v7.n9.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

HIPOZINCEMIA EM PACIENTES COM RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE EM REDE

HYPOZINCEMIA IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS

HIPOCINCEMIA EN PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS EN RED

Flávio Murilo Ramos Bezerra[1], Andreya Ferreira Rodrigues[1], Kyria Jayanne Clímaco Cruz[2], Maria Isabelly Sousa Santos[2], Suelem Torres de Freitas[3], Dilina do Nascimento Marreiro[1]

e799087
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i9.9087

PUBLICADO: 09/2026

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre as concentrações séricas de zinco e a presença de retinopatia diabética em indivíduos com diabetes mellitus, por meio de revisão sistemática com metanálise em rede. O estudo foi conduzido conforme as diretrizes PRISMA e MOOSE, com buscas nas bases PubMed, Portal CAPES e LILACS. Foram incluídos estudos observacionais que compararam as concentrações séricas ou plasmáticas de zinco entre indivíduos com diabetes mellitus, com e sem retinopatia, e controles saudáveis. Dos 421 estudos identificados, 15 foram incluídos na análise. Indivíduos com diabetes apresentaram concentrações séricas de zinco significativamente menores que os controles (SMD = -1,80; IC95%: -2,52 a -1,08; p < 0,0001). Na presença de retinopatia diabética, a redução foi ainda mais acentuada (SMD = -2,62; IC95%: -3,32 a -1,91; p < 0,0001), sendo este o grupo com maior probabilidade de apresentar os menores níveis de zinco (P-score = 0,997). Os achados demonstram associação entre a hipozincemia e a presença de retinopatia diabética. Entretanto, a elevada heterogeneidade e a natureza observacional dos dados reforçam a necessidade de estudos prospectivos e ensaios clínicos para confirmar esses achados.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus. Retinopatia diabética. Zinco. Hipozincemia.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the association between serum zinc concentrations and the presence of diabetic retinopathy in individuals with diabetes mellitus through a systematic review with network meta-analysis. The study was conducted according to the PRISMA and MOOSE guidelines, with searches performed in PubMed, CAPES Portal, and LILACS. Observational studies comparing serum or plasma zinc concentrations among individuals with diabetes mellitus, with and without retinopathy, and healthy controls were included. Of the 421 studies identified, 15 were included in the analysis. Individuals with diabetes had significantly lower serum zinc concentrations than healthy controls (SMD = -1.80; 95% CI: -2.52 to -1.08; p < 0.0001). In the presence of diabetic retinopathy, the reduction was even more pronounced (SMD = -2.62; 95% CI: -3.32 to -1.91; p < 0.0001), with this group having the highest probability of presenting the lowest zinc levels (P-score = 0.997). The findings demonstrate an association between

[1]Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina-PI.
[2] Universidade Federal do Piauí (UFPI), Picos-PI.
[3] Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém-PA.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

hypozincemia and the presence of diabetic retinopathy. However, the high heterogeneity and observational nature of the data reinforce the need for prospective studies and clinical trials to confirm these findings.

KEYWORDS: *Diabetes mellitus. Diabetic retinopathy. Zinc. Hypozincemia.*

RESUMEN
Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de zinc y la presencia de retinopatía diabética en individuos con diabetes mellitus mediante una revisión sistemática con metanálisis en red. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices PRISMA y MOOSE, con búsquedas realizadas en las bases de datos PubMed, Portal CAPES y LILACS. Se incluyeron estudios observacionales que compararon las concentraciones séricas o plasmáticas de zinc entre individuos con diabetes mellitus, con y sin retinopatía, y controles sanos. De los 421 estudios identificados, 15 fueron incluidos en el análisis. Los individuos con diabetes presentaron concentraciones séricas de zinc significativamente menores que los controles sanos (SMD = -1,80; IC95%: -2,52 a -1,08; p < 0,0001). En presencia de retinopatía diabética, la reducción fue aún más pronunciada (SMD = -2,62; IC95%: -3,32 a -1,91; p < 0,0001), siendo este el grupo con mayor probabilidad de presentar los niveles más bajos de zinc (P-score = 0,997). Los hallazgos demuestran una asociación entre la hipocincemia y la presencia de retinopatía diabética. Sin embargo, la elevada heterogeneidad y la naturaleza observacional de los datos refuerzan la necesidad de realizar estudios prospectivos y ensayos clínicos para confirmar estos hallazgos.

PALABRAS CLAVE*: Diabetes mellitus. Retinopatía diabética. Zinc. Hipocincemia.*

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus constitui um importante problema de saúde pública global, afetando mais de 589 milhões de adultos e com projeções indicando um aumento contínuo da sua prevalência nas próximas décadas (International Diabetes Federation, 2025). No Brasil, a doença acomete aproximadamente 10,6% da população adulta e está associada a elevada morbimortalidade, decorrente principalmente do desenvolvimento de complicações crônicas (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023). Entre essas complicações, destaca-se a retinopatia diabética, uma das principais causas de cegueira evitável em adultos (Cheung; Mitchell; Wong, 2010).

A retinopatia diabética é consequência da hiperglicemia crônica, que desencadeia alterações metabólicas, incluindo a formação de produtos finais de glicação avançada, a ativação da proteína quinase C, da via dos polióis e da via da hexosamina, promovendo estresse oxidativo, inflamação e disfunção vascular (Brownlee, 2001; Chasapis *et al*., 2020). Esses

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mecanismos favorecem perda de pericitos, espessamento da membrana basal, aumento da permeabilidade vascular e neovascularização patológica, contribuindo para o dano progressivo da microvasculatura retiniana (Cheung; Mitchell; Wong, 2010; Semeraro *et al*., 2019).

Nesse contexto, o zinco tem despertado interesse devido ao seu papel na homeostase glicêmica e fisiologia da insulina. Esse micronutriente participa da síntese, armazenamento e secreção de insulina, além de atuar na sinalização celular e na captação de glicose pelos tecidos. Além disso, exerce importante atividade antioxidante e anti-inflamatória, contribuindo para a proteção contra o dano oxidativo e a inflamação envolvidos na fisiopatologia das complicações crônicas do diabetes (Jansen; Karger, 2015; Chasapis *et al*., 2020).

A hipozincemia é frequentemente observada em indivíduos com diabetes mellitus e pode estar relacionada ao aumento da excreção urinária de zinco, à redução de sua absorção intestinal e à maior demanda metabólica decorrente do estresse oxidativo (Chasapis *et al*., 2020; Alrikabi *et al*., 2025). Embora diversos estudos observacionais tenham investigado a associação entre as concentrações séricas de zinco e a retinopatia diabética, os resultados ainda permanecem inconsistentes. Nesse cenário, uma síntese quantitativa das evidências disponíveis pode contribuir para esclarecer essa associação.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre as concentrações séricas de zinco e a presença de retinopatia diabética em indivíduos com diabetes mellitus por meio de uma revisão sistemática com metanálise em rede.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Diabetes mellitus e retinopatia diabética

Pacientes diabéticos apresentam risco significativamente maior de desenvolver cegueira quando comparados a indivíduos não diabéticos, chegando a ser aproximadamente 29 vezes superior (Menezes; Morais, 2020). Ademais, a ausência de controle glicêmico adequado favorece elevada prevalência da retinopatia diabética, acometendo praticamente todos os indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e cerca de 50% a 80% daqueles com diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, esses percentuais podem ser reduzidos de maneira expressiva por meio de terapia antidiabética adequada e da manutenção da hemoglobina glicada abaixo de 7% (Pereira *et al*., 2024).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que indivíduos com diabetes mellitus tipo 1

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

realizem avaliação oftalmológica com dilatação pupilar após cinco anos do diagnóstico da doença. Já os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 devem ser avaliados imediatamente após o diagnóstico, visto que a retinopatia diabética pode permanecer assintomática durante longos períodos (Bortoli, 2022).

A retinopatia diabética configura-se como uma das principais causas de perda visual no mundo, sendo considerada a maior responsável por deficiência visual em indivíduos entre 25 e 74 anos. A perda da visão ocorre em decorrência da progressão das alterações retinianas e pode estar associada ao edema macular diabético, à hemorragia causada por neovasos, ao descolamento de retina ou ao glaucoma neovascular. Nesse contexto, estudos clássicos, como o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), demonstraram que a hiperglicemia crônica desempenha papel central no desenvolvimento das lesões teciduais da retina em indivíduos diabéticos (Franco *et al*., 2022).

