

FATORES DE RISCO PARA DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO NARRATIVA

RISK FACTORS FOR CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A NARRATIVE REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e1.a2023.pp1643-1649> Recebido em: 30.12.2022 | Aceito em: 06.03.2023

Romário Correia dos Santos^{a*}, Virgínia Ione Araújo de Souza,
Gisele Matias de Freitas, Mayara Ferreira Lins dos Santos

Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia^a
E-mail: romario.correia@outlook.com

RESUMO

O objetivo deste trabalho é descrever quais os fatores de risco para o desenvolvimento dos principais desfechos clínicos (neuropatia, retinopatia, amputação de membro, nefropatia e cardiopatia) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa realizada através das bases de dados da Medline e Lilacs com estudos realizados no período de 2010 a 2020, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Resultados: Foram incluídos 17 artigos, sendo 41% (07) sobre fatores de risco para nefropatia, 30% (05) para neuropatia, 6% (01) para amputação, 6% (1) infarto do coração e outros 17% (03) foram artigos que analisavam mais de um desfecho estudado. Percebe-se um compartilhamento dos principais fatores de risco como tabagismo, hipertensão e obesidade entre os desfechos nefropatia, neuropatia e retinopatia. Conclusão: A grande maioria dos fatores de risco encontrados por essa revisão para o desenvolvimento dos principais desfechos do DM2 são os referentes ao estilo de vida. Assim, sugere-se uma abordagem multiprofissional das equipes de atenção primária à saúde centradas no empoderamento dos sujeitos através da educação e promoção em saúde para a mitigação e controle desses desfechos na saúde das populações.

Palavras-chave: Atenção primária à saúde; diabetes mellitus tipo 2; doenças crônicas.

ABSTRACT

The objective of this work is to describe the risk factors for the development of the main clinical outcomes (neuropathy, retinopathy, limb amputation, nephropathy and heart disease) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methodology: This is a narrative review carried out through from Medline and Lilacs databases with studies carried out from 2010 to 2020, in Portuguese, English and Spanish. Results: 17 articles were included, 41% (07) on risk factors for nephropathy, 30% (05) for neuropathy, 6% (01) for amputation, 6% (1) heart infarction and another 17% (03) were articles that analyzed more than one studied outcome. There is a sharing of the main risk factors such as smoking, hypertension and obesity among the outcomes nephropathy, neuropathy and retinopathy. Conclusion: The vast majority of risk factors found by this review for the development of the main outcomes of (T2DM) are related to lifestyle. Thus, a multidisciplinary approach to primary health care teams is suggested, centered on the empowerment of subjects through education and health promotion to mitigate and control these outcomes in the health of populations.

Keywords: Primary health care; type 2 diabetes mellitus; chronic diseases.

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são um problema de saúde global e uma ameaça ao desenvolvimento humano, sendo o diabetes mellitus (DM) um dos responsáveis pelo seu aumento nos últimos anos (SCHMIDT *et al.*, 2011, SOUZA *et al.*, 2018) e reconhecido como uma das principais condições sistêmicas do século XXI (LUO *et al.*, 2015). Estima-se que o número de pessoas no mundo afetadas com DM pode aumentar de 382 milhões para 592 milhões entre 2013 e 2035 (IDB, 2015), sendo o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) 90% de todos os pacientes diabéticos (DIAZ *et al.*, 2016).

O DM2 apresenta complicações crônicas que potencializam a carga da doença no seu sentido econômico, social e cultural, podendo ser do tipo microvascular englobando a nefropatia, retinopatia e a neuropatia diabética. E, também, do tipo macrovascular, sendo infarto agudo do miocárdio e doença vascular periférica (DIAZ *et al.*, 2016). Não obstante, são responsáveis por aproximadamente 4 milhões de mortes anuais, ou seja, seis mortes a cada minuto ou uma morte a cada 10 segundos (KUMAR *et al.*, 2013).

