

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

THAIS DE OLIVEIRA E SILVA ULLMANN

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D NA NEFROPATIA
DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

MARILIA

2021

THAIS DE OLIVEIRA E SILVA ULLMANN

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D NA NEFROPATIA
DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Prof. Dr. Adriano Cressoni Araujo

Coorientador: Prof. Dr. Uri Adrian Prync Plato

MARÍLIA

2021

Ullmann, Thais de Oliveira e Silva

Efeitos da suplementação com Vitamina D na Nefropatia Diabética: uma revisão sistemática / Thais de Oliveira e Silva Ullmann. - Marília: UNIMAR, 2021.

48f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Adriano Cressoni Araujo

1. Calcitriol 2. Colecalciferol 3. Hidroxicolecalciferol
4. Nefropatia Diabética I. Ullmann, Thais de Oliveira e Silva

CDD – 616.462

FOLHA DE APROVAÇÃO

THAIS DE OLIVEIRA E SILVA ULLMANN

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D NA NEFROPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Cressoni Araujo

Aprovado em: ____/____/____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho...

À Deus, meu protetor.

Ao meu companheiro de todas as horas, Igor.

Aos meus pais e primeiros professores, Walter e Carmen.

Ao meu filho querido Pedro, que me inspira todos os dias a ser uma pessoa melhor.

AGRADECIMENTOS

Eu acredito que o sentimento de gratidão tem o poder de unir as pessoas e transformar pequenas ações em grandes realizações. Gostaria de expressar minha gratidão:

Ao meu orientador Prof. Dr. Adriano Cressoni Araújo,

Ao meu coorientador Prof. Dr. Uri Adrian Prync Flato,

Ao Prof. Dr. Claudio José Rubira,

À Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer,

À Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho,

À Profa. Dra. Maricelma da Silva Soares de Souza,

A Beatrys Juliani Ramalho, aluna da Graduação do Curso de Medicina da UNIMAR,

Aos meus colegas de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - UNIMAR,

Aos professores do Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – UNIMAR,

À UNIMAR que tem sido cenário de tantas conquistas como acadêmica e como profissional.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antonio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Dr. Carlos Henrique Bertoni Reis, Diretor técnico do Hospital Beneficente UNIMAR;

A Profa. Dra. Maria Elizabeth da Silva Hernandes Correa, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. José Pedro Trevisan Novaretti, Diretor Clínico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Aos coordenadores do programa de pós-graduação Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim e Daniela Vieira Buchaim;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

As secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio;

a todos meus sinceros agradecimentos!

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D NA NEFROPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO: O Diabetes Mellitus (DM) é uma condição de grande prevalência na população e pode ser do tipo 1 (DM1), relacionada especialmente com a falência de células pancreáticas ou do tipo 2 (DM2), mais comum e estreitamente ligada a resistência de alguns tecidos a utilização da insulina e posterior deficiência na produção da mesma pelas células beta pancreáticas. A nefropatia diabética é uma das principais complicações, afetando aproximadamente um terço dos pacientes com DM. Caracteriza-se pelo aumento na excreção urinária de proteínas e diminuição na taxa de filtração glomerular, podendo evoluir para fibrose renal e consequente necessidade de terapia dialítica. Estudos recentes demonstram que nesses pacientes os níveis de vitamina D estão abaixo do desejável. O objetivo dessa revisão foi avaliar os efeitos da suplementação com vitamina D em pacientes com nefropatia diabética. Foram consultadas as bases de dados PUBMED, EMBASE e COCHRANE, utilizando as diretrizes do PRISMA como delineadores. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados ou não por placebo / duplo-cegos ou não, estudos retrospectivos caso-controlado e estudos transversais prospectivos, publicados nos últimos 10 anos, que avaliaram o efeito da suplementação com vitamina D sobre a proteinúria e creatinina de pacientes com nefropatia diabética. As combinações de termos utilizadas foram: diabetic nephropathy and vitamin D or calcitriol or cholecalciferol or 1,25(OH)2D3 or 25(OH)D or 25 hydroxycholecalciferol. Seis estudos preencheram os critérios de elegibilidade. Na maioria dos artigos avaliados, a suplementação com vitamina D reduziu a proteinúria e a creatinina em pacientes com nefropatia diabética. Os resultados dessa revisão sugerem que a vitamina D é benéfica para pacientes com nefropatia diabética.

Palavras-chave: Nefropatia Diabética, Calcitriol, Colecalciferol, Hidroxicolecalciferol

EFFECTS OF SUPPLEMENTATION WITH VITAMIN D ON DIABETIC NEPHROPATHY: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Diabetes Mellitus (DM) is a highly prevalent condition in the population and can be type 1 (DM1), especially related to pancreatic cell failure or type 2 (DM2), more common and closely linked to resistance in some tissues. the use of insulin and subsequent deficiency in its production by pancreatic beta cells. Diabetic nephropathy is one of the main complications, affecting approximately one third of patients with DM. It is characterized by increased urinary protein excretion and decreased glomerular filtration rate, which may progress to renal fibrosis and consequent need for dialysis therapy. Recent studies demonstrate that vitamin D levels in these patients are below desirable levels. The aim of this review was to assess the effects of vitamin D supplementation in patients with diabetic nephropathy. The PUBMED, EMBASE and COCHRANE databases were consulted, using the PRISMA guidelines as delineators. Randomized clinical trials controlled or not controlled by placebo / double-blind or not, retrospective case-controlled studies and prospective cross-sectional studies, published in the last 10 years, which evaluated the effect of vitamin D supplementation on proteinuria and creatinine in patients with diabetic nephropathy. The combinations of terms used were: diabetic nephropathy and vitamin D or calcitriol or cholecalciferol or 1,25(OH)₂D₃ or 25(OH)D or 25 hydroxycholecalciferol. Six studies met the eligibility criteria. In most of the articles reviewed, vitamin D supplementation reduced proteinuria and creatinine in patients with diabetic nephropathy. The results of this review suggest that vitamin D is beneficial for patients with diabetic nephropathy.

Keywords: Diabetic Nephropathy, Calcitriol, Cholecalciferol, Hydroxycholecalciferol

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos baseado nas diretrizes do PRISMA

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Suplementação com vitamina D em pacientes com nefropatia diabética.

Tabela 2 - Tabela descritiva dos vieses dos ensaios clínicos incluídos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	16
3. MÉTODOS	18
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO	27
5.1 Diabetes mellitus e nefropatia diabética	27
5.2 Vitamina D	28
5.3 Suplementação com vitamina D em pacientes com nefropatia diabética	30
6. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37



1. INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

De acordo com dados da Federação Internacional de Diabetes, 463 milhões de pessoas viviam com a doença em 2019, com 4,2 milhões de mortes devido a complicações decorrentes da mesma e para 2045, projeção de 700 milhões de portadores da doença (GALICIA-GARCIA et al., 2020). Esses dados demonstram o quanto o Diabetes mellitus (DM) ainda é uma das doenças mais letais do mundo e exige constante busca por terapias farmacológicas e comportamentais que tentem minimizar suas consequências deletérias. (NUDY et al., 2019; SAHIN-ALAK et al., 2020; JEON et al., 2021).

O DM 1 é menos comum que o tipo 2 e sua fisiopatologia está relacionada principalmente com a falência das células beta pancreáticas ocasionadas por alterações gênicas e em alguns casos, processo autoimune levando a uma redução total de insulina (INFANTE et al., 2019; EIZIRIKI et al., 2020).

A fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) envolve basicamente dois mecanismos, um de início mais tardio que é a deficiência na produção de insulina pelas células beta pancreáticas e outro de início recente que é a resistência dos tecidos muscular e hepático em utilizar a insulina produzida (GAGGERO, 2020; GUNTON, 2020). Estas alterações são desencadeadas por mecanismos multisistêmicos promovendo o aumento da glicemia. A baixa produção de insulina pelas células beta pancreáticas causa aumento na formação de glicose hepática devido a maior secreção de glucagon (HA et al., 2020; WYSHAM, et al., 2020).

O DM pode aumentar em até 4 vezes o risco do aparecimento de doenças cardiovasculares (LEGARTH et al., 2019; KOSTOPOULOS et al., 2021). A hiperglicemia e a resistência insulínica favorecem um estado inflamatório endotelial crônico que promove o acúmulo de camada lipídica e remodelamento arterial (PODZOLKOV et al., 2018; PRASAD et al., 2020). Este processo denomina-se aterosclerose e participa da fisiopatologia de doenças graves e potencialmente limitantes como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Muitos pacientes acometidos pelas complicações cardiovasculares estão em faixa etária produtiva o que implica em grande impacto econômico e social (LIBBY et al., 2019; LA SALA et al., 2019; POZNYAK et al., 2020).

Além das alterações macrovasculares já citadas, o DM está envolvido em complicações microvasculares, sendo a nefropatia diabética uma das mais importantes. O acometimento renal está relacionado com o processo inflamatório provocado por citocinas que danificam os vasos e o parênquima resultando no aumento da excreção de albumina urinária e na redução da taxa de filtração glomerular, traduzida em aumento nas concentrações de

creatinina no sangue (ALJACK et al., 2019; PÉREZ-MORALES et al., 2018). Nos casos mais graves, estimula o aparecimento da fibrose renal sendo necessária a terapia dialítica, que compromete a qualidade de vida desses pacientes. Aproximadamente um terço dos portadores de DM desenvolvem nefropatia e, nesta população os eventos cardiovasculares e a taxa de mortalidade atingem índices preocupantes. Estudos recentes demonstraram que a maioria dos portadores de nefropatia diabética possuem níveis de vitamina D abaixo do desejável (MAGER et al., 2016; ESFANDIARI et al., 2019; BARZEGARI et al., 2019; GUO et al., 2020).

A vitamina D pode ser sintetizada endogenamente (dependente da exposição solar), ingerida através de uma dieta rica em peixes, carnes, ovos, leite, cogumelos ou ainda suplementada farmacologicamente (RIZZOLI, 2020). Encontra-se presente em duas formas principais, vitamina D2 (calciferol) proveniente do ergosterol adquirido da alimentação e vitamina D3 (colecalfiferol) sintetizada endogenamente pela absorção de raios solares na pele na forma de 7-desidrocolesterol e através da dieta (BERARDI et al., 2020; VIETH et al., 2020). No fígado, a vitamina D sofre ação da vitamina D 25- hidroxilase sendo convertida em 25-hidroxi vitamina D que posteriormente, nos rins é convertida pela 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase em 1,25 di-hidroxi vitamina D, sua forma ativa e com meia vida de aproximadamente 4 horas. Apesar dessa última ser a forma ativa, a 25-hidroxi vitamina D é encontrada em maior quantidade no plasma e por isso dosada laboratorialmente (GEMBILLO et al, 2019; LATIC et al., 2020;). Existem divergências na literatura quanto ao nível sérico adequado de 25 hidroxi vitamina D mas valores acima de 30 ng/mL (75 nmol/L) tem sido descritos como ideais. Os benefícios da vitamina D para redução do risco de mortalidade cardiovascular são conhecidos e amplamente estudados (ALI et al., 2019; HU et al., 2019; AMREIN et al., 2020; AL-ISHAQ et al., 2021).

As pesquisas demonstram o benefício da suplementação de vitamina D para diversas doenças como hipertensão arterial, dislipidemias e insuficiência cardíaca e nos últimos anos, muitos estudos têm sido realizados para comprovar que a suplementação de vitamina D poderia reduzir a mortalidade em pacientes portadores de nefropatia diabética. Nestes pacientes observou-se que níveis adequados de vitamina D estariam relacionados com a redução dos níveis séricos de creatinina, a diminuição da excreção de albumina urinária e o aumento da taxa de filtração glomerular promovendo melhor funcionamento renal e qualidade de vida nessa população (MALYSZKO et al., 2019; OMIDIAN et al., 2019; ZHAO et al., 2021; HONG et al., 2021).



2. OBJETIVO



2. OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a proteinúria e a creatinina de pacientes portadores de nefropatia diabética.



3. MÉTODOS



3. MÉTODOS

Questão focal

A revisão foi norteada para responder a seguinte questão focal: A suplementação com vitamina D tem efeito benéfico em pacientes com nefropatia diabética?

Fonte de dados

Para esta revisão foram consultadas as bases de dados PUBMED, COCHRANE e EMBASE. Os princípios delineadores foram baseados no modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis*) (MOHER et al., 2009).

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados ou não por placebo / duplo-cegos ou não, estudos retrospectivos caso-controlado e estudos transversais prospectivos, publicados nos últimos 10 anos. A combinação de termos utilizada foi: diabetic nephropathy and vitamin D or calcitriol or cholecalciferol or 1,25(OH)2D3 or 25(OH)D or 25 hydroxycholecalciferol.

Crítérios elegíveis e seleção do estudo

A busca incluiu estudos quantitativos que avaliaram o efeito da suplementação com vitamina D sobre a proteinúria e creatinina em pacientes com nefropatia diabética. Todos os artigos que associaram os descritores acima foram incluídos, exceto estudos transversais, modelos experimentais, revisões, cartas de comunicação, relatos de caso e artigos que não estavam em língua inglesa. A Figura 1 mostra o fluxograma da seleção dos artigos.

Extração de dados

A extração dos dados, baseada nos critério de inclusão e exclusão foi realizada de modo independente por dois juízes sendo utilizada a opinião de um terceiro juiz caso houvesse divergência. Os dados extraídos dos artigos elegíveis foram analisados seguindo o sistema PICO (Population, Intervention, Comparison and outcomes), e incluíram características da população avaliada, intervenção realizada, comparação de grupos e desfechos avaliados, além de data, autor, desenho do estudo e tamanho da amostra, conforme descrito na **Tabela 1**.

A avaliação da ocorrência de vieses dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática foi realizada de acordo com as orientações da Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) (HIGGINS et al., 2021).



4. RESULTADOS



4. RESULTADOS

A Figura 1 mostra a seleção dos estudos de acordo com as diretrizes do PRISMA.