Entre os mecanismos envolvidos na progressão da retinopatia diabética, destaca-se a hipóxia retiniana, condição associada à redução da oxigenação tecidual e à ativação de vias moleculares relacionadas à angiogênese e ao dano microvascular (Catrina; Zheng, 2021).

Destaca-se que a hipóxia retiniana sustentada é considerada um dos principais estímulos para o aumento da produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em condições fisiológicas, o VEGF é produzido pelo epitélio pigmentar da retina, pericitos e células endoteliais; entretanto, em situações de hipóxia, sua síntese pode aumentar significativamente. Assim, o excesso de VEGF promove alterações na microvasculatura retiniana, aumentando a permeabilidade vascular e estimulando a neovascularização, fatores diretamente relacionados ao desenvolvimento de edema macular e hemorragias na retinopatia diabética (Alves *et al*., 2025).

A inflamação crônica de baixo grau e o estresse oxidativo desempenham papel central na fisiopatologia da retinopatia diabética, contribuindo diretamente para a progressão das lesões microvasculares e neurodegenerativas da retina (Semeraro *et al*., 2019). A hiperglicemia persistente favorece a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), ativação da proteína quinase C (PKC), via do poliol e produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), desencadeando danos celulares e disfunção endotelial (Rodríguez *et al*., 2019).

Nesse contexto, ocorre aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-6 e MCP-1, além da ativação de moléculas inflamatórias, como ICAM-1 e MMP-9, que intensificam a permeabilidade vascular, promovem apoptose de células da retina e

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

comprometem a barreira hematorretiniana (Semeraro *et al*., 2019). Esses mecanismos favorecem a perda de pericitos, o espessamento da membrana basal vascular, a oclusão capilar e a isquemia retiniana, eventos que contribuem para o desenvolvimento e agravamento da retinopatia diabética (Rinaldi *et al*., 2021).

1.2. Papel do zinco no diabetes mellitus e na retinopatia diabética

O zinco é um micronutriente essencial envolvido em diversos processos biológicos, atuando como cofator enzimático, modulador da resposta imune e importante agente antioxidante. Além disso, este mineral desempenha papel relevante no controle glicêmico, por contribuir tanto na secreção quanto na ação da insulina em tecidos específicos (Chasapis *et al*., 2020; Jansen; Karger, 2015).

Nas células β pancreáticas, o zinco participa ativamente da síntese, armazenamento e secreção da insulina. A insulina é armazenada nos grânulos secretores sob a forma de complexos hexaméricos estabilizados por íons zinco (Zn^{2+}), o que garante sua estabilidade estrutural e adequada liberação em resposta ao estímulo glicêmico. Além disso, transportadores específicos, como o ZnT8, desempenham papel fundamental na regulação da concentração intracelular de zinco e no processamento adequado da insulina (Jansen; Karger, 2015). O zinco também contribui para a melhora da ação da insulina, atuando na modulação de vias de sinalização intracelular. Dentre essas, destaca-se a via fosfatidilinositol 3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt), considerada um dos principais mecanismos responsáveis pela mediação dos efeitos metabólicos da insulina (White, 2003; Taniguchi; Emanuelli; Kahn, 2006). A ativação dessa via promove a translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana celular, favorecendo a captação de glicose pelos tecidos periféricos (Saltiel; Kahn, 2001).

Alterações na via PI3K/Akt estão diretamente associadas à resistência à insulina, sendo descrito que o zinco pode potencializar essa via de sinalização, contribuindo para a melhora da sensibilidade insulínica (Chasapis *et al*., 2020; Jansen; Karger, 2015).

O zinco também participa da regulação da resposta inflamatória e da homeostase redox, podendo modular vias de sinalização envolvidas na ativação de fatores de transcrição e na produção de mediadores inflamatórios. Entre esses mecanismos, destaca-se sua interação com a via do fator nuclear kappa B (NF-κB), cuja ativação está relacionada à expressão de diversos genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1β e IL-6. A disponibilidade adequada de zinco pode contribuir para a modulação dessa via e para a redução da produção

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

de mediadores inflamatórios, embora os efeitos dependam do contexto fisiológico e patológico investigado (Prasad, 2009; Ceylan; Akdas; Yazihan, 2021).

Além de sua atuação sobre a resposta inflamatória, o zinco apresenta importante relação com o equilíbrio oxidativo. Alterações na homeostase desse micronutriente podem favorecer o estresse oxidativo, enquanto o zinco participa da defesa antioxidante celular, inclusive por sua relação com enzimas e proteínas envolvidas na proteção contra espécies reativas de oxigênio (ERO). Dessa forma, a interação entre homeostase do zinco, estresse oxidativo e sinalização inflamatória pode influenciar a expressão de mediadores envolvidos na progressão de processos inflamatórios (Prasad, 2009; Maret, 2013).

2. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática com metanálise foi conduzida para avaliar a associação entre as concentrações séricas de zinco e a retinopatia diabética em indivíduos com diabetes mellitus.

O estudo seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al.*, 2021) e as diretrizes *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) (Stroup *et al.*, 2000), sendo registrado no PROSPERO (CRD420261381082). A pergunta de pesquisa foi elaborada segundo a estratégia PECO, considerando indivíduos com diabetes mellitus (P), presença de retinopatia diabética (E), diabéticos sem retinopatia (C) e concentrações séricas de zinco como desfecho (O). As buscas bibliográficas foram realizadas entre 12 e 15 de novembro de 2025 nas bases PubMed, Portal de Periódicos CAPES e LILACS, utilizando descritores MeSH e DeCS combinados pelos operadores booleanos: Zinc AND *(Diabetic retinopathy* OR *Diabetic retinopathies).*

A seleção dos estudos foi conduzida de forma independente por dois revisores, com resolução de divergências por consenso. Adicionalmente, foram examinadas as listas de referências dos estudos incluídos para identificação de publicações potencialmente elegíveis, bem como realizado contato com os autores quando informações relevantes não estavam disponíveis.

Foram incluídos estudos observacionais que avaliaram concentrações séricas de zinco em indivíduos com diabetes mellitus, com ou sem retinopatia diabética, sem restrição de idade ou sexo, publicados em português, inglês ou espanhol e com texto completo disponível, independentemente do ano de publicação. Foram excluídos estudos em animais, revisões de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

literatura, relatos de caso, metanálises, resumos de congressos e publicações não relacionadas ao objetivo da pesquisa.

A seleção ocorreu em duas etapas: triagem de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos artigos potencialmente elegíveis. A extração dos dados foi realizada independentemente por dois pesquisadores e contemplou informações sobre autor, ano, país, grupos avaliados, tamanho amostral, idade, sexo, índice de massa corporal, duração do diabetes, origem do grupo controle, método laboratorial empregado e concentrações séricas de zinco.

A qualidade metodológica foi avaliada pela escala Newcastle-Ottawa (NOS) (Wells *et al.*, 2014), que analisa seleção dos grupos, comparabilidade e desfecho, classificando os estudos em baixa (0–3), moderada (4–6) ou alta qualidade (7–9 pontos). Para padronizar os dados, resultados apresentados como medianas e intervalos foram convertidos em médias e desvios padrão com o pacote *estmeansd* no R (R Core Team, 2026), utilizando os métodos *Quantile Estimation* (McGrath *et al*., 2020), Multi-Log-Normal (Cai *et al.*, 2021) e, quando necessário, as estimativas propostas por Luo *et al.* (2016) e Wan *et al.* (2014).

