

Vitamina D e neuropatia periférica diabética - uma revisão integrativa

Vitamin D and diabetic peripheral neuropathy - an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n6-456

Recebimento dos originais: 17/11/2023

Aceitação para publicação: 19/12/2023

Tiago Fernandes Cardoso

Graduando em Medicina

Instituição: Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos (CEPAM - UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto – SP, CEP: 15030-070

E-mail: tiagoatpc@gmail.com

Bruna Letícia Buzati Pereira

Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica

Instituição: Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos (CEPAM - UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto – SP, CEP: 15030-070

E-mail: brunabuzati@hotmail.com

Silvana Regina Perez Orrico

Doutora em Ciências Odontológicas

Instituição: Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da União das Faculdades dos Grandes Lagos (CEPAM - UNILAGO)

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsen, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto – SP, CEP: 15030-070

E-mail: silvana.regina@unilago.edu.br

RESUMO

Introdução: A Neuropatia Periférica Diabética é a complicação mais comum em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2, estando presente em mais de 50% dos diabéticos. Ainda, a deficiência de vitamina D é muito prevalente em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2. Em vista disso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura acerca da relação entre vitamina D e neuropatia periférica diabética. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura nas plataformas PUBMED (US National Library of Medicine), EMBASE, SCIELO (Scientific Eletronic Library), SCOPUS e LILACS no período de janeiro/2011 a dezembro/2022. Foram encontrados 623 artigos, dos quais 25 foram incluídos. **Resultados:** Os níveis séricos de vitamina D foram menores nos pacientes com Neuropatia Periférica Diabética. Ainda, os grupos classificados como deficientes/insuficientes em vitamina D esteve relacionado com maior prevalência de Neuropatia Periférica Diabética em comparação aos indivíduos com níveis suficientes de vitamina D. **Conclusão:** A maioria dos estudos demonstrou correlação positiva entre deficiência/insuficiência de vitamina D e Neuropatia Periférica Diabética. A vitamina D pode ser considerada um fator de risco para a Neuropatia Periférica Diabética, independente de outros fatores já conhecidos, e deve ter seus níveis rotineiramente mensurados para pacientes diabéticos.

Palavras-chave: neuropatia periférica, neuropatia periférica diabética, neuropatia diabética, diabetes tipo 2, vitamina D, deficiência de vitamina D.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic Peripheral Neuropathy is the most common complication in patients with Type 2 Diabetes mellitus, being present in more than 50% of diabetics. Still, vitamin D deficiency is very prevalent in patients with type 2 Diabetes mellitus. In view of this, the present study aims to carry out an integrative review of the literature on the relationship between vitamin D and diabetic peripheral neuropathy. **Materials and Methods:** A literature review was carried out on the PUBMED (US National Library of Medicine), EMBASE, SCIELO (Scientific Electronic Library), SCOPUS and LILACS platforms from January/2011 to December/2022. 623 articles were found, of which 25 were included. **Results:** Serum vitamin D levels were lower in patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. Even so, groups classified as deficient/insufficient in vitamin D were related to a higher prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy compared to individuals with sufficient levels of vitamin D. **Conclusion:** Most studies demonstrated a positive relationship between vitamin D deficiency/insufficiency and Peripheral Neuropathy Diabetic. Vitamin D can be considered a risk factor for Diabetic Peripheral Neuropathy, independent of other known factors, and its levels should be routinely measured for diabetic patients.

Keywords: peripheral neuropathy, diabetic peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, type 2 Diabetes, vitamin D, vitamin D deficiency.

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel produzida naturalmente pela exposição à luz solar, mas que também pode ser obtida por meio da alimentação com a ingestão de alimentos de origem animal como peixes, gema de ovo e leite¹. Possui importantes funções, principalmente na regulação do conteúdo de cálcio e fósforo, e sua deficiência está relacionada a alterações ósseas como a osteoporose². A Vitamina D parece também ter uma relação estreita com o Diabetes mellitus (DM). O acúmulo de evidências sugere que a Vitamina D participa do processo homeostático da glicose, sendo que a deficiência pode estar relacionada à resistência à insulina e à disfunção das células beta pancreáticas^{1,3}.

Além disso, alguns estudos sugerem que a ingestão adequada de vitamina D pode prevenir ou retardar o aparecimento do diabetes e até mesmo reduzir as complicações para pacientes já diagnosticados com a doença^{4,5}, devido à sua capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o risco de resistência insulínica. A suplementação de vitamina D pode ter um efeito benéfico sobre a ação da insulina de maneira direta, estimulando a expressão do receptor, aumentando assim a responsividade à insulina no transporte da glicose⁶, mas também pelo aumento da exocitose da insulina e melhora da entrada da glicose nos tecidos periféricos⁷. Embora o mecanismo ainda não esteja totalmente esclarecido, há evidências que a

deficiência de vitamina D pode levar a um potencial risco de desenvolvimento de diabetes, complicações diabéticas e doenças cardiovasculares⁸.

A Neuropatia Periférica Diabética (NPD) é uma das complicações mais comuns do diabetes. Cerca de 60-70% das pessoas com DM têm algum tipo de neuropatia, com até 50% dos pacientes neuropáticos experimentando algum grau de sintomatologia dolorosa⁴.