No Brasil um registro nacional de DM e hipertensão, SisHiperdia, foi iniciado em 2002 onde a carga associada à doença está documentada nos dados dos mais de 1,6 milhões de casos registrados e apontavam que: 4,3% apresentavam pé diabético, 2,2% uma amputação prévia, 7,8% doença renal, 7,8% haviam tido infarto do miocárdio e 8,0% haviam tido derrame (SCHMIDT *et al.*, 2011).

Em 2014, um total de 313.273 hospitalizações por DM2 e suas complicações em adultos foram relatadas no Brasil, representando um custo de 264,9 milhões de dólares. Esses custos aumentam junto com a duração da doença, nível de atendimento e presença de outras manifestações crônicas. Sendo assim, esse cenário torna urgente uma maior compreensão de seus desfechos clínicos para apoiar o processo de tomada de decisão sobre a implementação de políticas, permitindo também a avaliação de estratégias de prevenção e controle que reorientem o trabalho na Atenção Primária à Saúde (APS) e na Estratégia de Saúde da Família (ESF) (ROSA *et al.*, 2018).

É fato que o DM2 e seus principais desfechos acarretam prejuízos à capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida dos indivíduos, sobrecarregando os sistemas de saúde. Como há uma ausência de artigos que discuta possíveis fatores de risco desses desfechos, conjuntamente, que possa subsidiar a formulação de ações

orientadas em uma perspectiva de promoção da saúde e desenvolvimento de hábitos saudáveis, o objetivo dessa revisão narrativa é descrever quais os fatores de risco para o desenvolvimento dos principais desfechos clínicos (neuropatia, retinopatia, amputação de membro, nefropatia e cardiopatia) em pacientes com DM2.

MATERIAL E MÉTODO

A metodologia desta revisão narrativa se baseou na estrutura de Mélo e colaboradores (2022), salientando que embora seu desenvolvimento não seja rigoroso tal qual outras revisões como as sistemáticas e integrativas, é apropriada para se discutir o estado da arte sobre um determinado tema ou área do conhecimento. As revisões narrativas não se constituem com uma metodologia replicável, mas tem sido usada, também, no subsídio de estudos posteriores.

Estratégia de busca

Foi realizada uma pesquisa eletrônica nas bases de dados MEDLINE® e LILACS®, buscando artigo publicados no período de 2010 a 2020. A estratégia de busca seguiu uma combinação de termos MeSH ou Emtree associados às palavras-chave: 'kidney failure'/ exp OR 'blindness'/exp OR 'amputation'/exp OR 'heart infarction'/exp OR 'diabetic nephropathy'/exp OR 'diabetic neuropath'/exp OR 'diabetes mellitus'/exp AND [2010-2020]/py AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim AND [humans]/lim AND (case control study'/ de OR 'cohort analysis'/ de OR 'Randomized Controlled Trial'/ de OR 'Clinical Trial'/ de OR 'Systematic Review'/ de OR 'Meta-Analysis). Os termos foram usados em inglês para o MEDLINE® e português LILACS®.

Crerios para elegibilidade dos estudos/ tipos de estudos

Como critérios de elegibilidade, foram a) incluídos apenas estudos epidemiológicos de coorte, caso-controle, clínico randomizado, revisões sistemáticas ou meta-análises acerca do DM2, publicados entre 2010/2020 e que abordavam uma das cinco complicações: retinopatia, amputação de membros, cardiopatia, nefropatia ou neuropatia; b) excluídos: estudos de associações genéticas, estudos que abordassem apenas diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Extração de dados