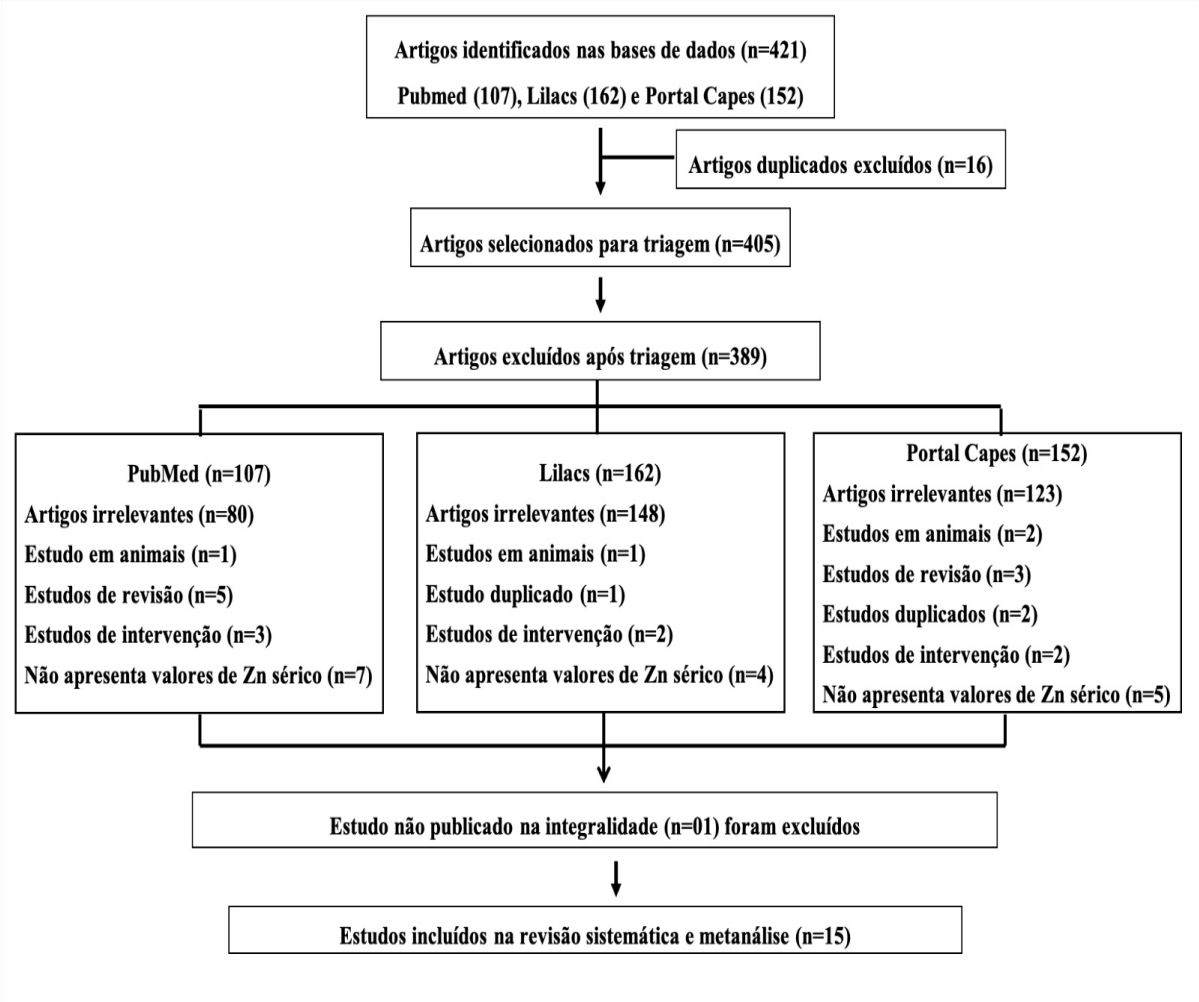
A metanálise em rede foi realizada no R sob abordagem frequentista, utilizando modelo de efeitos aleatórios. As estimativas foram expressas como diferença média padronizada (SMD) com IC95%. A heterogeneidade foi avaliada pelos testes Q de *Cochran* e I^2, a consistência por *node-splitting* e a classificação dos grupos pelo P-score. Foram realizadas análises de subgrupos segundo características demográficas, clínicas e metodológicas. A robustez foi verificada por análise *leave-one-out* e o viés de publicação por gráfico de funil e teste de *Egger*, adotando-se significância de 5% ($p < 0,05$).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 421 artigos nas bases PubMed (n=107), LILACS (n=162) e Portal CAPES (n=152). Após a exclusão de 16 duplicatas, 405 estudos foram submetidos à triagem, dos quais 389 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 15 estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise em rede (Figura 1).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos conforme as recomendações do PRISMA



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1, incluindo autor, ano de publicação, país de realização do estudo, desenho do estudo, local de seleção, amostra, sexo, idade, IMC, duração do diabetes, forma como foi realizado o diagnóstico da retinopatia diabética, método de dosagem do zinco e qualidade do artigo.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade metodológica quanto ao delineamento, às características das populações avaliadas, aos critérios diagnósticos da retinopatia diabética e aos métodos laboratoriais utilizados para determinação das concentrações séricas de zinco. Além disso, foram observadas diferenças relacionadas ao tempo de diagnóstico do diabetes, ao controle glicêmico e às características demográficas dos participantes.

Tabela 1. Características metodológicas e clínicas dos estudos incluídos

Autor e ano	País	Desenho	Local de seleção	Amostra (n)	Sexo (M/F)	Idade média (anos)	IMC (kg/m²)	Duração do DM (anos)	Diagnóstico da RD	Método Zn
Xu et al., 2013	China	Caso-controle	Hospital	120	62/58	55 ± 7	25,8	10,1	Fundoscopia	Espectrometria de plasma acoplado indutivamente
Kumari et al., 2014	Índia	Transversal	Ambulatório	80	44/36	54 ± 6	27,1	8,5	Fundoscopia	Colorimetria
Longo-Mbenza et al., 2014	Congo	Transversal	Hospital	120	66/54	57 ± 9	26,9	11,3	Exame oftalmológico	Espectrofotometria
Yildirim et al., 2007	Turquia	Caso-controle	Hospital	75	32/43	63 ± 4	NR	NR	Exame oftalmológico	Espectrofotometria de absorção atômica
Luo et al., 2015	China	Caso-controle	Hospital	110	60/50	58 ± 7	25,6	9,7	Fotografia de retina	FAAS
Gangwar et al., 2016	Índia	Caso-controle	Ambulatório	100	55/45	52 ± 6	27,3	7,8	Fundoscopia	Colorimétrico
Gupta et al., 2016	Índia	Transversal	Retina clinic / hospital terciário	42	29/13	53,6*	NR	<5 a >10*	Oftalmoscopia direta e indireta +	Colorimétrico

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

									angiografia fluoresceínica	
Rastamkhani et al., 2019	Irã	Transversal	Hospital	120	64/56	58 ± 9	26,5	10,4	Fundoscopia	Espectrofotometria
Jagan et al., 2021	Índia	Caso-controle	Hospital	90	50/40	55 ± 7	26,8	9,5	Fundoscopia	Colorimétrico
Zhu; Hua, 2020	China	Caso-controle	Hospital	140	74/66	57 ± 8	25,9	11,2	Fotografia de retina	Espectrometria de plasma acoplado indutivamente
Butt et al., 2021	Paquistão	Transversal	Hospital	150	82/68	56 ± 9	27,0	10,8	Fundoscopia	Espectrofotometria
Tasdika et al., 2023	Bangladesh	Caso-controle	Hospital	100	53/47	54 ± 6	26,7	9,1	Fundoscopia	Colorimétrico
Yeasmin et al., 2023	Bangladesh	Transversal	Hospital	110	59/51	55 ± 7	26,9	9,8	Fundoscopia	FAAS
Alkabi et al., 2025	Iraque	Caso-controle	Hospital	120	65/55	56 ± 8	27,2	10,6	Fundoscopia	FAAS
Ali et al., 2025	Iraque	Transversal	Hospital	130	70/60	57 ± 7	26,6	10,2	Exame oftalmológico	Espectrofotometria

Legenda: RD = retinopatia diabética; DM = diabetes mellitus; IMC = índice de massa corporal; FAAS = espectrometria de absorção atômica por chama; NOS = Newcastle-Ottawa Scale; NR = não relatado; * valores estimados a partir das distribuições apresentadas no artigo de Gupta et al. 2016.

Fonte: Bezerra FMR et al., (2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada pela Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Dos 15 estudos avaliados, 12 apresentaram alta qualidade metodológica, com escores entre 7 e 9 pontos, enquanto três foram classificados como de qualidade moderada, com 6 pontos. Os estudos de Luo *et al.* (2015) e Yeasmin *et al.* (2023) obtiveram a maior pontuação, com 9 pontos, seguidos por Kumari *et al.* (2014), Longo-Mbenza *et al.* (2014), Rostamkhani *et al.* (2019) e Xu *et al.* (2013), com 8 pontos. Ali *et al.* (2025), Alrikabi *et al.* (2025), Tasdika *et al.* (2023) e Yildirim *et al.* (2007) apresentaram 7 pontos. Já Butt *et al.* (2021), Ganiger *et al.* (2016), Gupta *et al.* (2016) e Jagan *et al.* (2021) obtiveram 6 pontos, sendo classificados como de qualidade metodológica moderada.