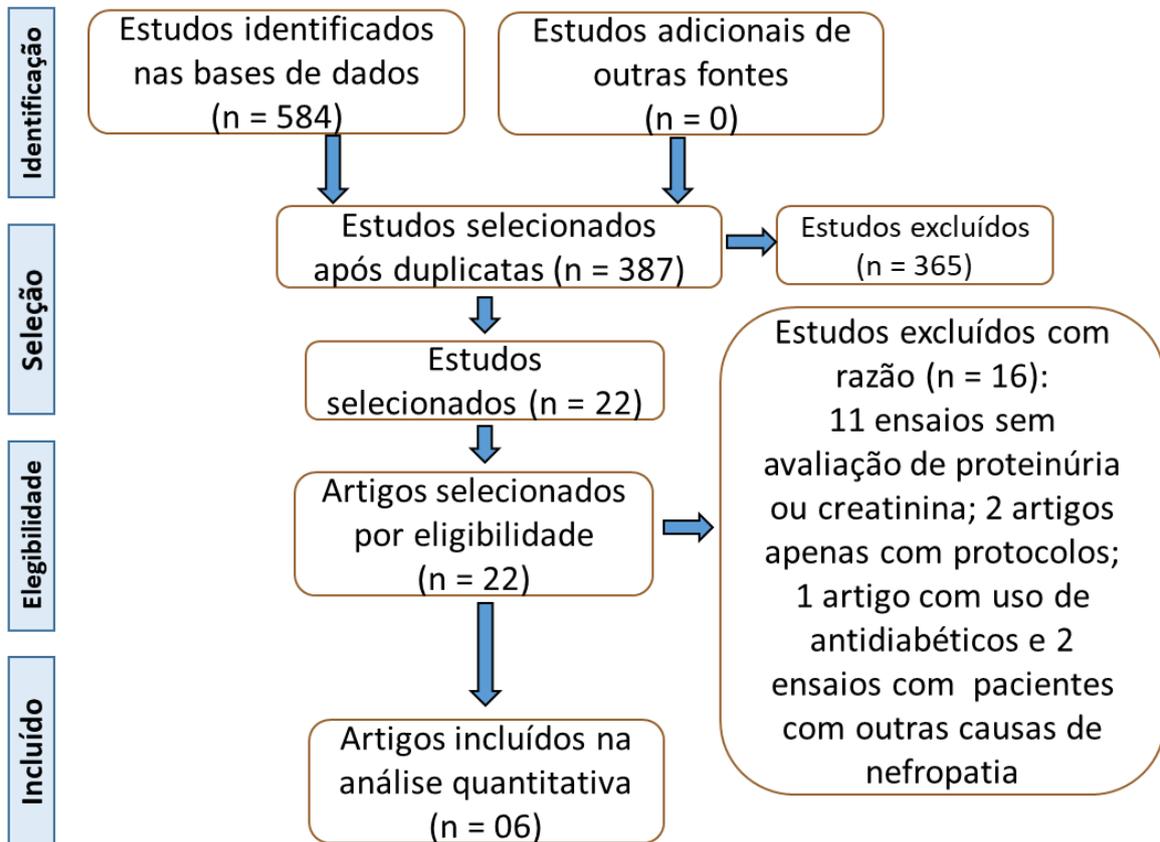


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos baseado nas diretrizes do PRISMA (MOHER et al., 2009)

Conforme descrito na Figura 1, dos 584 artigos encontrados nas bases de dados 387 foram selecionados após a retirada das duplicatas e apenas 22 ensaios clínicos encontraram-se dentro dos critérios de elegibilidade. Após análise, os Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), realizados por HUANG et al. (2012), PÉREZ-GARCÍA et al. (2012), COYNE et al., (2013) FERNANDEZ-JUAREZ et al. (2013), SCHEPBIER et al. (2013), HERRMANN et al. (2014), JOERGENSEN et al., (2015), MAGER, et al., (2016), MUNISAMY et al. (2016), DEDA et al. (2017) e OMIDIAN et al. (2019) foram excluídos por não terem avaliado os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a proteinúria e sobre a creatinina. Da mesma forma, os artigos de MAGER et al. (2014) e LIYANAGE et al. (2017) descreviam apenas protocolos, JONG et al. (2019) avaliou o efeito de fármaco antidiabético e não vitamina D e os ensaios de

APERIS et al. (2011) e BASTURK et al. (2011) avaliaram os efeitos da vitamina D ou seus análogos em pacientes com diversas causas de nefropatia e não apenas de etiologia diabética e por isso foram excluídos da revisão.

Dessa forma, conforme descrito na Tabela 1 foram selecionados 6 ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da suplementação com vitamina D sobre a proteinúria e/ou sobre a creatinina em pacientes com nefropatia diabética.

Os seis estudos incluídos (BONAKDARAN et al., 2012; THETHI et al. (2015); TIRYAKI et al., 2015; MAGER, et al., 2016; BARZEGARI et al., 2018; LYANAGE et al., 2018; ESFANDIARI et al., 2019) avaliaram ao todo 568 pacientes com DM do tipo 2, idade entre 18 a 80 anos e nefropatia de leve a grave e nos quais foram avaliados os parâmetros de creatinina e proteinúria. Os ECRs utilizaram doses variadas de vitamina D de 10 a 50.000 UI, distribuídas em intervalos diários, semanais e mensais através de administração por via oral ou intramuscular. A redução da proteinúria e da creatinina sérica após administração de vitamina D foi significativa em 4 estudos.

A Tabela 2 descreve os vieses dos seis ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.

Tabela 1. Suplementação com vitamina D em pacientes com nefropatia diabética.

Referência	Modelo e local do estudo	Intervenção	Resultados	Efeitos Adversos
BONAKDARAN et al., 2012	Ensaio não randomizado, não duplo cego, com 119 participantes com nefropatia diabética leve a moderada, 53 mulheres e 35 homens > 49 anos. Irã.	Os participantes foram randomizados para receber calcitriol 0,5 µg (20 UI) se vitamina D < 25 ng/ml via oral / 1xd por 8 semanas. Proteinúria foi avaliada antes e após o tratamento.	Não houve diferença significativa da proteinúria entre os grupos tratado e não tratado (p= 0,22).	O tratamento foi bem tolerado e apenas 1 paciente teve o uso de vitamina D suspenso devido a internação hospitalar por angina pectoris.
THETHI et al. 2015	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 60 participantes com nefropatia diabética moderada a grave, 18 mulheres e 37 homens com idade entre 18 e 70 anos. Estados Unidos.	Os participantes foram randomizados para receber paricalcitol 1 µg (40UI) via oral / 1xd por 3 meses. Proteinúria foi avaliada antes e após o tratamento.	Não houve diferença significativa da proteinúria entre os grupos tratado e placebo (p= 0,35).	Não foram relatados efeitos adversos entre os participantes.
TIRYAKI et al., 2015	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 98 participantes com nefropatia diabética leve a moderada, 44 mulheres e 54 homens com idade ≥ 18 anos. Turquia.	Os participantes foram randomizados para receber calcitriol 0,25 µg (10 UI) via oral / 1xd por 24 semanas. Proteinúria foi avaliada antes e após o tratamento.	Houve diferença significativa na proteinúria entre os grupos tratado e placebo (p= 0,014).	Não foram relatados efeitos adversos entre os participantes.

Tabela 1 (continuação). Suplementação com vitamina D em pacientes com nefropatia diabética.

BARZEGARI et al., 2018	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 50 participantes com nefropatia diabética moderada a grave, com idade entre 20 e 50 anos. Irã.	Os participantes foram randomizados para receber vitamina D 50.000 UI via oral / 1x semana por 8 semanas. Proteinúria e creatinina foram avaliadas antes e após o tratamento.	Houve diferença significativa da proteinúria entre os grupos tratado e placebo (p = 0, 0001).	Não foram relatados efeitos adversos entre os participantes.
LIYANAGE et al., 2018	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 85 participantes com nefropatia diabética leve a moderada, com idade \geq 50 anos. Sri Lanka.	Os participantes foram randomizados para receber vitamina D 50.000 UI via intramuscular / 1x mês por 6 meses. Proteinúria foi avaliada antes e após o tratamento.	Houve diferença significativa da proteinúria (p<0,0001) e creatinina (p<0,001) entre os grupos tratado e placebo.	Não foram relatados efeitos adversos entre os participantes.
ESFANDIARI et al., 2019	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 50 participantes com nefropatia diabética moderada a grave, com idade entre 20 e 50 anos. Irã.	Os participantes foram randomizados para receber vitamina D 50.000 UI via oral / 1x semana por 8 semanas. Proteinúria e creatinina foram avaliadas antes e após o tratamento.	Houve diferença significativa da proteinúria entre os grupos tratado e placebo (p= 0,001)	Não foram relatados efeitos adversos entre os participantes.