Um formulário de extração de dados projetado especificamente para a pesquisa foi usado para registrar detalhes dos estudos selecionados. O preenchimento do formulário foi executado por três avaliadores (R.C, G.M, M.F) de forma independente. Os dados coletados dos estudos foram baseados nas questões importantes para a pesquisa, tais como: autor/ano, país do estudo, desfecho pesquisado, fator de risco, tipo de metodologia e conclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram mapeados 17 artigos sobre o tema estudado, 41% (07) são fatores de risco para nefropatia, 30% (05) para neuropatia, 6% (01) para amputação, 6% (1) infarto do coração e outros 17% (03) foram artigos que analisavam mais de um desfecho. A retinopatia foi a única complicação que em que não foi encontrado artigo a seu respeito exclusivo. A China foi o país responsável por 59% (10) dos estudos. A meta-análise representa 82% (14) dos nossos achados, seguido de caso-controle 12% (02), por fim o clínico randomizado com 6% (01) (Quadro 01).

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão

Autor/ano	País	Desfecho	Fator de Risco	Tipo de estudo	Conclusão
Bherwani <i>et al.</i> , 2016	Índia	Nefropatia	Hipomagnesemia	Caso controle	A hipomagnesemia está associada à maior prevalência de nefropatia.
Wang <i>et al.</i> , 2014	China	Nefropatia e neuropatia	<i>Helicobacter pylori</i>	Mata análise	Possível relação entre a infecção por <i>Helicobacter pylori</i> (HP) e o desenvolvimento de nefropatia e neuropatia.
Wagnew <i>et al.</i> , 2018	Etiópia	Nefropatia	Hipertensão	Mata análise	A hipertensão aumentou significativamente as chances de desenvolver nefropatia.
Su <i>et al.</i> , 2017	China	Nefropatia	Tabagismo	Meta análise	O tabagismo é um fator de risco significativo para nefropatia.
Wang <i>et al.</i> , 2013	China	Nefropatia	HP	Meta análise	A infecção por HP em pacientes diabéticos pode levar a um aumento de aproximadamente 60% no risco de nefropatia diabética, e essa taxa aumentou para quase 90% nos DM2.
Ryan <i>et al.</i> , 2018	Singapura	Nefropatia	Índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), relação cintura-quadril (RCQ) e relação cintura-altura (RCAT).	Meta análise	O excesso de peso ou obesidade, como resultado de um alto IMC e / ou medidas antropométricas da cintura, foi associado à nefropatia.
Jian <i>et al.</i> , 2017	China	Nefropatia	hipotireoidismo subclínico	Caso controle	Sugere-se que o hipotireoidismo subclínico é um fator de risco significativo de nefropatia.
Ning <i>et al.</i> , 2017	China	Nefropatia	Tabagismo	Meta análise	Sugere-se que o tabagismo pode exercer uma influência na nefropatia.
Graham <i>et al.</i> ,	Austrália	Nefropatia e	Maior frequência	Clínico	Uma maior frequência cardíaca

2012	a	retinopatia	cardíaca em repouso	Randomizado	pode influenciar uma maior incidência de nefropatia e retinopatia.
Rodríguez <i>et al.</i> , 2016	Austrália	Retinopatia, nefropatia, neuropatia	Níveis circulantes das adipocitocinas leptina e adiponectina	Meta análise	Níveis mais altos de leptina e adiponectina estão associados com macro e microalbuminúria e neuropatia. Além disso, adiponectina elevada também foi associada à retinopatia.
Wang <i>et al.</i> , 2017	China	Neuropatia	Diminuição dos níveis séricos da Vitamina B12 e folato	Meta análise	Deficiências nessas vitaminas são fatores de risco para o desenvolvimento da neuropatia.
Clair <i>et al.</i> , 2015	Suíça	Neuropatia	Tabagismo	Meta análise	Fumar pode estar associado ao maior risco de desenvolver neuropatia.
Naqvi <i>et al.</i> , 2019	China	Neuropatia	Taxas altas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e pressão arterial sistólica (PAS)	Meta análise	Altas taxas de LDL e PAS são fatores de risco para o desenvolvimento de neuropatia.
Liu <i>et al.</i> , 2019	China	Neuropatia	Duração do diabetes, idade, HbA1c e retinopatia diabética	Meta análise	Sugere-se que a duração do diabetes, idade e HbA1 maior ou igual a 7% estão associadas a riscos aumentados de neuropatia diabética.
Lv <i>et al.</i> , 2015	China	Neuropatia	Deficiência de vitamina D	Meta análise	A vitamina D está envolvida no desenvolvimento de DPN em pacientes com DM2.
Zhu-Qi <i>et al.</i> , 2014	China	Amputação	Gênero	Meta análise	Homens com pé diabético têm cerca de metade do risco de amputação aumentado do que mulheres com pé diabético.
Brownrigg <i>et al.</i> , 2012	Inglaterra	Infarto do coração	Ulceração do pé	Meta análise	Pacientes com DM2 e ulceração do pé tem mais chances de morrer por eventos cardíacos.