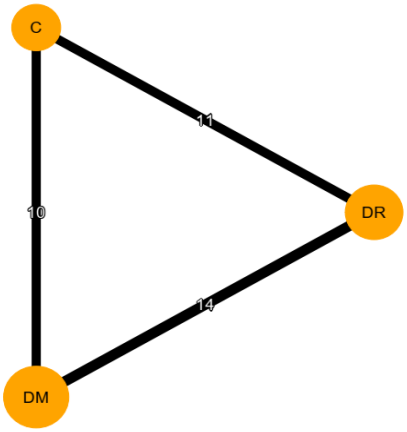
Não foram identificados estudos de baixa qualidade metodológica. As principais diferenças entre os estudos estiveram relacionadas à representatividade dos casos, comparabilidade entre os grupos e taxa de não resposta.

3.2. Resultados da metanálise em rede

As características da rede de comparações são apresentadas na Figura 2. A largura das linhas é proporcional ao número de estudos que compararam cada par de grupos, enquanto o tamanho dos círculos é proporcional ao número de participantes incluídos em cada comparação (Figura 2A).

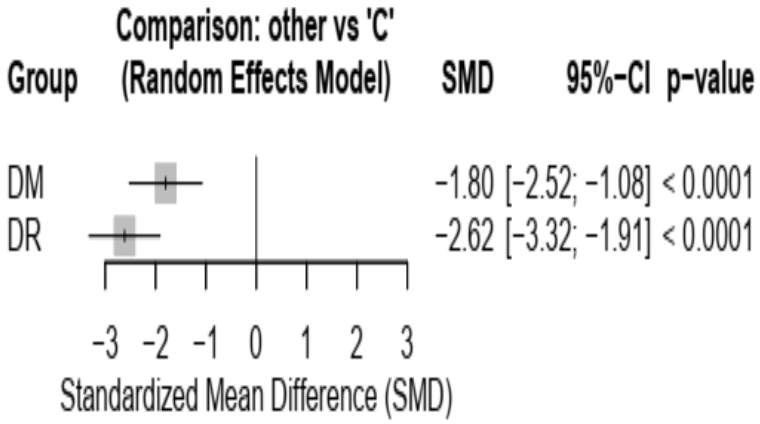
Figura 2. Síntese da metanálise em rede. A) geometria da rede de comparações; B) gráfico de floresta das diferenças médias padronizadas; C) análise de inconsistência local por node-splitting.

A).

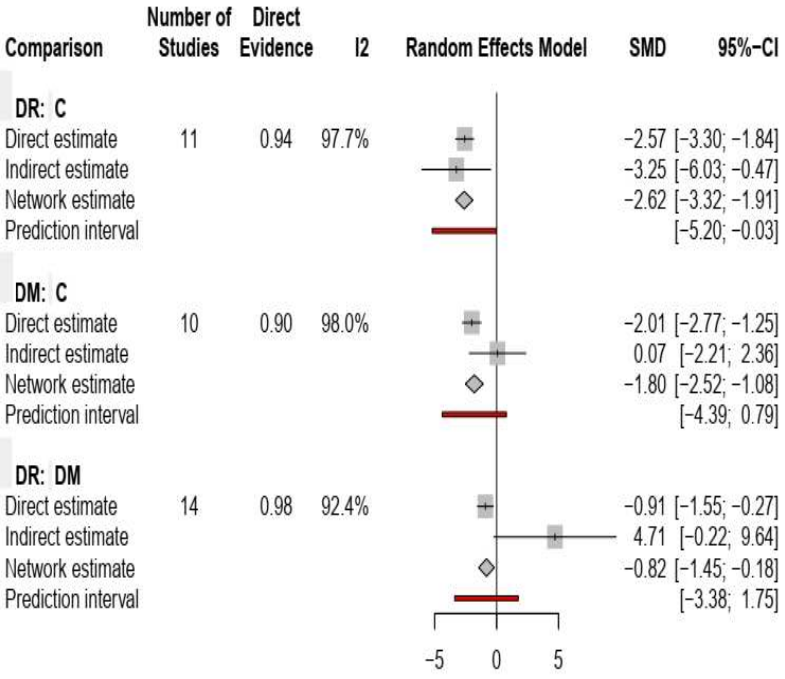


Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

B).



C).



Legenda B: (Heterogeneidade global: I^2 = 96,4%, p < 0,0001). Legenda C: Valores p de inconsistência local: Retinopatia vs. Controle (p = 0,6435); Diabetes vs. Controle (p = 0,0907); Retinopatia vs. Diabetes (p = 0,0269). Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O modelo de efeitos aleatórios da metanálise em rede mostrou que indivíduos com diabetes mellitus apresentaram concentrações séricas de zinco significativamente menores quando comparados ao grupo controle (SMD = −1,80; IC95%: −2,52 a −1,08; p < 0,0001). Nos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

pacientes com retinopatia diabética, essa redução foi ainda mais pronunciada (SMD = −2,62; IC95%: −3,32 a −1,91; p < 0,0001). Porém, a análise apresentou elevada heterogeneidade global (I^2 = 96,4%; p < 0,0001) (Figura 2B). A análise de inconsistência local pelo método *node-splitting* mostrou concordância entre as evidências diretas e indiretas nas comparações Retinopatia versus Controle (p = 0,6435) e Diabetes versus Controle (p = 0,0907). Entretanto, foi observada inconsistência significativa na comparação entre Retinopatia e Diabetes (p = 0,0269) **(Figura 2C)**.

O P-score foi interpretado considerando a direção do efeito utilizada na metanálise, na qual valores mais elevados correspondem a menores concentrações séricas de zinco. Dessa forma, quanto maior o P-score, maior a probabilidade de o grupo ocupar uma posição superior no ranking de menores níveis de zinco. O grupo com retinopatia diabética apresentou o maior P-score (0,997), indicando a maior probabilidade de apresentar as menores concentrações séricas de zinco, seguido pelo grupo com diabetes sem retinopatia (0,503) e pelo grupo controle (<0,001) (Tabela 2).

Tabela 2. *P*-score para os grupos de metanálise em rede das concentrações de zinco

Classificação	Grupo	*P*-score
1	DR	0,997
2	DM	0,503
3	C	<0,001

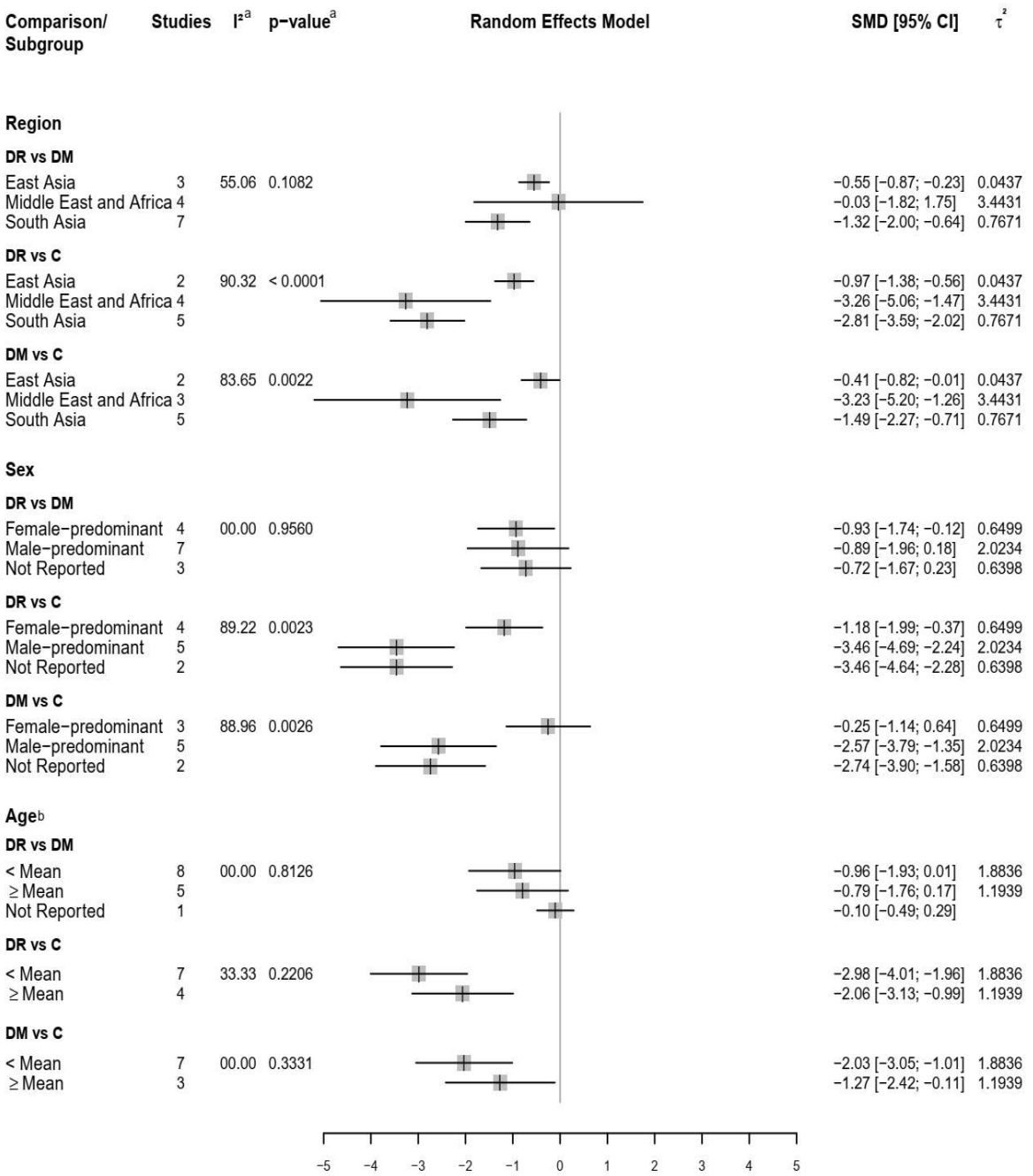
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O intervalo de predição para a comparação Retinopatia versus Controle permaneceu abaixo da nulidade (−5,20 a −0,03), enquanto os intervalos referentes às comparações Diabetes versus Controle (−4,39 a 0,79) e Retinopatia versus Diabetes (−3,38 a 1,75) incluíram o valor nulo.