UI: Unidade internacional.

Tabela 2. Tabela descritiva dos vieses dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	Questão focal	Randomização apropriada	Alocação vendada	Duplo-cego	Perdas (<20%)	Dados prognósticos e demográficos	Resultados	Análise IDT	Cálculo amostral	Seguimento adequado
BONAKDARAN et al., 2012	Sim	NA	NA	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	Sim
THETHI et al. 2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
TIRYAKI et al., 2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
BARZEGARI et al., 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
LYANAGE et al., 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
ESFANDIARI et al., 2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim

NA: não se aplica; IDT: Intenção de tratar; NR: não relatado.



5. DISCUSSÃO



5. DISCUSSÃO

5.1 Diabetes mellitus e nefropatia diabética

O DM é uma doença multisistêmica que acomete mais de 400 milhões de pessoas no mundo e com elevado índice de mortalidade. A sua classificação é dividida em DM do tipo 1 e 2. O DM1 é uma patologia autoimune na qual as células beta pancreáticas são destruídas por ações desordenadas do sistema de defesa, com conseqüente redução na produção de insulina. O DM2 é mais prevalente e consiste principalmente na resistência dos tecidos hepático e muscular esquelético em utilizar a insulina produzida pelo pâncreas (LIN et al., 2018; EIZIRIKI et al., 2020; HA et al., 2020; AHMED et al., 2020).

O aumento da obesidade tem atingido índices alarmantes em muitos países e conseqüentemente o número de portadores de Diabetes cresceu exponencialmente. Estudos recentes classificam o tecido adiposo como órgão endócrino devido sua capacidade de secretar o hormônio regulador da saciedade, a leptina, produzir adiponectina e de liberar citocinas inflamatórias. A adiponectina é uma proteína produzida pelos adipócitos e entre suas funções estão a de reduzir a liberação de macrófagos e interleucinas no endotélio vascular, no tecido músculo esquelético e hepático. A produção de adiponectina é menor em obesos, portanto, esses indivíduos estão mais propensos à aterosclerose e à resistência insulínica devido maior estado inflamatório. Atualmente, estudos demonstram que a deposição ectópica de lipídios nos tecidos muscular esquelético e hepático promovem disfunção mitocondrial induzida por reações com radicais livres nesses órgãos e diminuem a sensibilidade a insulina (SACERDOTE et al., 2019; PRAMONO et al., 2019; LEMIEUX et al., 2019). A resistência na captação de insulina pelo fígado e tecido muscular esquelético, característica principal do DM2 é causada por alterações na metilação do DNA e a sua cadeia de RNA específica que impedem a translocação do transportador de glicose GLUT 4 na membrana celular devido ao não reconhecimento da insulina. A resistência insulínica contribui para a oxidação lipídica e adesividade plaquetária ocasionando complicações aterotrombóticas graves (LERCHBAUM et al., 2019; MANCUSI et al., 2020; PADHI et al., 2020; BARBER et al., 2021). Adicionalmente, os portadores de DM 2, além do estado hiperglicêmico crônico apresentam comorbidades como dislipidemias, obesidade e hipertensão arterial, que os tornam mais suscetíveis a desenvolver a aterosclerose, A progressão da aterosclerose ocasiona migração de

fibroblastos da camada média para as placas de ateroma, aumentando seu tamanho em direção ao lúmen do vaso. Consequentemente, ocorre redução do fluxo sanguíneo e até mesmo sua interrupção devido a desprendimentos dessas placas para o leito arterial distal. O infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral isquêmico e a nefropatia diabética são complicações graves do processo aterosclerótico (SPOTO et al., 2017; LIBBY et al., 2019; LA SALA et al., 2019).

A nefropatia diabética é uma das complicações mais graves da resistência insulínica e do estado hiperglicêmico crônico que caracterizam o DM. A fisiopatologia da nefropatia consiste no desenvolvimento de aterosclerose nos néfrons estimulando a dilatação das arteríolas aferentes e consequente aumento da pressão intraglomerular, através da ação de citocinas inflamatórias, principalmente as prostaciclina. Em consequência dessas alterações, ocorre um estímulo compensatório do sistema renina-angiotensina-aldosterona com aumento da vasoconstrição mediada pela angiotensina II na arteríola eferente e da pressão intraglomerular. A persistência da hipertensão intraglomerular resulta na proteinúria e nos casos mais avançados, na nefrosclerose e perda da atividade renal (PRABHU et al., 2018; PÉREZ-MORALEZ et al., 2019; ZHAO et al., 2021; HONG et al., 2021).

A gravidade da nefropatia diabética é proporcional aos níveis plasmáticos de creatinina pois a sua filtração adequada nos glomérulos depende da relação entre calibre das arteríolas aferentes/eferentes, permeabilidade entre as células conectoras justaglomerulares e a norma pressão glomerular. Quanto mais estes fatores estiverem alterados, menos creatinina será filtrada nos glomérulos ocasionado em acúmulo plasmático que é uma forma quantitativa de demonstrar a injúria renal (TIRYAKI et al., 2015; ESFANDIARI et al., 2019; BONNER et al., 2020; GALUSKA et al., 2021).

5.2 Vitamina D

A vitamina D é sintetizada principalmente após exposição da pele à luz solar, mas pode ser adquirida em menor concentração através de alguns alimentos como derivados do leite, peixes (salmão e sardinha), ervilhas e cogumelos, além de suplementação farmacológica. Existem duas formas, a vitamina D2 (calciferol) adquirida pela alimentação e a vitamina D3 (coleciferol) produzida após sua forma primária o 7-deidrocolesterol ser ativado com exposição aos raios solares. Após essa etapa inicial, a vitamina D3 é ligada a receptores específicos no fígado e com processo de hidroxilação é convertida em 25-hidroxi vitamina D3 que será ligada a receptores nos rins e convertida em 1,25 dihidroxi vitamina D3 em nova

hidroxilação. A 1,25 dihidroxi vitamina D3 é a forma ativa da vitamina D, porém como apresenta meia vida mais curta que a da forma 25-hidroxi vitamina D3, esta última é a dosada no sangue pelos laboratórios. Seguindo a maioria dos estudos, valores séricos acima de 30 ng/mL (75 nmol/L) são considerados adequados (RIZZOLI, 2020; LATIC et al., 2020; AMREIN et al., 2020; CHENG et al., 2021).