Hiperglicemia, diminuição do fluxo sanguíneo, hipóxia, pró-angiogênese induzida por hipóxia e respostas pró-inflamatórias são fatores que podem desempenhar importante papel na patogênese da NPD. Em relação ao processo inflamatório, é reconhecido que citocinas pró-inflamatórias, dentre elas as interleucinas 13 e 17 (IL-13 e IL-17), podem afetar neurônios e células gliais e estão envolvidas na patogênese da NPD. O mecanismo pelo qual a vitamina D se relaciona com a neuropatia diabética ainda é desconhecido. Entretanto, a deficiência de vitamina D pode ser um fator de risco para NPD devido à sua relação com a inflamação e a hiperglicemia⁹. Embora pesquisas sobre a vitamina D tenham como foco principal o metabolismo do cálcio e a saúde óssea, um crescente corpo de evidências aponta para um importante papel da vitamina D sobre o sistema nervoso e consideram uma possível ação neuroprotetora¹⁰.

Em vista disso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura acerca da relação entre vitamina D e NPD.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A elegibilidade dos estudos ocorreu de acordo com o critério PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study).

P (Population): Indivíduos ≥ 40 anos, de ambos os gêneros, sem distinção de raça ou origem, portadores de DM2, em uso de medicação hipoglicemiante e/ou insulina.

I (Intervention, Exposition): Pacientes com DM2 com deficiência de vitamina D.

C (Control): Pacientes com DM2 sem deficiência de vitamina D.

O (outcome): Prevalência de Neuropatia Periférica.

Tipo de estudo (S): foram considerados artigos em inglês, português ou espanhol.

Foram considerados elegíveis estudos coorte, caso-controle, transversal e revisão sistemática com metanálise, que avaliassem a correlação entre neuropatia periférica e deficiência de vitamina D em pacientes com DM2. A busca foi limitada a estudos em humanos.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: diabetes tipo 2; avaliação clínica e/ou neurofisiológica da neuropatia; dosagem laboratorial de vitamina D.

2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

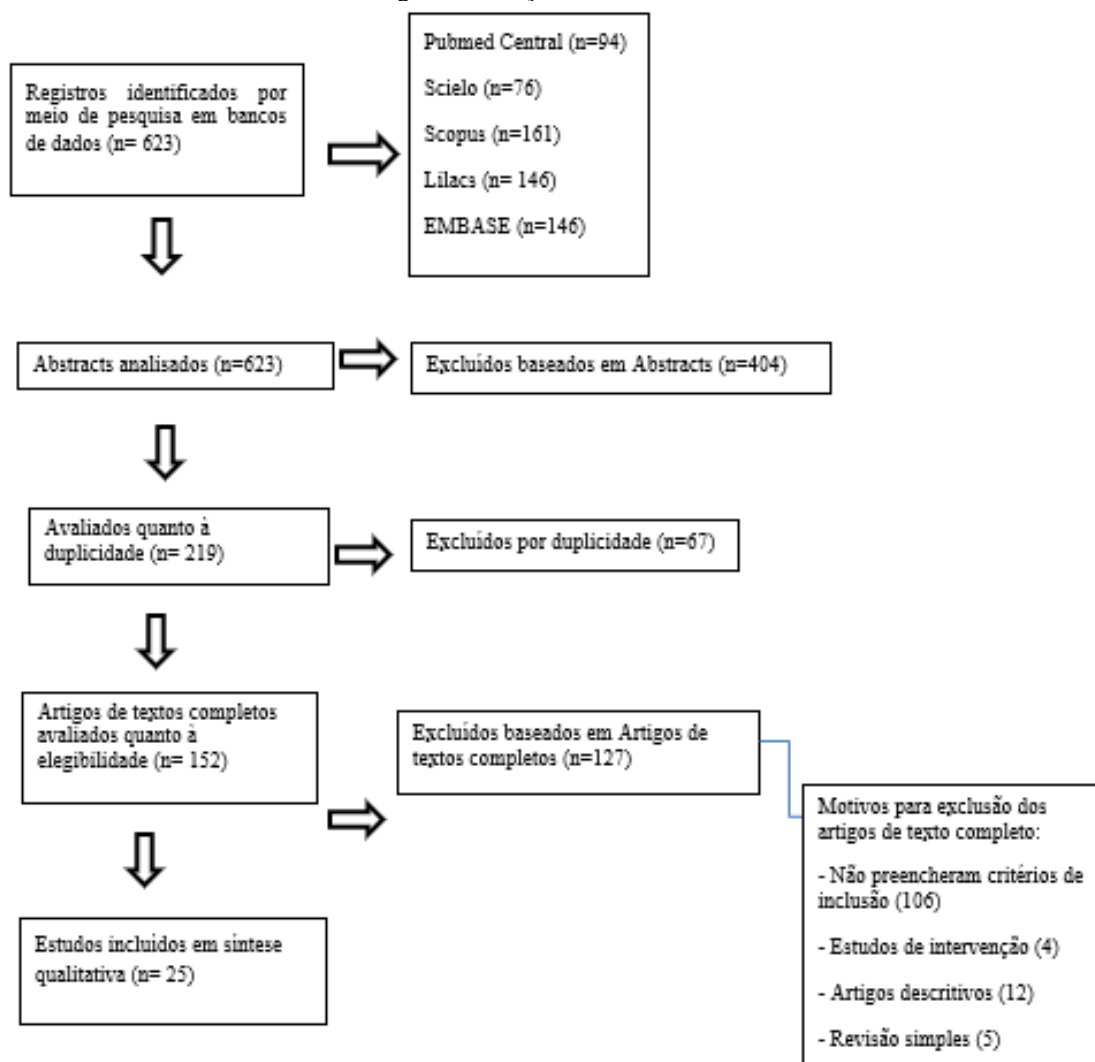
Foram excluídas opinião de experts, relatos de casos, experimental de caso único, série de casos, estudos descritivos, estudos quase-experimentais; indivíduos pré-diabéticos; indivíduos com Diabetes mellitus tipo 1 ou outros tipos de diabetes; gestantes.