Os resultados da análise de subgrupos das concentrações séricas de zinco, estratificados de acordo com a região geográfica, distribuição por sexo e idade média dos participantes, são apresentados na Figura 3. As análises permitiram avaliar potenciais fontes de heterogeneidade entre os estudos e identificar fatores associados às diferenças observadas nos níveis séricos de zinco entre os grupos investigados (Figura 3).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 3. Subgrupos demográficos. A: região geográfica; B: distribuição por sexo; C: idade média



Legenda: O I² e o valor p para a diferença entre os subgrupos foram calculados excluindo os estudos que omitiram dados; a idade média dos participantes foi de 55 anos.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

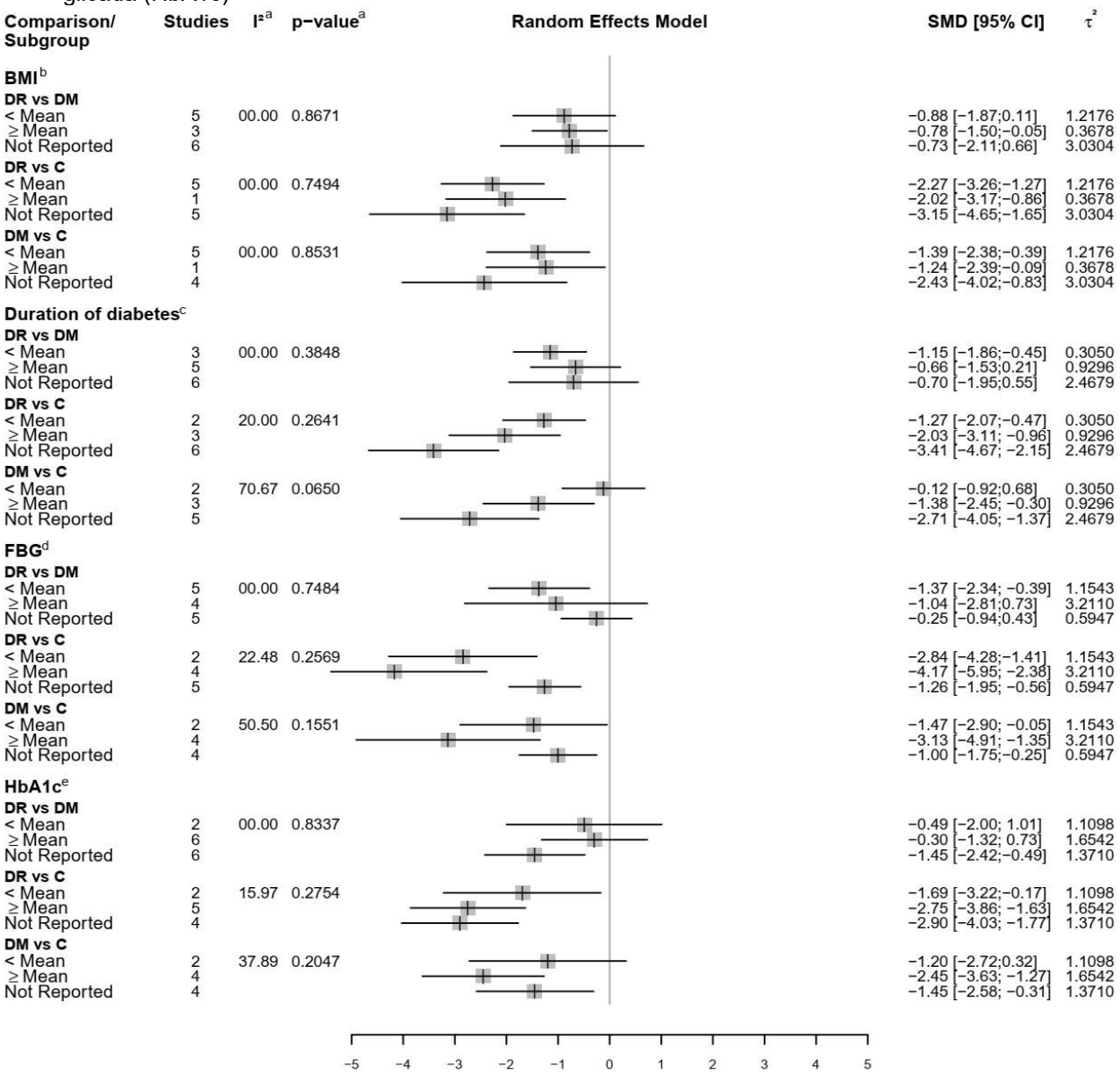
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A estratificação por região geográfica evidenciou maior estabilidade no Leste Asiático (τ^2 = 0,0437), enquanto o Oriente Médio e a África apresentaram a maior instabilidade da rede (τ^2 = 3,4431). Houve consistência moderada entre os grupos com diabetes (DR vs DM; p = 0,1082; I^2 = 55,06%), porém diferenças marcantes foram observadas nas comparações com o controle, com alta heterogeneidade em Retinopatia vs Controle (p < 0,0001; I^2 = 90,32%) e Diabetes vs Controle (p = 0,0022; I^2 = 83,65%). Nesses cenários, o Oriente Médio e a África apresentaram as maiores reduções de zinco (SMD = -3,26 e -3,23), seguido pelo Sul da Ásia. Na análise por sexo, observou-se diferença significativa entre populações com predominância masculina e feminina, com maior redução de zinco no sexo masculino em Retinopatia vs Controle (SMD = -3,46 vs. -1,18; p = 0,0023; I^2 = 89,22%) e Diabetes vs Controle (SMD = -2,56; p = 0,0026; I^2 = 88,96%). Não houve diferença em DR vs DM (p = 0,9560; I^2 = 0%). O estrato feminino apresentou maior homogeneidade, com menor variância residual (τ^2 = 0,6499 vs. 2,0234).