Os receptores de vitamina D foram encontrados nos túbulos renais, nas células beta pancreáticas e nos hepatócitos. A doença hepática gordurosa não alcoólica foi relacionada com a deficiência de vitamina D que segundo estudos recentes, seria consequência de polimorfismos genéticos que alteram os receptores hepáticos de vitamina D dificultando sua síntese e promovendo esteatose e inflamação nos hepatócitos (SUN, 2018; BARCHETTA et al., 2020; JIANG et al., 2021). Em estudos in vitro, foram isolados receptores de vitamina D em cardiomiócitos de camundongos e observou-se que a mesma estimulava a entrada de cálcio com consequente alteração na disposição das cadeias de miosina e aumento na contratilidade e consequentemente no débito cardíaco. Outro benefício avaliado foi a redução do aparecimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos devido a menor deposição de colágeno entre os cardiomiócitos e menor ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona resultando em melhor controle pressão arterial sistêmica e menor risco cardiovascular (WIMALAWANSA, 2016; NITSA et al., 2018; LEI et al., 2020). A vitamina D diminui a resistência à insulina e a hiperglicemia, reduzindo dessa forma a exaustão, o estresse oxidativo e consequentemente a apoptose das células beta-pancreáticas. O DM promove injúrias em toda estrutura renal como glomeruloesclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular e perda de podócitos. Essas estruturas proteicas em formato ciliar denominadas podócitos, atuam como barreira na filtração glomerular (KOCH et al., 2020; LI et al., 2021; AGRAWAL et al., 2021). Atualmente, existe crescente interesse em entender os genes que codificam o funcionamento dos podócitos, seja na apoptose (TRPC6) ou na proteção (GSK-3beta) para tentar elucidar por que a ativação de receptores de vitamina D nessas células reduzem a proteinúria e evitam a progressão da nefropatia diabética (NEELANKAL et al., 2017; WEI et al., 2018; SZYMCZAK-PAJOR et al., 2019; LEI et al., 2020; EHRAMPOUSH et al., 2021; SONG, 2021).

O intenso estado inflamatório presente na nefropatia diabética tem sido descrito como marcador de alteração nos estágios iniciais da doença. A dosagem de interleucinas 6 e 18 (IL-6 e IL-18), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no sangue podem auxiliar tanto quanto a dosagem de albumina para identificar pessoas com risco de desenvolverem a nefropatia e suas complicações. Estudos recentes

sugerem que a vitamina D através da ativação de seus receptores renais pode reduzir a concentração desses marcadores inflamatórios e promover efeito nefro protetor (THETHI et al., 2015; ESFANDIARI et al., 2019; LEI et al., 2020).

5.3 Suplementação com vitamina D em pacientes com nefropatia diabética

Conforme descrito anteriormente, foram selecionados 6 ensaios clínicos para a presente revisão.

O ensaio clínico de BONAKDARAN et al. (2012) avaliou durante 8 semanas, pacientes portadores de DM2 com nefropatia diabética leve a moderada e que apresentavam níveis de vitamina D abaixo do desejável (menos de 25ng/mL). Esses pacientes apresentavam maior albuminúria e menor taxa de filtração glomerular em comparação aos que tinham níveis adequados de vitamina D, e foram suplementados com 20UI diárias de calcitriol por via oral, considerada uma dose baixa. Não houve diferença significativa na proteinúria entre os grupos tratado e não tratado, porém houve melhora nos níveis de LDL e HDL colesterol, hemoglobina glicada e pressão arterial diastólica nos pacientes que receberam vitamina D. Esse ensaio apresenta alguns vieses, como não relatar sobre a utilização de software para randomização de pacientes, o número pequeno de participantes, o curto período de seguimento e a falta da dosagem sérica de vitamina D após o tratamento para confirmar se os níveis estariam adequados.

THETHI et al. (2015) avaliaram durante 3 meses a proteinúria pré e pós tratamento com paricalcitol 1mcg (40 UI) / dia via oral em comparação ao tratamento com placebo. Os participantes randomizados 1:1 possuíam ampla faixa etária (18 a 70 anos) e eram portadores de nefropatia moderada a grave. A concentração de citocinas inflamatórias e a dilatação da artéria braquial também foram avaliadas e não houve diferença significativa entre os grupos. Os autores planejaram avaliar as consequências endoteliais da nefropatia diabética com a análise do fluxo sanguíneo na artéria braquial e as concentrações de TNF- α e IL-6, citocinas relacionadas com o processo aterosclerótico responsável pela fisiopatologia da doença. Ao final, não foram observadas diferenças significativas nos marcadores inflamatórios e na proteinúria. As principais limitações citadas pelos autores foram que a dose de paricalcitol utilizada e o tempo de seguimento poderiam ser considerados insuficientes para beneficiar os participantes em fase avançada da doença, visto que os resultados da proteinúria não tiveram diferença entre os grupos tratado e placebo.

O ensaio clínico de TIRYAKI et al. (2015) tinha como objetivo primário avaliar se após 24 semanas de tratamento a ativação de receptores de vitamina D com calcitriol associada com bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona poderia reduzir os níveis urinários de angiotensinogênio e a albumina relacionadas com efeitos deletérios da nefropatia diabética. Os autores concluíram que a suplementação de calcitriol reduziu o angiotensinogênio urinário e a albuminúria. O estudo descreve como principal fator limitante o número pequeno de participantes.

BARZEGARI et al. (2018) demonstraram redução de colesterol total, colesterol-LDL e triglicérides após administração de 50.000 UI/semana de vitamina D pela via oral durante 8 semanas em pacientes obesos portadores de nefropatia diabética moderada a grave, desfecho importante para o tratamento de síndrome metabólica e diminuição do risco cardiovascular nessa população. O diferencial desse estudo foi o acompanhamento através de compliance (contato telefônico semanal) que tende a reduzir a perda amostral e monitora possíveis efeitos adversos. Os autores relacionam a amostra pequena e o tempo limitado como pontos negativos do estudo e como ponto positivo a melhora significativa da proteinúria no grupo que recebeu a vitamina D.

No ensaio clínico realizado por LIYANAGE et al. (2018), a suplementação com 50.000 UI/mês de vitamina D durante 6 meses pela via intramuscular foi suficiente para se atingirem níveis séricos adequados, além de ser efetiva para diminuir a albuminúria e a creatinina sérica. Os autores relataram que seria importante incluir a dosagem de citocinas inflamatórias e de algum método de avaliação endotelial para explicar a redução da albuminúria.

O ensaio clínico randomizado de ESFANDIARI et al. (2019) demonstrou que a suplementação de 50.000 UI/semana de vitamina D via oral durante 8 semanas, reduziu a proteinúria e os níveis de TNF- α e IL-6. Os participantes do estudo, tanto do grupo tratado quando do placebo apresentavam controle adequado da glicemia, IMC de até 35 e nefropatia diabética moderada a alta. Porém, nos participantes do grupo placebo a prática de atividade física (classificada por questionário internacional e classificados por frequência e intensidade por METS) que era moderada a alta, o que sugere que isoladamente a prática de atividade física não foi suficiente para reduzir a albuminúria e as citocinas inflamatórias. Porém, informações como o tipo de atividade física (frequência e tempo) e dados antropométricos além do IMC, são necessários para tentar esclarecer essa questão e orientar os pacientes nessa medida preventiva.

Os participantes dos ensaios clínicos de TIRYAKI et al. (2015) e LIYANAGE et al. (2018) eram portadores de nefropatia diabética leve a moderada e receberam por 6 meses doses e via de administração muito diferentes, mas com melhora significativa da proteinúria. As doses utilizadas foram de 10 UI de calcitriol via oral/dia e 50.000 UI/mês de vitamina D via intramuscular, respectivamente.

Os estudos de BARZEGARI et al. (2018) e ESFANDIARI et al. (2019) compartilham semelhanças com relação a dose (50.000 UI de vitamina D via oral, semanalmente), tempo de seguimento (8 semanas), e nacionalidade e faixa etária dos participantes (iranianos entre 20 e 50 anos com nefropatia moderada a grave). Nesses pacientes, a proteinúria foi menor nos grupos tratados em relação ao grupo placebo.