O DM2 e suas complicações potenciais levam a enormes níveis de morbidade e mortalidade e representam uma carga de saúde significativa para as famílias e a sociedade (KAVEESHWAR, 2014). Abaixo discute-se os fatores de risco determinantes para o desenvolvimento de seus principais desfechos.

Nefropatia

A respeito da nefropatia os nossos resultados sugeriram como fatores de riscos a hipomagnesemia,

hipertensão, infecções por HP, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), hipotireoidismo subclínico e maior frequência cardíaca em repouso.

O tabagismo e a hipertensão são alguns dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de doenças crônicas e seus desfechos. A exemplo da nefropatia em pacientes com DM2, esses fatores afetam adversamente a hemodinâmica dos rins, a excreção de proteínas, induzindo o comprometimento da função renal, o que aumenta os riscos para início e progressão desta complicação (SU *et al.*, 2017; NING *et al.*, 2017;

WAGNEW *et al.*, 2018).

A obesidade e um alto IMC (RYAN *et al.*, 2018) podem estar relacionadas, também, na fisiopatologia da nefropatia, embora esse mecanismo seja mal compreendido, sugere-se que a reabsorção de sódio tubular resulte em um comprometimento da autorregulação renal causando danos subsequentes. Não obstante, deposição excessiva de lipídios no rim como um resultado da obesidade poderia levar ao acúmulo de metabólitos tóxicos derivados do metabolismo dos ácidos graxos.

Indo de encontro desses resultados (SU *et al.*, 2017; NING *et al.*, 2017; WAGNEW *et al.*, 2018; RYAN *et al.*, 2018), o estudo de Graham *et al.*, (2012), relaciona esses fatores ao desenvolvimento de frequências cardíacas alteradas, que se relacionam negativamente com os distúrbios microvasculares, causando alteração renal, filtração glomerular deficiente e uma maior taxa de albuminúria. É possível que essa alteração cardíaca seja mediada, ao menos em parte, por hiperatividade simpática, e que todos esses fatores causem sinergia ao dano, ao mesmo tempo em que se correlaciona essa mesma suposição para a retinopatia.

O mecanismo pelo qual a infecção por HP aumenta as complicações no DM2 ainda precisam ser elucidadas, mas há várias explicações hipotéticas sugeridas. Uma resposta inflamatória e a liberação de citocinas pode induzir a fosforilação de resíduos de serina no substrato do receptor de insulina, que pode inibir a interação entre o substrato e os receptores de insulina, resultando em sua disfunção, por exemplo (WANG *et al.*, 2013; 2014), e assim se traduzindo em uma diminuição do controle glicêmico eficaz, o que é salientado por outro estudo de Wang *et al.*, 2014, chamando atenção para associação dessa infecção, embora que leve, para a neuropatia.

Ainda sobre a fisiopatologia do HP na nefropatia, Wang *et al.* (2013, p. 936) salienta que:

i- lipopolissacarídeos da bactéria podem levar à ativação de receptores Toll-like e consequente resistência à insulina; ii- citocinas, como a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa, podem induzir uma resposta endotelial direta, aumentar a síntese lipídica e desencadear trombose tendo assim um papel vital na aterosclerose.