2.3 FONTES E MÉTODOS DE PESQUISA

Uma pesquisa manual sistemática foi conduzida nas plataformas PUBMED (US National Library of Medicine), EMBASE, SCIELO (Scientific Eletronic Library), SCOPUS e LILACS usando os descritores “peripheral neuropathy”, “diabetic peripheral neuropathy”, “diabetic neuropathy”, “type 2 diabetes”, “vitamin D”, “vitamin D deficiency” e operadores booleanos and/or. O período de busca compreendeu de janeiro/2011 a dezembro/2022. Além das bases citadas, uma busca foi realizada por escaneamento manual da lista de referências de artigos identificados.

Através da busca nas bases de dados citadas foram encontrados 623 artigos. Após a leitura do abstract foram selecionados 219 artigos, sendo que 67 foram removidos por duplicidade e 152 foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e de exclusão. Destes, 25 artigos atenderam aos critérios e foram incluídos na revisão, sendo: 3 artigos de revisão sistemática com metanálise, 10 estudos transversais, 4 estudos caso-controle, 2 estudos coorte, 2 estudos observacionais retrospectivos, 4 estudos observacionais prospectivos (figura 1). As características desses estudos estão descritas na tabela 1.

Figura 1: Seleção dos Estudos



Fonte: Autoria própria.

3 RESULTADOS

Tabela 1: Relação entre deficiência de vitamina D e Neuropatia Periférica Diabética

Autor/Ano	País	Tipo de Estudo	Nº de pacientes	Método de dosagem da 25(OH)D	Método de avaliação da Neuropatia Periférica	Resultados
Abdelsadek et al., 2018 ¹¹	Egito	Coorte	60	Imunoensaio Enzimático (ELISA)	Estudo de condução nervosa (NCV).	Deficiência de vitamina D mostrou papel significativo e associação independente com DPN.
			67% com NPD			

						Correlação entre níveis séricos de vitamina D e gravidade da neuropatia no DM2
Amadieh et al., 2013¹²	Líbano	Transversal	136 pacientes com DM2	Radioimunoensaio (RIA)	Pontuação de triagem do Reino Unido (presença/ausência de sintomas e sinais de neuropatia em exame físico detalhado)	Níveis de 25-OHD mais baixos em indivíduos com NPD. Baixo nível de 25-OHD é preditor independente de NPD no DM2.
Alamdari et al., 2015¹³	Irã	Caso-Controle	62 pacientes com DM2 53% com NPD	Radioimunoensaio (RIA)	NCV	Associação independente e inversa entre nível de vitamina D e presença/gravidade de NPD.
Bajaj et al., 2014⁷	Irã	Caso-Controle	158 Pacientes com DM2 56 pacientes com NPD	Not Described	Avaliação Clínica NCV	Deficiência de Vitamina D significativamente associada à NPD.
Bilir et al., 2016⁹	Turquia	Transversal	70 pacientes com DM2 53% com NPD	Imunoensaio Enzimático (ELISA)	História clínica Exame neurológico e eletrofisiológico Testes sensoriais quantitativos Testes de função autonômica.	Níveis de vitamina D do grupo DPN mais baixos em relação ao grupo sem NPD.
Butler et al., 2020¹	Catar	Transversal	460 pacientes com DM2	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas (LC-MS/MS)	Limiar de percepção de vibração (Neuro tesiômetro NU-1, Horwell, Reino Unido)	Níveis mais baixos de 25(OH)D3 não foram associados à NPD.

			4,6% com NPD			
Celikbilek et al., 2015¹⁴	Turquia	Observacional Prospectivo	69 pacientes com DM2	Imunoensaio Enzimático (ELISA)	Testes de sensoriais NCV	Níveis séricos de vitamina D significativamente mais baixos em pacientes com NPD.
			35% com NPD			
Esteghamati et al., 2016³	Irã	Caso-Controle	750 pacientes com DM2	Radioimunoensaio (RIA)	DNS Exame físico	Indivíduos com níveis de vitamina D <20ng/ml e >40ng/ml foram mais propensos a apresentar NPD sintomática.
			20% com NPD			
Fan et al., 2018¹⁵	China	Observacional Prospectivo	287 pacientes com DM2	Imunoensaio Enzimático (ELISA)	Reflexo do tornozelo Dor à acupuntura Sensação de vibração ao diapasão (128 Hz)	Nível de 25(OH)D ₃ marcadamente menor no grupo NPD. Deficiência de vitamina D é fator de risco independente para NPD.
			57% com NPD		Sensação de pressão e de temperatura	
He et al., 2017¹⁶	China	Transversal	861 pacientes com DM2	Eletroquimioluminescência (ECL)	Sinais e sintomas neurológicos Neurotensiómetro Eletromiograma	Nível sérico de 25-(OH)D significativamente mais baixo e prevalência mais alta de deficiência de vitamina D na NPD
			10.4% com NPD			
			50.8% com sinais de NPD		NCV	
Herrmann et al., 2015¹⁷	Austrália, Nova Zelândia	Observacional Prospectivo	9795 pacientes com DM2	Imunoensaio Quimioluminescente (CMIA)	Autorrelato de sintomatologia	Baixo nível de 25OH-D significativamente associado com novas complicações

