, 2007, p. 2017–2029, doi:10.1210/jc.2007-0298.

Palomer, X., González-Clemente, J. M., Blanco-Vaca, F., & Mauricio, D. "Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus." *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008.

SCHLEICHER, E. D.; WEIGERT, C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney international*, v. 58, p. S13–S18, 2000.

STIEBEN, L. A. R. et al. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes risk factors and association with glycemic control and established microvascular complications. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, v. 79, n. 3, p. 235, 2022.

TECILAZICH, F.; FORMENTI, A. M.; GIUSTINA, A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, v. 22, n. 4, p. 715–727, 2021.

Thomas P. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: S54-7.

Thomas, R., Halim, S., Gurudas, S., Sivaprasad, S., & Owens, D. R. "IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2019." *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2021.

Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-83.

USLUOGULLARI, C. A. et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC endocrine disorders*, v. 15, n. 1, 2015.

Wang, Q., Xi, B., Reilly, KH, Liu, M., Fu, M., 2012. Avaliação quantitativa das associações entre quatro polimorfismos (FokI, Apal, Bsml, TaqI) do gene do receptor de vitamina D e risco de diabetes mellitus. *Mol. Biol. Representante* 39, 9405–9414.

WEIGERT, C. et al. Glutamine:fructose-6-phosphate aminotransferase enzyme activity is necessary for the induction of TGF- β 1 and fibronectin expression in mesangial cells. *Diabetologia*, v. 46, n. 6, p. 852–855, 2003.

ZHAO, W.-J.; XIA, X.-Y.; YIN, J. Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese medical journal*, v. 134, n. 7, p. 814–820, 2021.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global a etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, v. 14, n. 2, p. 88–98, 2018.

ZHONG, P. et al. Cardiovascular and microvascular outcomes according to vitamin D level and genetic variants among individuals with prediabetes: a prospective study. *Journal of translational medicine*, v. 21, n. 1, 2023.

ZOPPINI, G. et al. Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ open diabetes research & care*, v. 3, n. 1, p. e000058, 2015.