Quanto à idade, as reduções de zinco foram mais intensas em populações mais jovens (< 55 anos), com atenuação no grupo ≥ 55 anos em Retinopatia vs Controle (SMD = -2,98 vs. -2,06; p = 0,2206; I^2 = 33,33%) e Diabetes vs Controle (SMD = -2,03 vs. -1,27; p = 0,3331; I^2 = 0%). Não houve diferença entre faixas etárias em DR vs DM (p = 0,8126; I^2 = 0%). Os resultados da análise de subgrupos derivados de modelos de efeitos aleatórios das concentrações séricas de zinco, estratificados de acordo com diferentes características dos estudos, são apresentados na Figura 4. As estimativas foram obtidas considerando variáveis clínicas e laboratoriais dos participantes, enquanto as medidas de heterogeneidade entre subgrupos foram calculadas com exclusão dos estudos que omitiram dados (Figura 4).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 4. Análises de subgrupos segundo características clínicas dos participantes.
A) índice de massa corporal; B) duração do diabetes mellitus; C) glicemia de jejum; D) hemoglobina glicada (HbA1c)



Legenda: O I² e o valor p para a diferença entre os subgrupos foram calculados excluindo os estudos que omitiram dados; b o IMC médio dos participantes foi de 24,88 kg/m²; c a duração média do diabetes dos participantes foi de 8,74 anos; d a glicemia de jejum média dos participantes foi de 160,46 mg/dL; e a HbA1c média dos participantes foi de 8,37%.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A análise estratificada demonstrou elevada homogeneidade das estimativas entre subgrupos, sem diferenças estatisticamente significativas. Em relação ao IMC, não houve diferenças entre menor (< 24,88 kg/m²) e maior IMC (≥ 24,88 kg/m²) para Retinopatia vs Diabetes (p = 0,8671; I² = 0%), Retinopatia vs Controle (p = 0,7494; I² = 0%) e Diabetes vs Controle (p = 0,8531; I² = 0%). Ainda assim, observou-se redução ligeiramente mais acentuada de zinco no menor IMC (SMD = -2,27), com maior variabilidade interna (τ² = 1,2176 vs. 0,3678).

Quanto à duração do diabetes, não foram encontradas diferenças entre menor (< 8,74 anos) e maior tempo (≥ 8,74 anos), com consistência em DR vs DM (p = 0,3848; I² = 0%) e Retinopatia vs Controle (p = 0,2641; I² = 0%). Contudo, houve tendência limítrofe em Diabetes vs Controle (p = 0,0650; I² = 70,67%), com maior redução de zinco no maior tempo de doença (SMD = -1,38 vs. -0,12). Estudos com indivíduos com menor duração de diabetes mellitus apresentaram menor heterogeneidade (τ² = 0,3050 vs. 0,9296).

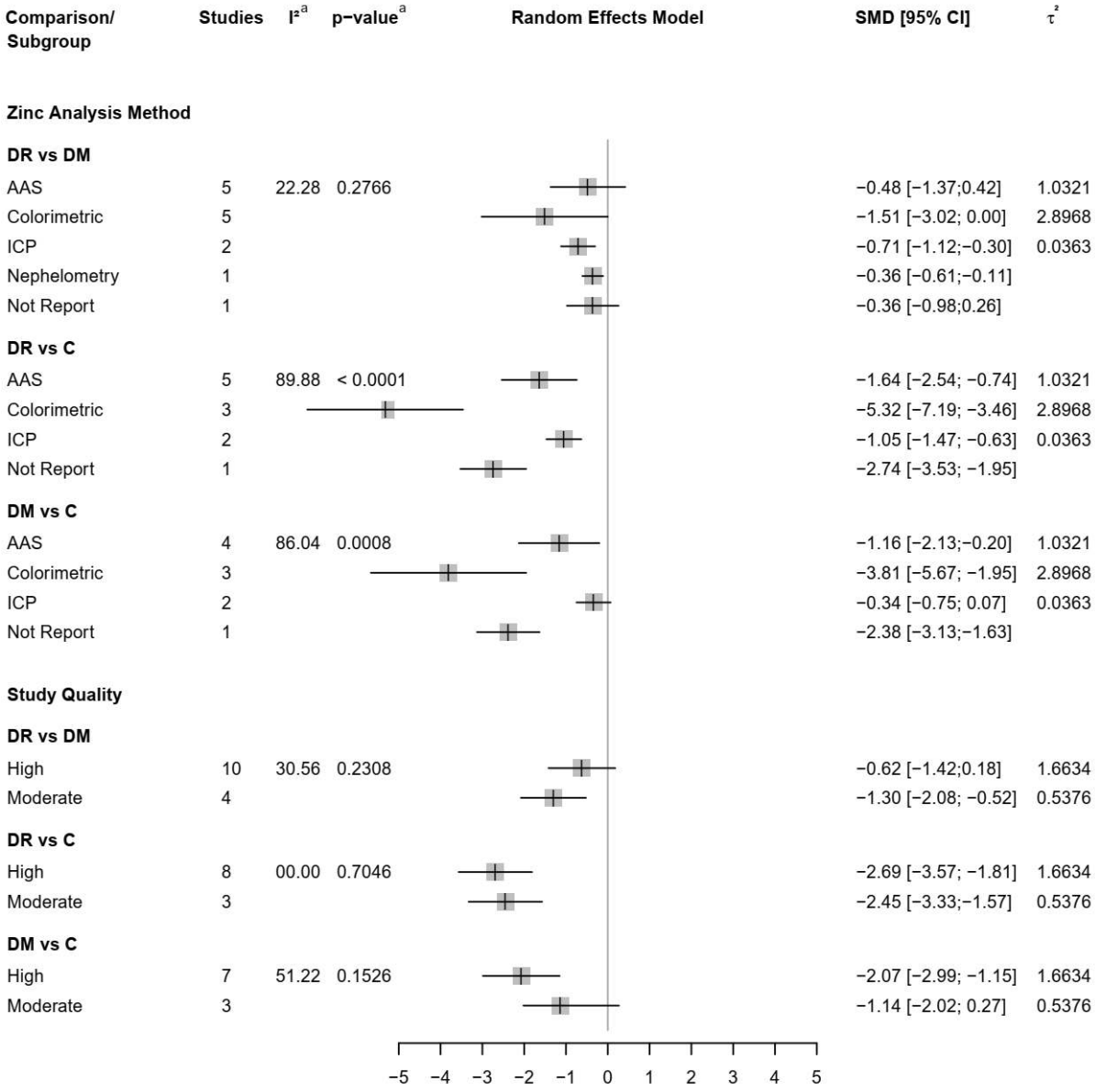
Em relação à glicemia de jejum, apesar da ausência de significância entre estratos (< 160,46 vs. ≥ 160,46 mg/dL), observou-se maior redução de zinco nos níveis mais elevados, especialmente vs. controles (SMD = -2,84 vs. -4,17), com baixa heterogeneidade (p = 0,2569; I² = 22,48%). O mesmo padrão ocorreu em Diabetes vs Controle (SMD = -1,47 vs. -3,13; p = 0,1551; I² = 50,50%), enquanto DR vs DM manteve consistência (p = 0,7484; I² = 0%). A variabilidade foi maior no estrato hiperglicêmico (τ² = 3,2110 vs. 1,1543).

Nesse sentido, a HbA1c confirmou o padrão, com maiores reduções de zinco no pior controle (≥ 8,37%) em Retinopatia vs Controle (SMD = -1,69 vs. -2,75; p = 0,2754; I² = 16,00%) e Diabetes vs Controle (SMD = -1,20 vs. -2,45; p = 0,2047; I² = 37,89%). DR vs DM permaneceu homogêneo (p = 0,8337; I² = 0%). Internamente, a dispersão residual interestudos permaneceu moderadamente mais acentuada na sub-rede com maior descontrole crônico (τ^2 = 1,6542) em comparação com o estrato de menor percentual (τ^2 = 1,1098).

Os resultados da análise de subgrupos derivados de modelos de efeitos aleatórios dos níveis de zinco, estratificados de acordo com diferentes características dos estudos, são apresentados a seguir. As estimativas consideram as comparações entre subgrupos e a heterogeneidade foi avaliada por meio do I² e do valor de p, com exclusão dos estudos que omitiram dados (Figura 5).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 5. Método laboratorial de dosagem do zinco



Legenda: O I² e o valor p para a diferença entre os subgrupos foram calculados excluindo os estudos que omitiram dados.
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

As magnitudes de efeito variaram conforme o método laboratorial empregado para determinação do zinco sérico. Os estudos que utilizaram métodos colorimétricos apresentaram maiores diferenças médias padronizadas em comparação aos estudos que utilizaram

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

espectrometria de absorção atômica ou plasma indutivamente acoplado (ICP), além de maior heterogeneidade entre os estudos.

Em contraposição, as técnicas baseadas em plasma indutivamente acoplado (ICP) e espectrofotometria de absorção atômica (AAS) demonstraram estimativas consideravelmente mais fidedignas, homogêneas e moderadas (SMD = -1,05 e -1,64 para DR vs C, respectivamente). Do ponto de vista da segurança estatística e consistência interna, o subgrupo ICP mostrou-se o mais estável e reprodutível (τ^2 = 0,0363), seguido pelo bloco AAS (τ^2 = 1,0321), enquanto os métodos colorimétricos concentraram a maior instabilidade metodológica da rede (τ^2 = 2,8968).