	e Finlândia		14% com sintomas de NPD		Teste de monofilamento anormal	microvasculares, incluindo NPD.
Jung et al., 2016¹⁸	Coréia do Sul	Transversal	257 pacientes com DM2	Radioimunoensaio (RIA)	Neuropatia de Michigan (MNSI) Teste de monofilamento Teste de vibração com diapasão Reflexo do tornozelo	Prevalência de NPD significativamente maior no grupo com deficiência de vitamina D em homens
Lv et al., 2015¹⁹		Revisão Sistemática com Meta- análise	Total: 6 estudos 1484 pacientes com DM2	Radioimunoensaio (RIA) Imunoensaio Enzimático (ELISA)	Not described	Deficiência de vitamina D significativamente associada a risco aumentado de DPN em pacientes com DM2.
Oraby et al., 2019²⁰	Egito	Caso- Controle	25 Pacientes com DM2 25 Pacientes com NPD	Imunoensaio Enzimático (ELISA)	Avaliação Clínica Neuropatia de Michigan (MNSI)	Deficiência de vitamina D altamente prevalente em pacientes com NPD. Níveis mais baixos de vitamina D em mulheres e pacientes com forma grave de neuropatia.
Pinzon et al., 2020²¹	Indonési a	Transversal	53 pacientes com DM2 100% dos pacientes com NPD	Imunoensaio Enzimático (ELISA)	TCNS (Sistema de Pontuação de Neuropatia Clínica de Toronto)	Gravidade da NPD significativamente associada aos níveis de vitamina D
Qu et al., 2017²²		Revisão Sistemática	Total: 10 estudos	Eletroquimiolumine scência (ECL)	Diagnóstico	Deficiência de vitamina D associada à DPN

		com Meta-análise	1368 pacientes com DM2;		padrão de NPD foram definidos na maioria dos estudos.	em caucasianos com DM2. Indivíduos asiáticos: risco 1.22 maior de NPD na deficiência de vitamina D
Saad et al., 2014²³	Arábia Saudita	Transversal	58 pacientes com DM2	Imunoensaio Quimioluminescent e (CMIA)	Neuropatia de Michigan (MNSI)	Nível de vitamina D correlacionado com presença e severidade de NPD
			38 pacientes com NPD		Sistema de Escore Clínico de Toronto (TCSS)	
Senyigit et al., 2019⁸	Turquia	Transversal	163 pacientes com DM2	Eletroquimiolumine scência (ECL)	NCV Presença de sintomatologia clínica	Concentração sérica de 25-(OH)D3 significativamente
			18.4% com NPD		Exame clínico Testes sensoriais EMG	diminuída no grupo DM com NPD.
Shillo et al., 2019²⁴	Inglaterra	Coorte	45 pacientes com DM2	Eletroquimiolumine scência (ECL)	Douleur Neuropathique-4 (DN4)	Níveis de 25(OH)D significativamente menores em indivíduos com NPD.
			69% com NPD		Escore de Comprometimento da Neuropatia do Membro Inferior [NIS(LL)]	
					NCV Testes sensoriais	
Skali et al., 2012²⁵	França	Observacional Prospectivo	111 pacientes com DM2	Radioimunoensaio (RIA)	Percepção de vibração com diapasão (128 Hz)	Concentração de 25(OH)D significativamente mais baixa no

			56% com NPD		Percepção de pressão com Monofilamento 10 g de Semmes-Weinstein.	grupo com NPD. Idade e duração da doença são fatores de influência para NPD e deficiência de Vitamina D é cofator deletério.
Usluogullari et al., 2015²⁶	Turquia	Observacional Retrospectivo	557 pacientes com DM2	Cromatografia Líquida de Alta Performance (CLEA)	Teste de monofilamento anormal Sensação vibratória	Nenhuma associação entre neuropatia e 25-OHD.
Yan et al., 2020²⁷	China	Transversal	164 pacientes com DM2 46.3% com NPD	Eletroquimioluminescência (ECL)	Questionário de sintomatologia dolorosa Teste de percepção vibratória Teste de monofilamento anormal	Níveis de 25(OH)D circulante significativamente inferiores em indivíduos com NPD.
Yang et al., 2017²⁸	China	Observacional Retrospectivo	160 pacientes com DM2 50% com NPD	Imunoensaio Quimioluminescente (CMIA)	Manifestação clínica (percepção de dor, sentido de pressão, sensação de vibração ou empurrão do tornozelo) Eletromiografia.	Grupo NPD: nível de vitamina-D significativamente mais baixo. Correlação negativa entre nível de vitamina D e curso da doença, HbA1c, LDL-c e TC. Correlação negativa entre nível de vitamina D e NPD.
Zhang et al., 2019²⁹		Revisão Sistemática com Meta-análise	Total de 13 estudos 2814 pacientes com DM2	Not described	Not described	Concentração de 25(OH)D no grupo com NPD menor em relação ao grupo sem DPN.