No estudo do tipo caso controle de Bherwani *et al.*, (2016) houve maior (52%) prevalência de hipomagnesemia em pacientes com DM2 com nefropatia

em comparação com aqueles sem nefropatia (22%), e a diferença foi estatisticamente significativa (valor de $p < 0,0001$). Há um ciclo vicioso entre DM2 e níveis de Mg sérico, onde a hipomagnesemia também é demonstrada como causadora de resistência à insulina e taxas mais altas de DM2.

Neuropatia

Para a neuropatia sugere-se a deficiência de vitamina B12 e D, folato, tabagismo, altas taxas de LDL, hipertensão, duração do diabetes, idade e HbA1c. Sobre as vitaminas a deficiência de folato e vitamina B12, essas, são elencadas como importantes determinantes no comprometimento da função endotelial causando prejuízos nas sínteses, expressões, de neurotransmissores importantes no início e progressão desse desfecho Wang *et al.*, (2017).

Por outro lado a vitamina D que desempenha importante função cardiovascular, anticâncer, na saúde oral e imunomoduladora (ANAND *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2017) traz prejuízos ao paciente com DM2 quando está disponível de forma insuficiente no organismo, também, deixando-o mais susceptível ao desenvolvimento de neuropatia conforme a revisão de LV *et al.*, (2015) e salientado nos estudos de Alvarez & Ashraf (2010) e Hidayat *et al.*, (2010), pois a secreção da insulina é reduzida nessas condições, e a sua suplementação melhoraria o controle glicêmico e a sensibilidade a insulina.

No estudo de Liu *et al.*, (2019) observou-se que o risco de desenvolver neuropatia também aumenta segundo o tempo de diabetes, idade do paciente, HbA1c maior ou igual a 7%, sendo esta possivelmente afetada diretamente por um IMC alto, mas que necessita de maiores investigações (LV *et al.*, 2015).

Amputação

Zhu-Qi *et al.*, (2014) em sua meta-análise indica a existência de diferenças de gênero no risco de amputação de membros inferiores em pacientes com DM2. Homens têm cerca de metade dos riscos aumentados de amputação de membros inferiores do que as mulheres. Os mecanismos de porque o gênero masculino tem alto risco de amputação ainda não são totalmente esclarecidos. Mas, sugere-se que seja devido às barreiras associadas ao acesso, cultura machista, modo de produção ou relutância desses sujeitos procurarem um serviço de saúde (LEVORATO *et al.*, 2019).

Cardiopatia

Segundo estudo de Brownrigg *et al.*, (2012), a Doença cardiovascular (DCV) e mortalidade por todas as causas entre os indivíduos com DM permanece aproximadamente duas vezes maior em comparação com os que não tem DM. Sendo essa taxa ainda maior quando os pacientes apresentam úlceras no pé. Estimou-se que para cada 1000 pessoas com pé diabético, 16,8 apresentavam infarto do miocárdio, valores muito maiores quando o paciente apresentava apenas DM 4,6. Não obstante, observou-se uma associação para aumento do risco de infarto do miocárdio fatal e tendência de aumento do risco de AVC em pacientes com úlcera em pé diabético. Porém, sugere-se que esse excesso de mortalidade em pacientes com neuropatia diabética, pode igualmente refletir um estágio mais avançado de diabetes com maior carga de doenças e complicações não cardiovasculares.

Por fim, percebe-se um compartilhamento dos principais fatores de risco tabagismo, hipertensão e obesidade entre os desfechos nefropatia, neuropatia, retinopatia, que são desencadeadas pelo alto estado de hiperglicemia e má controle metabólico gerado sistemicamente ou resultado final de outros fatores de risco (WAGNEW *et al.*, 2018; SU *et al.*, 2017; RYAN *et al.*, 2018; NING *et al.*, 2017; CLAIR *et al.*, 2015; NAQVI *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2019; RODRÍGUEZ *et al.*, 2016).