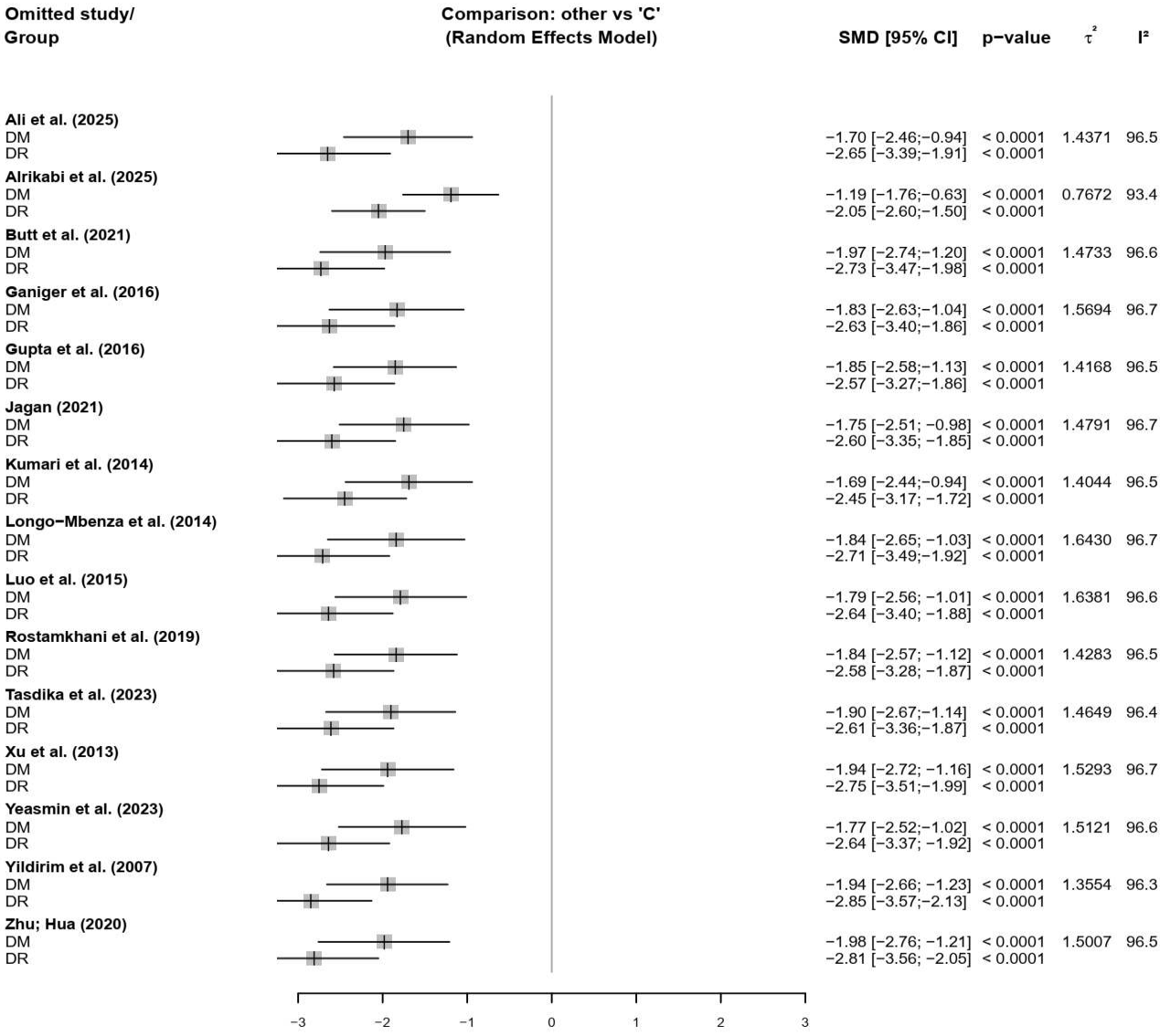
A análise fundamentada na qualidade dos estudos demonstrou que o rigor metodológico dos artigos modula de forma sutil a consistência e a dispersão das estimativas. O teste de hipótese não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos de alta e moderada qualidade para nenhuma das comparações centrais da rede: Retinopatia versus Diabetes (p = 0,2308; $I^2 = 30{,}56\%$), Retinopatia versus Controle (p = 0,7046; $I^2 = 0\%$) e Diabetes versus Controle (p = 0,1526; $I^2 = 51{,}22\%$).

Ainda assim, os estudos de alta qualidade apresentaram maiores magnitudes de efeito e maior variabilidade residual.

A análise de sensibilidade "*leave-one-out*" para a metanálise em rede das concentrações séricas de zinco é representada a seguir, permitindo avaliar a influência individual de cada estudo sobre os resultados globais (Figura 6).

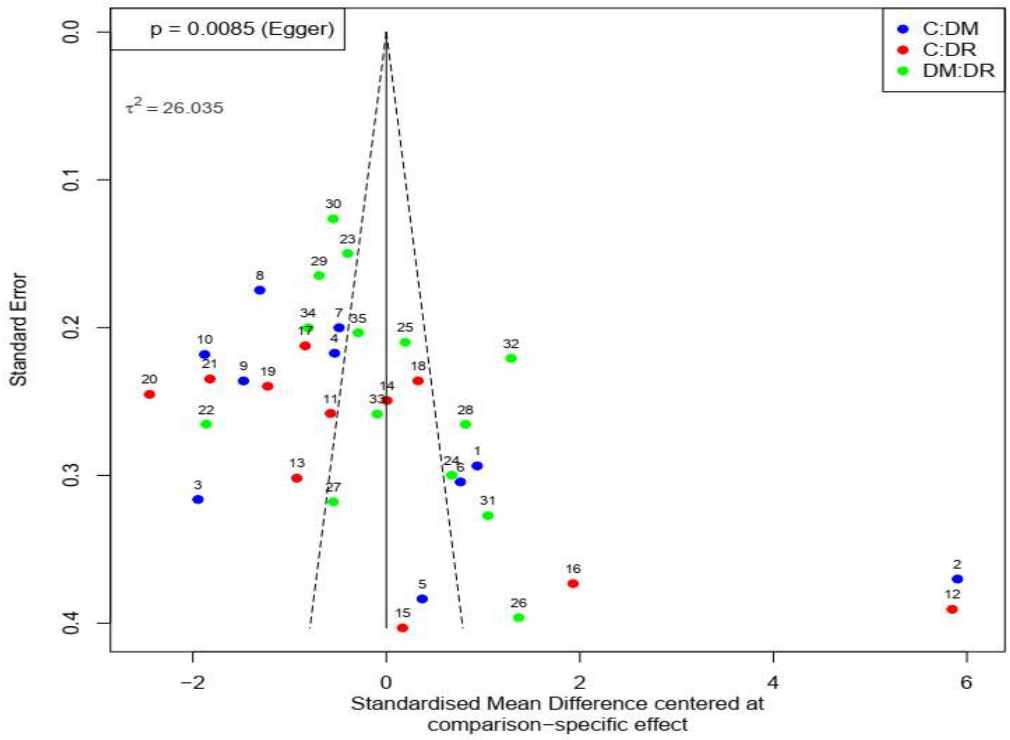
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 6. Robustez e viés de publicação. A: análise leave-one-out; B: gráfico de funil



Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

B)



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise de sensibilidade demonstrou que a exclusão individual dos estudos não modificou substancialmente as estimativas da metanálise. Apenas a remoção do estudo de Alrikabi *et al.* (2025)
reduziu discretamente a magnitude do efeito e a heterogeneidade global, sem alterar a significância estatística das comparações principais. O teste de *Egger* indicou possível viés de publicação (p = 0,0085). O gráfico de funil apresentou distribuição assimétrica dos estudos, acompanhada de elevada heterogeneidade residual (τ^2 = 26,035).

A elevada heterogeneidade observada entre os estudos incluídos constitui um dos principais aspectos a serem considerados na interpretação dos resultados desta revisão. A metanálise em rede apresentou heterogeneidade global elevada (I^2 = 96,4%; p < 0,0001), acompanhada de inconsistência significativa na comparação entre retinopatia diabética e diabetes sem retinopatia (p = 0,0269). Além disso, os estudos diferiram quanto ao delineamento, características demográficas e clínicas dos participantes, duração do diabetes, controle glicêmico, critérios diagnósticos da retinopatia e métodos empregados para determinação do zinco sérico.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A elevada variabilidade entre os estudos indica que as estimativas agrupadas devem ser interpretadas com cautela, uma vez que a heterogeneidade pode limitar a extensão em que os resultados de uma metanálise podem ser generalizados para diferentes populações. O Cochrane Handbook ressalta que a heterogeneidade clínica e metodológica deve ser considerada na interpretação dos efeitos combinados, pois um modelo de efeitos aleatórios não elimina a necessidade de investigar e discutir a variação entre os estudos (Deeks *et al.*, 2024).