Zhao et al., 2021 ³⁰	China	Transversal	815 pacientes com DM2	Eletroquimiolumine scência (ECL)	Avaliação clínica NCV	Nível sérico de 25- OH-D significativamente menor em pacientes com NPD. Aumento significante da prevalência de NPD com redução dos níveis séricos de 25 (OH) D.
			37% com NPD			

Fonte: Autoria própria.

3.1 DEFICIÊNCIA/INSUFICIÊNCIA DE VITAMINA D E NPD

Dentre os 25 estudos descritos, 19 deles exploraram a correlação entre NPD e estado de deficiência/insuficiência de vitamina D^{3,7,11,12,14-23,25,26,28-30}, sendo que 18 encontraram uma relação positiva entre a deficiência/insuficiência de Vitamina D e a NPD. Os demais (7) exploraram a relação da NPD apenas com níveis séricos.

Dentre estes estudos^{3,7,11,12,14-17,19-21,23,25,28-30}, dezesseis demonstraram que a deficiência de vitamina D tem um papel significativo e importante associação com NPD. Outros estudos também evidenciaram a significativa associação entre prevalência de NPD e deficiência de vitamina D, porém com influência de gênero, constatada apenas em homens¹⁸, ou relacionada a determinadas populações, como asiáticos e caucasianos²². A definição quanto à deficiência ou insuficiência também se mostrou um fator importante, sendo que alguns estudos demonstraram a relação com NPD apenas para pacientes com deficiência da vitamina D^{7,12,17,21}.

O estudo de Usluogullari et al. (2015)²⁶ foi o único que apresentou resultados contrários aos demais, mostrando que não houve correlação significativa entre a deficiência/insuficiência de vitamina D e NPD; entretanto, neste estudo, a maioria dos pacientes, tanto do grupo com quanto do grupo sem NPD, apresentou valores de vitamina D abaixo de 30ng/ml.

3.2 ASSOCIAÇÃO NÍVEIS DE VITAMINA D E SEVERIDADE DA NPD

Poucos estudos exploraram a severidade da NPD em relação ao nível de vitamina D^{11,13,20,21,23,24,28,30} e estes demonstraram correlação positiva significante entre níveis séricos da vitamina e severidade da NPD em pacientes com DM2.

Além da severidade, alguns estudos demonstraram correlação com a presença de sintomatologia dolorosa, sendo que um estudo constatou correlação positiva para menores níveis de vitamina D e presença de neuropatia dolorosa²⁴ enquanto outro demonstrou menores níveis de vitamina D para pacientes com NPD indolor¹¹.

Dois estudos^{28,30} apresentaram os níveis de vitamina D reduzidos como potenciais preditores tanto para ocorrência quanto para a gravidade de NPD, enquanto Alamdari et al. (2015)¹³ e Abdelsadek et al (2018)¹¹ sugeriram que a vitamina D é um fator de risco independente para NPD.

3.3 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEL DE VITAMINA D E OUTROS FATORES JÁ DEFINIDOS

Alguns estudos^{11,12,24} verificaram que os níveis séricos de vitamina D foram negativamente correlacionados com o controle glicêmico (HbA1c), enquanto apenas um encontrou uma correlação significativa envolvendo a idade, mostrando que os níveis de vitamina D são mais baixos entre os pacientes idosos²⁵. Já em relação ao processo inflamatório, Bilir et al. (2016)⁹ constatou uma correlação positiva significante entre níveis de IL-13 e de vitamina D assim como uma correlação negativa entre níveis de IL-17 e de vitamina D.

A influência do gênero também foi avaliada, sendo que dois estudos^{18,26} mostraram um nível de vitamina D mais baixo em homens, enquanto outros^{15,20} mostraram o inverso, com menores níveis de vitamina D nas mulheres em relação aos homens.

A concentração de metabólitos da vitamina D também parece influenciar os resultados. Butler et al. (2020)¹ constatou, em pacientes com DM2 ou sem, que as concentrações de 25(OH)D3, 1,25(OH)2D3, 24,25(OH)2D3 e 3epi25(OH) D3 foram mais baixas em mulheres em comparação aos homens. Além disso, verificou que o metabólito 1,25(OH)2D3 era negativamente correlacionado com a idade e duração do diabetes enquanto 25(OH)D3 foi negativamente correlacionado apenas com a idade. Concentrações mais baixas de 1,23(OH)2D3 foram também significativamente associadas com Hipertensão, Dislipidemia e doença coronariana.

4 DISCUSSÃO

A NPD é a complicação microvascular mais comum causada pelo Diabetes mellitus. É caracterizada como a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos, afetando negativamente a expectativa e qualidade de vida, além do enorme custo financeiro gerado para os pacientes e para a saúde pública. A prevalência da NPD varia entre 50-70% em pacientes com diabetes de longa duração, chegando a 8% em pacientes recém-diagnosticados^{3,9,11,13-,15,18-23,25,30}. Aproximadamente 20% dos pacientes diabéticos desenvolverão neuropatia clinicamente significativa dentro de 10 anos após o início do diabetes, e esta proporção pode aumentar para 50% após 10 ou 15 anos^{23,27}.