Nesta perspectiva, torna-se necessário e oportuno uma abordagem multifatorial deste paciente com DM2, que possa estimular o desenvolvimento de um estilo de vida saudável, uma vigilância dos níveis de

microalbuminúria e outros metabólitos, do controle de glicose, permitindo assim estabilização dos níveis pressóricos e glicêmicos (WAGNEW *et al.*, 2018). Sendo a APS, através da ESF, o locus capaz de dar respostas aos desafios impostos pelo DM2, como exaustivamente já discutido por outros autores (MENDES, 2018) a partir de seus atributos de coordenação do cuidado, longitudinalidade, integralidade, universalidade, abordagem comunitária e centralidade familiar (MELLO, ALBUQUERQUE, SANTOS, 2023).

CONCLUSÃO

Com o aumento exponencial do DM2 no mundo atrelado ao envelhecimento populacional, transição epidemiológica e crise dos sistemas universais de saúde referente aos custos e efetividades dos tratamentos das doenças e suas complicações, determinar seus fatores de riscos torna-se um imperativo necessário para assegurar a viabilidade econômica, política e social das ações e serviços em saúde. Não obstante, fundamentalmente, possa assim nortear novos protocolos, políticas e programas que possam prevenir esses desfechos e seu ônus.

Como a grande maioria dos fatores de risco encontrados por essa revisão para o desenvolvimento dos principais desfechos do DM2 são os referentes ao estilo de vida, sugere-se uma abordagem das equipes de APS centradas no empoderamento dos sujeitos através da educação e produção da saúde, além da cogestão do cuidado.

REFERÊNCIAS

ALGUN, E. *et al.* Urinary b2 microglobulin in renal dysfunction associated with hypothyroidism. **Int J Clin Pract**, v. 01, n. 58: 240–3, 2004.

ALVAREZ, J. A. *et al.* Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. **Int J Endocrinol**. v.10, n.1, p.1-18, 2010.

ANAND, N. *et al.* Vitamin D and periodontal health: Current concepts. **J Indian Soc Periodont**. v.17, n. 03, p. 302-308. 2013.

BHERWANI, S. *et al.* Hypomagnesaemia: a modifiable risk factor of diabetic nephropathy. **Horm Mol Biol Clin Investig**. v. 29, n. 3, p. 79-84, 2016.

MELLO, L. M. B. D.; ALBUQUERQUE, P. C.; SANTOS, R.

C. Conjuntura política brasileira e saúde: do golpe de 2016 à pandemia de Covid-19. **Saúde Debate**, v. 46, n. 134, P. 842-856, 2022.

BROWNRIGG, J. R. *et al.* The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis. **Diabetologia**. v. 55, n. 11, p. 2906-12, 2012.

CLAIR, C. *et al.* The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Gen Intern Med**, v. 30, n. 8, p. 1193-203, 2015.

DIAZ, N. *et al.* The impact of type 2 diabetes mellitus in quality of life. **Rev. Med. UFPR**, v. 03, n. 01, p. 05-12, 2016.

GRAHAM, S. H. *et al.* Resting heart rate and the risk of

microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Am Heart Assoc.** v.01, n. 05, p. e002832, 2012.

HIDAYAT, R. *et al.* The association between vitamin D deficiency and type 2 diabetes mellitus in elderly patients. **Acta Med Indones.** v.42, n. 3, p.123-129, 2010

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (Brussels). IDF **Diabetes Atlas.** Belgium; 2015.

JIAN, B. Z. *et al.* Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects: A case-control and dose-response analysis. **Medicine (Baltimore).** v. 96, n. 15, p. e6519, 2017.