Parte dessa heterogeneidade pode estar relacionada às diferenças clínicas entre as populações avaliadas. Embora as análises de subgrupos não tenham identificado diferenças estatisticamente significativas segundo IMC, duração do diabetes, glicemia de jejum ou HbA1c, foram observados padrões de maiores reduções nas concentrações de zinco entre participantes com maior duração da doença e pior controle glicêmico.

Esses achados devem ser interpretados como possíveis fontes de variação, e não como evidência de modificação de efeito, uma vez que as comparações entre os subgrupos não foram estatisticamente significativas. Essa possibilidade é biologicamente plausível, considerando que menores concentrações séricas de zinco já foram associadas a maior duração do diabetes, pior controle glicêmico e maior frequência de complicações microvasculares em indivíduos com diabetes tipo 2 (Luo *et al.*, 2015). Dessa forma, diferenças na duração da doença, no controle metabólico e na presença de outras complicações podem atuar como potenciais fatores de confusão e contribuir para a variabilidade das estimativas observadas entre os estudos.

Outro aspecto relevante refere-se às diferenças nos procedimentos laboratoriais utilizados para determinação do zinco sérico. Entre os estudos incluídos, foram empregados métodos colorimétricos, espectrofotometria de absorção atômica, espectrometria de absorção atômica por chama e espectrometria de plasma acoplado indutivamente. Na análise por subgrupos, os estudos que utilizaram métodos colorimétricos apresentaram maiores magnitudes de efeito e maior heterogeneidade, enquanto as técnicas de absorção atômica e plasma acoplado indutivamente apresentaram estimativas mais estáveis.

Essa diferença merece atenção porque a concentração sérica de zinco é influenciada não apenas pelo método analítico, mas também por fatores pré-analíticos. O BOND-Zinc Review destaca que as concentrações plasmáticas ou séricas de zinco apresentam variabilidade interindividual e são influenciadas por fatores como consumo alimentar recente, horário da coleta, inflamação, medicamentos e hormônios (King *et al.*, 2016). Estudos mais recentes também demonstram que o horário da coleta e o estado de jejum podem modificar as concentrações séricas de zinco, enquanto a inflamação pode alterar sua interpretação como marcador do estado nutricional (Berti *et al.*, 2024).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Além disso, diferenças relacionadas à matriz biológica, tempo entre a coleta e o processamento da amostra e instrumento analítico podem interferir na determinação do zinco. Bjerre *et al.* (2026) observaram diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações de zinco determinadas por ICP-OES e por método colorimétrico, destacando que fatores pré-analíticos e a escolha do método analítico podem influenciar a acurácia das medidas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências analisadas indicam associação entre menores concentrações séricas de zinco e a presença de retinopatia diabética, sendo observadas concentrações mais reduzidas no grupo com retinopatia quando comparado aos controles saudáveis. Entretanto, a elevada heterogeneidade, a inconsistência identificada em parte da rede, o possível viés de publicação e a natureza observacional dos estudos limitam inferências causais. Estudos prospectivos e ensaios clínicos são necessários para esclarecer se alterações no estado nutricional de zinco participam da progressão da retinopatia ou representam um marcador associado à doença.

REFERÊNCIAS

ALI, A. A. *et al.* Serum zinc levels in patients with diabetic retinopathy. **Iraqi Journal of Medical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 45–52, 2025.

ALRIKABI, A. H. *et al*. Evaluation of zinc levels in diabetic patients with and without retinopathy. **Journal of Diabetes Research**, v. 2025, p. 1–7, 2025.

BERTI, T. L**.** *et al.* Serum Zinc Concentrations by Inflammation Status, Time of Day, and Fasting Status for Estimating Zinc Deficiency in 6-59-Mo-Old Children: Results from the Brazilian National Survey on Child Nutrition (ENANI-2019). **The Journal of Nutrition**, v. 154, n. 3, p. 994-1003, 2024. DOI: 10.1016/j.tjnut.2024.01.004.

BJERRE, K. V. *et al.* Preanalytical stability of zinc in whole blood serum and plasma tubes as measured by ICP-OES and colourimetry. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 63, n. 3, p. 250-257, 2026. DOI: 10.1177/00045632251383404.

BUTT, M. *et al*. Serum zinc levels in diabetic patients with retinopathy. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 37, n. 2, p. 456–461, 2021.

CEYLAN, M. N.; AKDAS, S.; YAZIHAN, N. The effects of zinc supplementation on C-reactive protein and inflammatory cytokines: A meta-analysis and systematical review. Journal of Interferon & Cytokine Research: T**he Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research**, v. 41, n. 3, p. 81–101, 2021.

CHASAPIS, C. T. *et al.* Zinc and human health: an update. **Archives of Toxicology**, v. 94, p. 3063–3093, 2020.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DEEKS, J. J. *et al.* Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T. *et al.* (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.** Version 6.5. [S. l.]: Cochrane, 2024. Disponível em: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10

GANIGER, S. *et al*. Serum zinc levels in diabetic retinopathy patients. **International Journal of Clinical Biochemistry**, v. 31, n. 4, p. 299–304, 2016.

GUPTA, S. *et al.* Serum zinc levels in diabetic retinopathy and non-retinopathy patients. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 5, p. BC01–BC04, 2016.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 11. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2025. Disponível em: https://diabetesatlas.org.

JAGAN, R. Study of serum zinc levels in diabetic retinopathy. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 36, n. 3, p. 345–350, 2021.

JANSEN, J.; KARGER, A. B. The role of zinc in insulin signaling. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 31, p. 111–117, 2015.

KING, J. C. *et al*. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) - Zinc Review. **The Journal of Nutrition**, v. 146, n. 4, p. 858S-885S, 2016. DOI: 10.3945/jn.115.220079.

KUMARI, S. *et al.* Evaluation of serum zinc levels in type 2 diabetes mellitus with retinopathy. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 9, p. CC01–CC04, 2014.

LONGO-MBENZA, B. *et al.* Relationship between zinc levels and diabetic retinopathy. **International Journal of Diabetes in Developing Countries,** v. 34, n. 2, p. 85–90, 2014.

LUO, X. *et al.* Association between serum zinc levels and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. **Biological Trace Element Research**, v. 165, n. 1, p. 9–14, 2015.

MENEZES, L. de M.; MORAIS, N. N. de A. Achados de fundoscopia de pacientes diabéticos e/ou hipertensos. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 79, n. 1, p. 28–32, jan. 2020.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PRASAD, A. S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 6, p. 646–652, 2009. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283312956.

ROSTAMKHANI, M. *et al*. Serum zinc levels in diabetic retinopathy patients. **Iranian Journal of Ophthalmology**, v. 31, n. 1, p. 25–30, 2019.

SEMERARO, F. *et al.* Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications. **Diabetes & Metabolism**, v. 45, n. 6, p. 517–527, 2019. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.04.002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2023–2024. São Paulo: Clannad, 2023.

STROUP, D. F. *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008–2012, 2000.

TANIGUCHI, C. M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 2, p. 85–96, 2006.

TASDIKA, T. *et al.* Serum zinc concentration in diabetic retinopathy patients. **Bangladesh Journal of Medical Science**, v. 22, n. 1, p. 112–118, 2023.

WELLS, G. A. *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies**. Ottawa: University of Ottawa, 2014.

XU, Y. *et al*. Serum zinc levels in patients with diabetic retinopathy. Biological Trace Element **Research**, v. 155, n. 2, p. 183–188, 2013.

YEASMIN, F. *et al*. Zinc status in diabetic patients with retinopathy. **Journal of Bangladesh Society of Physiologist**, v. 18, n. 1, p. 34–40, 2023.

YILDIRIM, Z. *et al.* The relationship between serum zinc levels and diabetic retinopathy. **Ophthalmic Research**, v. 39, n. 5, p. 272–276, 2007.

ZHU, X.; HUA, Y. Association between serum zinc levels and diabetic retinopathy. **Biological Trace Element Research**, v. 194, n. 1, p. 1–7, 2020.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.