A NPD abrange um amplo espectro de síndromes com diferentes distribuições anatômicas e curso clínico, sendo que os nervos dos membros inferiores são os mais comumente afetados, podendo a clínica variar entre sintomas de dor neuropática, déficits neurológicos ou disfunção autonômica, apresentada como dormência, dor, fraqueza e perda de sensação nas mãos, pés ou pernas, associada à disfunção nervosa periférica. A NPD pode ser dolorosa ou não, dependendo do seu desenvolvimento^{11,15,16,18-20,23,27}, sendo que a dolorosa pode apresentar diferentes manifestações como ardência, membros doloridos, dor e percepção térmica, hipersensibilidade de contato e dor de “choque elétrico” nos pés e pernas, principalmente²⁴. As principais complicações da NPD incluem amputação do pé, úlceras nos pés e neuropatia, podendo levar à incapacidade, depressão, isquemia miocárdica silenciosa e morte^{11,15,16,18-20,23,27}.

O mecanismo pelo qual a NPD se desenvolve ainda é desconhecido e são necessários mais estudos com foco na patogênese. Porém, a hiperglicemia foi reconhecida como principal fator de risco; entretanto, o controle glicêmico não se mostrou eficaz para a prevenção da NPD no DM2^{3,9,13,16,19,21,29}. Além disso, dislipidemia, idade avançada, longa duração do DM, inflamação e isquemia neuronal podem participar do mecanismo de desenvolvimento da doença^{9,16,19,23}. Há ainda alguns possíveis mecanismos que buscando elucidar a patogênese, como expressão anormal de canais de sódio e cálcio, distúrbios metabólicos e autoimunes que levam à ativação das células gliais e alterações nos vasos sanguíneos, que afetam o sangue suprimento para os nervos periféricos^{20,21}.

Outro mecanismo proposto baseia-se em como a vitamina D se relaciona com a secreção de NGF (Nerve Growth Factor – Fator de Crescimento Neural) e como este poderia interferir no desenvolvimento ou progressão da NPD. O NGF é uma proteína derivada do alvo que regula o fenótipo e sensibilidade das fibras nociceptoras. A vitamina D possui efeitos neurotróficos, tendo um papel crucial na promoção da secreção do NGF. Dessa forma, a deficiência de

vitamina D pode interferir no processo de secreção de NGF, levando ao desenvolvimento de sintomas clínicos da NPD de pequenas fibras^{18,20,21,23,24}.

No presente estudo, foi estabelecida uma correlação positiva entre vitamina D e NPD para a maioria dos estudos. A correlação foi demonstrada tanto nas avaliações de grupos considerados deficientes ou insuficientes em vitamina D como com parâmetros séricos da vitamina. Dezoito estudos encontraram uma relação positiva entre a deficiência/insuficiência de vitamina D e NPD, com resultados mais contundentes para grupos com deficiência. Um ponto importante é a distribuição dos diferentes status de vitamina D nas amostras populacionais dos estudos. Bajaj et al. (2014)⁷ demonstraram que a deficiência de vitamina D foi considerada significativamente associada à neuropatia, sendo a NPD mais prevalente nos pacientes do grupo com deficiência do que insuficiência de vitamina. Porém, apenas 10% dos pacientes possuíam status suficiente. O mesmo resultado foi obtido por Pinzon et al. (2020)²¹, com prevalência da NPD principalmente nos grupo com deficiência comparado ao grupo insuficiência. Entretanto, de igual modo, apenas uma pequena parte dos pacientes possuía suficiência de Vitamina D (25%).

A severidade da NPD em relação aos níveis de vitamina D também foi avaliada em diversos estudos^{11,13,20,21,23,24,28,30}, tendo sido constatada correlação positiva significativa entre as variáveis. Entretanto, em relação à presença de sintomatologia dolorosa, poucos estudos avaliaram a correlação com a vitamina D, tendo sido observados resultados conflitantes^{11,24}. Embora Abdelsadek et al (2018)¹¹ tenham verificado níveis mais baixos de vitamina D em pacientes com NPD sem sintomatologia dolorosa, os autores chamam a atenção para o fato que a deficiência de vitamina D prejudica a função nociceptora, agrava o dano ao nervo induzido por outros fatores e reduz o limiar de dor, e que a dor neuropática pode ser aliviada pela suplementação de vitamina D em indivíduos com baixos níveis.

Fatores como controle metabólico, gênero, idade, marcadores inflamatórios e diferentes metabólitos foram avaliados em alguns estudos e demonstraram efeitos diversos sobre a correlação vitamina D e NPD, como mostrado nos resultados. Silva Filho et al. (2022)³¹ e Azevedo et al (2022)³² observaram em seus estudos que baixos níveis de vitamina D estavam correlacionados com mal controle glicêmico em pacientes com DM2.

Em relação ao gênero, Jung et al. (2016)¹⁸ verificou tal correlação, porém apenas de maneira significativa nas mulheres. Esse resultado pode ser explicado por fatores étnicos, comportamentais ou ambientais, uma vez que os homens podem ter maior quantidade de tempo passado ao ar livre ou a comportamentos de proteção solar, como uso de protetor solar ou chapéu de sol, mais comumente usados por mulheres na Coreia. Ainda, o aumento da

adiposidade e do sedentarismo entre as mulheres pode levar a níveis séricos mais baixos de vitamina D.