Os ensaios de THETHI et al. (2015) e ESFANDIARI et al. (2019) dosaram marcadores inflamatórios como TNF alfa e IL-6 nos participantes com nefropatia diabética moderada a grave e obtiveram resultados divergentes. THETHI et al. (2015) concluíram que a administração de paricalcitol 40 UI/dia não alterou os marcadores inflamatórios entre os grupos tratado e placebo, ao contrário de ESFANDIARI et al. (2019) que demonstraram que a suplementação com 50.000UI/semana de vitamina D reduz os marcadores inflamatórios relacionados com a progressão da nefropatia diabética além de diminuir a protenúria.

Os ensaios clínicos incluídos na presente revisão avaliaram diferentes doses de vitamina D ou seus análogos. Além disso, as vias utilizadas não foram as mesmas. Mesmo assim, foi possível concluir que a suplementação com vitamina D foi capaz de diminuir a proteinúria e a creatinina nos pacientes com nefropatia diabética em consequência da DM2.

DERAKHSHANIAN et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática seguida de meta-análise que concluiu que a deficiência de vitamina D está associada com pacientes portadores de nefropatia diabética, porém não obtiveram dados relacionados com a diminuição da proteinúria. Os autores não especificaram na meta-análise a via de administração da vitamina D utilizada pelos estudos, excluíram artigos que utilizaram análogos como o paricalcitol, não relataram os estágios da nefropatia diabética dos pacientes e não incluíram artigos que avaliaram a creatinina.

A revisão sistemática de CHOKHANDRE et al. (2015) evidenciou que a suplementação de vitamina D e seus análogos melhora a proteinúria na nefropatia causada pelo diabetes tipo 2. De acordo com os autores, a inclusão de estudos não controlados e não randomizados e a falta de dados impossibilitaram a realização de meta-análise. Esta revisão sistemática não incluiu artigos que avaliaram a creatinina, e não relataram a via de administração da vitamina D utilizada nos estudos.

A revisão sistemática de YANG et al. (2017) teve por objetivo avaliar se o polimorfismo genético do receptor de vitamina D estaria relacionado a um maior risco de desenvolvimento de nefropatia diabética e incluiu 7 estudos, em um total de 2.564 pacientes. Os resultados foram inconsistentes, talvez pela tentativa de comparação entre etnias muito diferentes e, segundo os autores, por não conseguirem extrair alguns dados brutos dos artigos avaliados.

A última revisão sistemática publicada foi escrita por WANG et al. (2019), que concluíram que a utilização de vitamina D e seus análogos, independente da dose, reduziram a proteinúria e marcadores inflamatórios nos pacientes com nefropatia diabética. Não houve efeito sobre a creatinina e glicose sérica bem como sobre a filtração glomerular. Os autores utilizaram 20 ECRS, porém, 14 não estavam em língua inglesa, o que dificulta a universalização da análise dos dados. Além disso, poucos dos ensaios incluídos avaliaram apenas pacientes com DM2 e parte desses ensaios comparou os efeitos da vitamina D com outros fármacos nefroprotetores.

A presente revisão sistemática utilizou apenas artigos publicados em língua inglesa. Além disso, foram incluídos ensaios clínicos que avaliaram não apenas a suplementação com vitamina D mas também com seus análogos, especificamente em pacientes com DM2, mais prevalente na população. Também cabe ressaltar que foram incluídos apenas ensaios clínicos que avaliaram a proteinúria e a creatinina, importantes marcadores da nefropatia diabética.

Considerando os ensaios clínicos avaliados na presente revisão sistemática, a vitamina D tem efeitos benéficos em pacientes com nefropatia em decorrência do DM2. Porém, esses ensaios clínicos divergem quanto a posologia e via de administração. Dessa forma ainda são necessários mais estudos, especialmente para se avaliar o melhor esquema terapêutico para a suplementação de vitamina D e/ou de seus análogos.



6. CONCLUSÃO



6. CONCLUSÃO

A vitamina D pode apresentar efeitos importantes sobre marcadores inflamatórios e relacionados a nefropatia diabética.

Tendo como base os ensaios clínicos avaliados, a suplementação de vitamina D foi efetiva em reduzir a proteinúria e a creatinina em pacientes com nefropatia diabética, particularmente nos pacientes com DM2.



REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, S.; HE, J.C.; THARAUX, P.L. Nuclear receptors in podocyte biology and glomerular disease. *Nat Rev Nephrol.* v.17, n.3, p.185-204,2021. DOI: 10.1038/s41581-020-00339-6.

AHMED, L.H.M.; BUTLER, A.E.; DARGHAM, S.R. et al. Association of vitamin D₂ and D₃ with type 2 diabetes complications. *BMC Endocr Disord.* v.15, n.20, p.165,2020. DOI: 10.1186/s12902-020-00549-w.

AL-ISHAQ, R.K.; KUBATKA, P.; BROZMANOVA, M. et al. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Arch Physiol Biochem.* v.127, n.3, p.195-209, 2021. DOI: 10.1080/13813455.2019.

ALI, M.I.; FAWAZ, L.A.; SEDIK, E.E. et al. Vitamin D status in diabetic patients (type 2) and its relation to glycemic control & diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr.* v.13, n.3, p.1971-1973,2019. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.040.

ALJACK, H.A.; ABDALLA, M.K.; IDRIS, O.F. et al. Vitamin D deficiency increases risk of nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetes mellitus patients. *J Res Med Sci.* v.22, n.24, p.47,2019. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_303_18.

AMREIN, K.; SCHERKL, M.; HOFFMANN, M. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* v.74, n.11, p.1498-1513, 2020. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y.

APERIS, G.; PALIOOURAS, C.; ZERVOS, A. et al. The role of paricalcitol on proteinuria. *J Ren Care.* v.37, n.2, p.80-4,2011. DOI: 10.1111/j.1755-6686.2011.00229. x.

BARBER, T.M.; KYROY, I.; RANDEVA, H.S. et al. Mechanisms of Insulin Resistance at the Crossroad of Obesity with Associated Metabolic Abnormalities and Cognitive Dysfunction. *Int J Mol Sci.* v.22, n.2. p.546, 2021. DOI: 10.3390/ijms22020546.

BARCHETTA, I.; CIMINI, F.A.; CAVALLO, M.G. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients*. v.12, n.11, p.3302,2020. DOI: 10.3390/nu12113302.

BARZEGARI, M.; SARBAKHSH, P.; MOBASSERI, M. et al. The effects of vitamin D supplementation on lipid profiles and oxidative indices among diabetic nephropathy patients with marginal vitamin D status. *Diabetes Metab Syndr*. v.13, n.1, p.542-547, 2019. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.008.

BASTURK, T.; UNSAL, A.; ULAS, T. Effect of cholecalciferol on parathyroid hormone and vitamin D levels in chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol*. 63(4):287-92,2011.

BERARDI, S.; GIARDULLO, L.; CORRADO, A. et al. Vitamin D and connective tissue diseases. *Inflamm Res*. v.69, n.5, p.453-462, 2020. DOI: 10.1007/s00011-020-01337-x

BONAKDARAN, S.; HAMI, M.; HATEFI, A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. v.23, n.6, p.1215-20,2012. DOI: 10.4103/1319-2442.103562.

BONNER, R.; ALBAJRAMI, O.; HUDSPETH, J. et al. Diabetic Kidney Disease. *Prim Care*. v.47, n.4, p.645-659, 2020. DOI: 10.1016/j.pop.2020.08.004.