KAVEESHWAR, S. A. *et al.* The current state of diabetes mellitus in India. **Australas Med J,** v.02, n. 07, p. 45–8, 2014.

LEVORATO, C. D. *et al.* Factors associated with the demand for health services from a gender-relational perspective. **Cien Saude Colet,** v. 19, n. 04, p. 1263-1274, 2014.

LUO, H. *et al.* Forty-Year Trends in Tooth Loss Among American Adults With and Without Diabetes Mellitus:

An Age-Period-Cohort Analysis. **Prev Chronic Dis,** v. 12:150309, 2015.

LIU, X. *et al.* The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. **PLoS One.** v. 14, n. 02, p. e0212574, 2019.

LV, S. W. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **J Endocrinol Invest.** v.38, n. 05, p. 513-8, 2015.

MÉLLO, L. M. B. D.; SANTOS, R. C.; ALBUQUERQUE, P. C. Agentes Comunitárias de Saúde: o que dizem os estudos internacionais? **Cien Saude Colet.** v. 28, n. 2, p. 501-520, 2023

MENDES, E. V. A abordagem das condições crônicas pelo Sistema Único de Saúde. **Cien Saude Colet,** v. 23, n. 2, p. 431-436, 2018.

NAQVI, S. S. Z. H. *et al.* Associations of serum low-density lipoprotein and systolic blood pressure levels with type 2 diabetic patients with and without peripheral neuropathy: systemic review, meta-analysis and meta-regression analysis of observational studies. **BMC Endocr Disord.** v. 19, n. 01, p. 125, 2019.

NING, J. *et al.* Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. **Oncotarget.** v. 8, n. 54, p. 93209-93218, 2017.

RODRÍGUEZ, A. J. *et al.* Association between circulating adipocytokine concentrations and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of controlled cross-sectional studies. **J Diabetes Complications.** v. 30, n. 02, p. 357-67, 2016.

ROSA, M. Q. M. *et al.* Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and its complications: A Nationwide Study in Brazil. **Int. J. Environ. Res. Public Health,** v. 15, n. 02, p. 02-17, 2018.

RYAN, E. K. D. *et al.* The Relationship between Generalized and Abdominal Obesity with Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: A Multiethnic Asian Study and Meta-Analysis. **Nutrients.** v.10, n.11, p.1685, 2018.

SANTOS, R. C. *et al.* Clinical relationship of vitamin d, periodontitis and diabetes mellitus type 2. **Odontol. Clín.-Cient.** v. 16, n. 03, p. 175 - 178, 2017.

SCHMIDT, M. I. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **The Lancet.** v. 6736, n. 11, p. 60135-9, 2011.

SOUZA, M. F. M. *et al.* Transição da saúde e da doença no Brasil e nas Unidades Federadas durante os 30 anos do Sistema Único de Saúde. **Cien Saude Colet,** v. 23, n. 6, p. 1737-1750, 2018.

SU, S. *et al.* Smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: a meta-analysis. **Int Urol Nephrol.** v. 49, n. 10, p. 1801-1807, 2017.

WAGNEW, F. *et al.* Diabetic nephropathy and hypertension in diabetes patients of sub-Saharan countries: a systematic review and meta-analysis. **MC Res Notes,** v. 11, n. 01, p. 01-07, 2018.

WANG, D. *et al.* Serum folate, vitamin B12 levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A meta-analysis. **Mol Cell Endocrinol,** v. 5, n. 443, p. 72-79, 2017.

WANG, F. *et al.* Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. **Scand J Infect Dis.** v. 45, n. 12, p. 930-8, 2013.

WANG, F. *et al.* Association of Helicobacter pylori infection with diabetic complications: a meta-analysis. **Endocr Res.** v.39, n. 01, p. 7-12, 2014.

ZHU, Q. T. *et al.* Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis. **Int J Low Extrem Wounds.** v. 13, n. 03, p. 197-204, 2014.