Por outro lado, Estheghamati et al. (2016)³ embora tenham demonstrado a associação significativa entre deficiência de vitamina D e neuropatia, com menor probabilidade para pacientes com insuficiência, observaram um padrão não linear, com maiores chances de aparecimento de sintomas de NPD para níveis de vitamina D superiores a 40ng/ml. Várias diretrizes apontam níveis superiores a 150ng/ml para atingir a toxicidade da vitamina D; apesar disso, os resultados mostram a necessidade de monitorização da vitamina. O efeito deletério do excesso da vitamina pode ser parcialmente atribuído à associação inversa com os níveis séricos de vitamina K.

Fatores importantes que podem ter interferido nos resultados obtidos foram os métodos de mensuração dos níveis séricos da vitamina D, a definição de deficiência ou insuficiência de vitamina D e os métodos de avaliação da presença e gravidade da NPD (Tabela 1). A definição de deficiência ou insuficiência de vitamina D é um ponto importante, uma vez que nem todos os estudos tinham o mesmo padrão de ponto de corte para o valor de vitamina D, sendo que a maioria deles utilizou valores abaixo de 20ng/ml para indicar deficiência, abaixo de 30ng/ml para indicar insuficiência e acima disso caracterizando como suficiência. Entretanto, outros utilizaram o valor de 20ng/ml para classificar apenas como suficiência ou deficiência. Outros aspectos que podem ter impacto no valor da vitamina D são dieta, duração da luz solar, exposição UV e estilo de vida, fatores muitas vezes negligenciados ou nem meramente citados nos estudos.

A terapia de reposição para a vitamina D é ainda incerta quanto à prevenção ou tratamento dos sintomas da NPD, em pacientes com deficiência ou insuficiência de vitamina D sérica. Nenhum dos estudos aqui avaliados teve o objetivo de avaliar os efeitos da terapia de reposição em grupos com deficiência/insuficiência de vitamina D. Porém, em alguns deles foi possível inferir uma recomendação favorável ou desfavorável sobre a reposição de vitamina D. A maioria deles^{8,12,14,16,24,25} sugeriu que a dor neuropática pode ser aliviada repondo a deficiência de vitamina D, a qual atuaria como um “analgésico”. Abdelsadek et al (2018)¹¹ sugeriram a dosagem de vitamina D sérica para todos os pacientes diabéticos e a suplementação na presença de níveis insuficientes. Estheghamati et al. (2016)³ concluíram que a suplementação de vitamina D pode atuar positivamente sobre o controle glicêmico e a resistência à insulina em pacientes com DM2, atuando de maneira indireta na prevenção de NPD. Entretanto, ressaltaram a importância do monitoramento, evitando níveis altos que poderiam atuar de maneira contrária.

Saad et al. (2014)²³ e Qu et al. (2017)²², de maneira semelhante, concluíram que uma suplementação adequada pode prevenir ou retardar o desenvolvimento da NPD.

5 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos demonstrou correlação positiva entre deficiência/insuficiência de vitamina D e Neuropatia Periférica Diabética. A vitamina D pode ser considerada um fator de risco para a NPD, independente de outros fatores já conhecidos, e deve ter seus níveis rotineiramente mensurados para pacientes diabéticos. Apesar dos efeitos positivos da vitamina D sobre o nervo, a suplementação buscando prevenir ou retardar o aparecimento da NPD somente deve ser feita após avaliação dos níveis séricos e constatação da necessidade de reposição.

REFERÊNCIAS

1. Butler AE, Dargham SR, Latif A, Mokhtar HR, Robay A, Chidiac OM, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Crystal RG, Abi Khalil C, Atkin SL. Association of vitamin D3 and its metabolites in patients with and without type 2 diabetes and their relationship to diabetes complications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020 Sep 26;11:2040622320924159. doi: 10.1177/2040622320924159.
2. Ahmed LHM, Butler AE, Dargham SR, Latif A, Chidiac OM, Atkin SL, Abi Khalil C. Vitamin D3 metabolite ratio as an indicator of vitamin D status and its association with diabetes complications. *BMC Endocr Disord*. 2020 Oct 27;20(1):161. doi: 10.1186/s12902-020-00641-1.
3. Esteghamati A, Fotouhi A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Heidari B, Sheikhbahaei S, Zandieh A, Nakhjavani M. Non-linear contribution of serum vitamin D to symptomatic diabetic neuropathy: A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jan;111:44-50. doi: 10.1016/j.diabres.2015.10.018.
4. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med*. 2012 Jan;29(1):50-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03379.x.
5. Yamine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Clin Nutr*. 2020 Oct;39(10):2970-2974. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.022.
6. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2017-29. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
7. Bajaj S, Singh RP, Dwivedi NC, Singh K, Gupta A, Mathur M. Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Jul;18(4):537-41. doi: 10.4103/2230-8210.137512.
8. Senyigit A. The association between 25-hydroxy vitamin D deficiency and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Mar-Apr;13(2):1381-1386. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.043.
9. Bilir B, Tulubas F, Bilir BE, Atila NS, Kara SP, Yildirim T, Gumustas SA, Topcu B, Kaymaz O, Aydin M. The association of vitamin D with inflammatory cytokines in diabetic peripheral neuropathy. *J Phys Ther Sci*. 2016 Jul;28(7):2159-63. doi: 10.1589/jpts.28.2159.
10. Alam U, Nelson AJ, Cuthbertson DJ, Malik RA. An update on vitamin D and B deficiency in the pathogenesis and treatment of diabetic neuropathy: a narrative review. *Future Neurology*. 2018 Aug;13(3):135-142. Epub 2008 Jul 6. doi: 10.2217/fnl-2017-0034.
11. Abdelsadek SE, El Saghier EO, Abdel Raheem SI. Serum 25(OH) vitamin D level and its relation to diabetic peripheral neuropathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):36. doi: 10.1186/s41983-018-0036-9.