CHENG, Y.W.; HUNG.; C.C.; KAO, T.W. et al. Beneficial relevance of vitamin D concentration and urine flow rate. *Clin Nutr*. v.40, n.4, p.2121-2127,2021. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.036.

CHOKHANDRE, M.K.; MAHMOUD, M.I.; HAKAMI, T. et al. Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord*. v.15, n.14, p.58,2015. DOI: 10.1186/s40200-015-0186-6.

COYNE, D.W.; ANDRESS, D.L.; AMDAHL, M.J. et al. Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: results of the VITAL study. *Nephrol Dial Transplant*. v.28, n.9, p.2260-8,2013. DOI: 10.1093/ndt/gft227.

DEDA, L.; YESHAYAHU, Y.; SUD, S. et al. Improvements in peripheral vascular function with vitamin D treatment in deficient adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. v.19, n.3, p.457-463,2018. DOI: 10.1111/pedi.12595.

DERAKHSANIAN, H.; SHAB-BIDAR, S.; SPEAKMAN, J.R et al. Vitamin D and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. v.31, n.10, p.1189-94,2015. DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.009.

EHRAMPOUSH, E.; MIRZAY, R. J.; ARJMAND, H. et al. The association of vitamin D levels and insulin resistance. *Clin Nutr ESPEN*. v. 42, p.325-332,2021. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.01.012.

EIZIRIKI, D.L.; PASQUALI, L.; CNOP, M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol*. v16, n. 7, p.349-362, 2020. DOI: 10.1038/s41574-020-0355-7.

ESFANDIARI, A.; POURGHASSEM; GARGARI, B. et al. The effects of vitamin D₃ supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. v.13, n.1, p.278-283, 2019. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.09.013.

FERNÁNDEZ-JUÁREZ, G.; LUÑO, J.; BARRIO, V. et al. Study Group. 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. *Clin J Am Soc Nephrol*. v.8, n.11, p.1870-6,2013. DOI: 10.2215/CJN.00910113.

GAGGERO, A. The effect of type 2 diabetes diagnosis in the elderly. *Econ Hum Biol*. v.37, n.100830, 2020. DOI: 10.1016/j.ehb.2019.100830.

GALICIA-GARCIA, U.; BENITO-VICENTE, A.; JEBARI, S. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. v.21, n.17, p.6275, 2020. DOI: 10.3390/ijms21176275.

GALUSKA, D.; PÁCAL, L.; KANKOVÁ, K. Pathophysiological Implication of Vitamin D in Diabetic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.*;v.46, n.2, p.152-161,2021. DOI: 10.1159/000514286.

GEMBILLO, G.; CERNARO, V.; SALVO, A. et al. Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. *Medicina (Kaunas)*. v.13, n.55, p.6:273,2019. DOI: 10.3390/medicina55060273

GUNTON, J.E. Hypoxia-inducible factors and diabetes. *J Clin Invest*. v.1, n.130, p.5063-5073, 2020. DOI: 10.1172/JCI137556.

GUO, Y.; XIE, X.; ZHAO, Y. et al. Calcitriol attenuates renal tubular epithelial cells apoptosis via inhibiting p38MAPK signaling in diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. v. 57, n.11, p.1327-1335,2020. DOI: 10.1007/s00592-020-01554-0.

HA, J.; SHERMAN, A. Type 2 diabetes: one disease, many pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. v.1, n.19, p.2,2020. DOI: 10.1152/ajpendo.00512.2019.

HERRMANN, M.; SULLIVAN, D.R.; VEILLARD, A.S. et al. Study Investigators. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. v.38, n.3, p.521-8,2015. DOI: 10.2337/dc14-0180.

HIGGINS, J.P.T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (updated September 2021). Cochrane, 2021.

HONG, S.H.; KIM, Y.B.; CHOI, H.S. et al. Association of Vitamin D Deficiency with Diabetic Nephropathy. *Endocrinol Metab (Seoul)*. v.36, n.1, p.106-113,2021. DOI: 10.3803/EnM.2020.826.

HORTON, W.B.; BARRET, E.J. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev*. v.42, n.1, p.29-55,2021. DOI: 10.1210/endrev/bnaa025.

HU, X.; LIU, W.; YAN, Y. et al. Vitamin D protects against diabetic nephropathy: Evidence-based effectiveness and mechanism. *Eur J Pharmacol.* v.15, n.845, p.91-98,2019. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.09.037.

HUANG, Y.; YU, H.; LU, J. et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PLoS One.* v.7, n.11, p.50510,2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0050510.

INFANTE, M.; RICORDI, C.; SANCHEZ, J. et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients.* v.11, n.9, p.2185,2019. DOI: 10.3390/nu11092185.

JIANG, S.; HUANG, L.; ZHANG, W. et al. Vitamin D/VDR in Acute Kidney Injury: A Potential Therapeutic Target. *Curr Med Chem.* v.28, n.19, p.3865-3876,2021. DOI: 10.2174/0929867327666201118155625.

JEON, Y.J.; JUNG, S.J.; KIM, H.C. Does serum vitamin D level affect the association between cardiovascular health and cognition? Results of the cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) study. *Eur J Neurol.* v.28, n. 1, p.48-55,2021. DOI: 10.1111/ene.14496.

JOERGENSEN, C.; TARNOW, L.; GOETZE, J.P. et al. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. *Diabet Med.* v.32, n.3, p.374-81,2015. DOI: 10.1111/dme.12606.

de JONG, M. A.; PETRYKIV, S.I.; LAVERMAN, G.D. et al. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* v.14, n.1, p.66-73,2019. DOI: 10.2215/CJN.04530418.

KOCH, E.A.T.; NAKHOUL, R.; NAKGOUL, F. et al. Autophagy in diabetic nephropathy: a review. *Int Urol Nephrol.* v.52, n.9, p.1705-1712,2020. DOI: 10.1007/s11255-020-02545-4.

KOSTOPOULOS, G.; ANTZA, C.; DOUNDDOULAKIS, I. et al. Risk Models and Scores of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes Mellitus. *Curr Pharm Des.* v.27, n.10, p.1245-1253,2021. DOI: 10.2174/1381612826666201210112743.

LA SALA, L.; PRATTICHIZZO, F.; CERIELLO, A. The link between diabetes and atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* v.26, n.2, p.15-24,2019. DOI: 10.1177/2047487319878373.

LATIC, N.; ERBEN, R.G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* v.21, n.18, p.6483, 2020. DOI: 10.3390/ijms21186483.

LEGARTH, C.; GRIMM, D.; KRUGER, M. et al. Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease. *Nutrients.* v.12, n.1, p.99,2019. DOI: 10.3390/nu12010099.

LEI, M.; LIU, Z.; GUO, J. The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy. *Biomed Res Int.* v.4137268,2020. DOI: 10.1155/2020/4137268

LEMIEUX, P.; WEINSNAGEL, S.J.; CARON, A.Z et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol.* v.181, n.3, p.287-299,2019. DOI: 10.1530/EJE-19-0156.

LERCHBAUM, E.; TRUMMER, C.; THEILER-SCHWETZ, V. et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Body Composition and Metabolic Risk Factors in Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* v.11, n.8, p.1894,2019. DOI: 10.3390/nu11081894.

LI, A.; YI, B.; HAN, H. et al., Vitamin D-VDR (vitamin D receptor) regulates defective autophagy in renal tubular epithelial cell in streptozotocin-induced diabetic mice via the AMPK pathway. *Autophagy.* v.25, n.1, p.14,2021. DOI: 10.1080/15548627.2021.1962681.

LIBBY, P.; BURING, J.E.; BADIMON, L. et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* v.5, n.1, p.56, 2019. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.

LIN, Y.C.; CHANG, Y.H.; YANG, S.Y. et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 117(8):662-675,2018. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.02.007.

LIYANAGE, P.; LEKAWASAM, S.; WEERARATHNA, T.P. et al. Effect of Vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind clinical trial. *J Postgrad Med.* v.64, n.1, p.10-15,2018. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_598_16.

MAGER, D.R.; JACKSON, S.T, HOFFMANN, M.R. et al. Vitamin D₃ supplementation, bone health and quality of life in adults with diabetes and chronic kidney disease: Results of an open label randomized clinical trial. *Clin Nutr.* v.36, n.3, p.686-696, 2016. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.05.012.

MALYSZKO, J.; TOMASZUK-KAZBEERUK, A.; DOBRZYCKI, K. et al. Vitamin D deficiency and anemia is highly prevalent and dependent on the etiology of heart failure: A pilot study. *Cardiol J.* v.28, n.2, p.262-270,2021. DOI: 10.5603/CJ. a2019.0003.

MANCUSI, C.; IZZO, R.; DI GOIA, G. et al. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* v.27, n.6, p.515-526. 2020. DOI: 10.1007/s40292-020-00408-8.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J. et al. The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* v.6, n.7: e1000097. DOI:org/10.1371/journal.pmed.1000097

MUNISAMY, S.; DAUD, K.M.; MOKHTAR, S.S et al. Effects of 1 α -Calcitriol (Alfacalcidol) on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness, and Blood Pressure in Type II Diabetic Nephropathy Patients. *Microcirculation.* 23(1):53-61,2016. DOI: 10.1111/micc.12256.

NEELANKAL, J.A.; JIANG, F.X. An overview of type 2 diabetes and importance of vitamin D3-vitamin D receptor interaction in pancreatic β -cells. *J Diabetes Complications.* v.32, n.4, p.429-443,2017. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.12.002.

NITSA, A.; TOUTOUZA, M.; MACHAIRAS, N. et al. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo*. v.32, n.5, p.977-981,2018. DOI: 10.21873/invivo.11338.

NUDY, M.; KRAKOWSKI, G.; GHARAMANI, M. Vitamin D supplementation, cardiac events and stroke: A systematic review and meta-regression analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. v.32, n.100698,2020. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100537.

OMIDIAN, M.; MAHMOUDI, M.; JAVANBAKHT, M.H. et al. Effects of vitamin D supplementation on circulatory YKL-40 and MCP-1 biomarkers associated with vascular diabetic complications: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. v.13, n.5, p.2873-2877, 2019. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.07.047.

PADHI, S.; NAYAK, A.K.; BEHERA, A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drugbased therapeutics. *Biomed Pharmacother*. v.131, n.110708, 2020. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110708.

PÉREZ-GARCÍA, R.; ALBALATE, M.; de SEQUERA, P. et al. On-line haemodiafiltration improves response to calcifediol treatment. *Nefrologia*. v.34, n.4, p.459-66,2012. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.

PÉREZ-MORALES, R.E.; DEL PINO, M.D.; VALDIVIELSO, J.M. et al. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *Nephron*. v.143, n.1, p. 12-16, 2019. DOI: 10.1159/000493278.

PODZOLKOV, V.I.; POKROVSKAYA, A.E.; PANASENKO, O.I. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *Ter Arkh*. v.90, n.9, p.144-150,2019. DOI: 10.26442/terarkh2018909144-150.

PRABHU, R.A.; SARAF, K. Vitamin D in diabetic nephropathy. *J Postgrad Med*. v.64, n.1, p.5-6,2018. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_311_17.

PRAMONO, A.; JOCKEN, J.W.E.; ESSERS, Y.P.G. et al. Vitamin D and Tissue-Specific Insulin Sensitivity in Humans With Overweight/Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. v.104, n.1, p.49-56,2019. DOI: 10.1210/jc.2018-00995.

PRASAD, M.; CHEN, E.W.; TOH, S.A. et al. Autoimmune responses and inflammation in type 2 diabetes. *J Leukoc Biol.* v.107, n.5, p.739-748, 2020. DOI: 10.1002/JLB.3MR0220-243R.

POZNYAK, A.; GRECHKO, A.V.; POGGIO, P. et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* v.21, n.5, p.1835,2020. DOI: 10.3390/ijms21051835.

RIZZOLI, R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res.* v.33, n.1, p.19-24, 2020. DOI: 10.1007/s40520-020-01678-x

SACERDOTE, A.; DAVE, P.; LOKSHIN, V. et al. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr Diab Rep.* v.10, n.19, p.10:101,2019. DOI: 10.1007/s11892-019-1201-y.

SAHIN-ALAK, Z.Y.; ATES-BULUT, E.; DOKUSLAR, O. et al. Long-term effects of vitamin D deficiency on gait and balance in the older adults. *Clin Nutr.* v.39, n.12, p.3756-3762,2020. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.003

SCHERPBIER-DE- HAAN, N.D.; VERVOORT, G.M.; VAN WEEL C. et al. Effect of shared care on blood pressure in patients with chronic kidney disease: a cluster randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* v.63, n.617, p.798-806,2013. DOI: 10.3399/bjgp13X675386.

SONG, Z.; XIAO, C.; JIA, X. et al. Vitamin D/VDR Protects Against Diabetic Kidney Disease by Restoring Podocytes Autophagy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* v.16, n.14, p.1681-1693,2021. DOI: 10.2147/DMSO.S303018.

SPOTO, B.; PIZZINI, P.; CUTRUPI, S. et al. Vitamin D receptor activation by paricalcitol and insulin resistance in CKD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* v.28, n.3, p.291-297,2018. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.11.010.

SUN, J. Dietary vitamin D, vitamin D receptor, and microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* v.2, n.6, p.471-474,2018. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000516.

SZYMCZAK-PAJOR, I.; SLIWINSKA, A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. v.6, n.11, p.794,2019. DOI: 10.3390/nu11040794.

THETHI, T.K.; BAJWA, M.A.; GHANIM, H. et al. Effect of paricalcitol on endothelial function and inflammation in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Complications*. v.29, n.3, p.433-7,2015. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.01.004.

TIRYAKI, Ö.; USALAN, C.; SAYNER Z.A. Vitamin D receptor activation with calcitriol for reducing urinary angiotensinogen in patients with type 2 diabetic chronic kidney disease. *Ren Fail*. v.38, n.2, p.222-7,2016. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1128250.

VIETH, R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. v.74, n.11, p.1493-1497,2020. DOI: 10.1038/s41430-020-0697-1.

WANG, Y.; YANG, S.; ZHOU, Q. et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Renal Function, Inflammation and Glycemic Control in Patients with Diabetic Nephropathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. v.44, n.1, p.72-87, 2019. DOI: 10.1159/000498838.

WEI, Z.; YOSHIHARA, E.; HE, N. et al. Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect β Cells. *Cell*. v.173, n.5, p.1135-1149.e15, 2018. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.013.

WIMALAWANSA, S.J. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol*. v.175, p.29-43,2016. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.016.

WYSHAM, C.; SHUBROOK, J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *PostgradMed*. v.132, n.8, p.676-686, 2020. DOI: 10.1080/00325481.2020.1771047.

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. *Chin Med J (Engl)*. v.3134, n.7, p.814-820, 2021. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001364.

YANG, L.; WU, L.; FAN, Y. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in association with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* v.18, n.1, p.95, 2017. DOI: 10.1186/s12881-017-0458-8