12. Ahmadiéh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol.* 2013 Oct 22;2013:641098. doi: 10.1155/2013/641098.
13. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Sheikhbahaei S, Naderi N, Ebadi M, Esteghamati A. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *Neurol Sci.* 2015 Jul;36(7):1121-6. doi: 10.1007/s10072-015-2207-0.
14. Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N, Borekci E, Adam M, Celikbilek M, Suher M, Delibas N. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey. *Acta Neurol Belg.* 2015 Mar;115(1):47-52. doi: 10.1007/s13760-014-0304-0.
15. Fan L, Zhang Y, Zhu J, Song Y, Lin J. Association of vitamin D deficiency with diabetic peripheral neuropathy and diabetic nephropathy in Tianjin, China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(3):599-606. doi: 10.6133/apjcn.062017.11.
16. He R, Hu Y, Zeng H, Zhao J, Zhao J, Chai Y, Lu F, Liu F, Jia W. Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 Feb;33(2). doi: 10.1002/dmrr.2820.
17. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, McCorquodale T, Straub IR, Scott R, Laakso M, Topliss D, Jenkins AJ, Blankenberg S, Burton A, Keech AC; FIELD Study Investigators. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Mar;38(3):521-8. doi: 10.2337/dc14-0180.
18. Jung CH, Kim KJ, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Mok JO. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2016 Feb;36(2):117-24. doi: 10.1016/j.nutres.2015.11.008.
19. Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, Fang DD, Wang B, Fu ZJ, Yan SL, Wang YG. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2015 May;38(5):513-8. doi: 10.1007/s40618-014-0210-6.
20. Oraby, M.I., Srie, M.A., Abdelshafy, S. et al. Diabetic peripheral neuropathy: the potential role of vitamin D deficiency. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 55, 10 (2019). <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0058-y>
21. Pinzon, Rizaldy & Angela, Angela & Pradana, Andryawan Wahyu. (2020). Is there any relationship between vitamin D levels and the severity of Diabetic peripheral neuropathy?. *Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie.* XIX. 89-95. 10.37897/RJN.2020.2.6.
22. Qu GB, Wang LL, Tang X, Wu W, Sun YH. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017 Jun 3;9:25-31. doi: 10.1016/j.jcte.2017.04.001.

23. Saad, M., Gabr, W., Barakat, E., & Al-Gayyar, M. M. (2014). Effect of Serum Vitamin D Level on Severity of Diabetic Polyneuropathy. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry & Neurosurgery*, 51(4).
24. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, Anand P, Tesfaye S. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2019 Jan;36(1):44-51. doi: 10.1111/dme.13798.
25. Skalli S, Muller M, Pradines S, Halimi S, Wion-Barbot N. Vitamin D deficiency and peripheral diabetic neuropathy. *Eur J Intern Med*. 2012 Mar;23(2):e67-8. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.008.
26. Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, Cakir B. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2015 Jun 25;15:33. doi: 10.1186/s12902-015-0029-y.
27. Yan P, Zhang Z, Miao Y, Xu Y, Zhu J, Wan Q. Changes of circulating neuregulin 4 and its relationship with 25-hydroxy vitamin D and other diabetic vascular complications in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 May 19;12:42. doi: 10.1186/s13098-020-00550-2.
28. Yang L, Zhang X, Ma X, Dong F, Tian R, Xu M. Correlation between 25-hydroxy-vitamin-d and senile diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Biomed Res*. 2017;28(14).
29. Zhang B, Zhao W, Tu J, Wang X, Hao Y, Wang H, Zhao Y, Mizuno K, Tseng Y, Bu H. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(48):e18118.doi: 10.1097/MD.0000000018118.
30. Zhao WJ, Xia XY, Yin J. Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Feb 3;134(7):814-820. doi: 10.1097/CM9.0000000000001364.
31. Silva Filho DR, Costa JCRS, Oliveira AM, Sandes Neto J, Sousa LP, Ribeiro BM, Nunes FG, Gomes AJCM. Associação entre a deficiência de vitamina D e a Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão integrativa da literatura. Association between vitamin D deficiency and type 2 Diabetes Mellitus: an integrative literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(6), 24613–24627.doi.org/10.34119/bjhrv5n6-216.
32. Azevedo MAF, Sousa MO, Barrense CO, Frota KMG, Paiva AA, Martins MCC, Carvalho CMRG. Efeito da suplementação de vitamina D sobre os parâmetros glicêmicos de idosos com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática / Effect of vitamin D supplementation on glycemic parameters in the elderly with type 2 diabetes: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(1), 1262–1275. doi.org/10.34119/bjhrv5n1-11