

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANA PAULA GOMES DA SILVA MUNIZ
DANIELE MARIA DA SILVA MARQUES DE CASTRO
RAYANE MARIA EVANGELISTA

**AVALIAÇÃO DO EXCESSO DE FERRO COMO
FATOR DE RISCO NO DESENVOLVIMENTO DO
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

RECIFE/2022

**ANA PAULA GOMES DA SILVA MUNIZ
DANIELE MARIA DA SILVA MARQUES DE CASTRO
RAYANE MARIA EVANGELISTA**

**AVALIAÇÃO DO EXCESSO DE FERRO COMO FATOR DE RISCO NO
DESENVOLVIMENTO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Almeida Alves Júnior

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

M966a Muniz, Ana Paula Gomes da Silva

Avaliação do excesso de ferro como fator de risco no desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional. / Ana Paula Gomes da Silva Muniz, Daniele Maria da Silva Marques de Castro, Rayane Maria Evangelista. Recife: O Autor, 2022.

42 p.

Orientador(a): Prof. Dr. Flavio de Almeida Alves Júnior.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Ferritina. 2. Diabetes. 3. Mellitus Gestacional. I. Castro, Daniele Maria da Silva Marques de. II. Evangelista, Rayane Maria. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

Dedicamos este trabalho primeiramente a todos os familiares e amigos que nos ajudaram durante toda essa trajetória e ao nosso orientador que contribuiu para a finalização deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, pois fez com que nossos objetivos fossem alcançados, durante todos esses anos de estudos. Ao professor Flavio de Almeida, por ter sido nosso orientador e ter desempenhado tal função com dedicação. Aos professores, pelas correções e ensinamentos que nos permitiram um melhor desempenho neste processo de formação profissional ao longo do curso.

A instituição de ensino UNIBRA, essencial no processo de formação profissional, pela dedicação e por tudo o que aprendemos ao longo dos anos do curso. Aos colegas de turma, por compartilharem tantos momentos de descobertas e aprendizado e por todo companheirismo ao longo deste percurso.

Toda arte e toda filosofia podem ser consideradas como remédios da vida, ajudantes do seu crescimento ou bálsamo dos combates: postulam sempre sofrimento e sofredores.

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que decorre de uma hiperglicemia insistente através da deficiência na produção de insulina e/ou na sua ação. Tendo como principais tipos diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), outros tipos de DM e diabetes mellitus gestacional (DMG). No período gestacional, ocorre um aumento na demanda por micronutrientes, dentre eles o ferro. Devido ao risco de deficiência de ferro na gravidez é em geral realizada a suplementação desse nutriente. No entanto o ferro em excesso pode trazer maléficos na gravidez. Dessa maneira, o objetivo desse trabalho é Associar os índices elevados de ferro com o desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional, e os métodos utilizados foram realizados através uma revisão da literatura, em que os dados foram obtidos em bases de pesquisa científica e sites que incluem: biblioteca virtual em saúde (BVS), Publicações Médicas (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Sociedade Brasileira de Diabetes e Ministério da Saúde, publicados entre os anos de 2012 à 2022. Estoque de ferro corporal elevado está consideravelmente relacionado ao aumento do consumo de ferro heme da dieta e suplementar. Com isso, estudos realizados com 3.298 mulheres espanhóis, as quais tiveram pelo menos uma gravidez foi encontrado associação entre a ingestão de ferro heme e o risco de desenvolvimento de DMG. Com isso, a sobrecarga de ferro tem sido associada ao risco no desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional.

Palavras-chave: Ferritina; Diabetes; Diabetes Mellitus Gestacional; Glicose.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disorder that results from persistent hyperglycemia through a deficiency in insulin production and/or its action. Having as main types diabetes mellitus type 1 (DMT1), diabetes Mellitus type 2 (DMT2), other types of DM and gestational diabetes mellitus (GDM). During pregnancy, there is an increase in the demand for micronutrients, including iron. Due to the risk of iron deficiency during pregnancy, supplementation of this nutrient is generally performed. However, excess iron can be harmful in pregnancy. Thus, the objective of this work is to associate high levels of iron with the development of gestational diabetes mellitus, and the methods used were carried out through a literature review, in which data were obtained from scientific research bases and websites that include: virtual health library (BVS), Medical Publications (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Brazilian Society of Diabetes and Ministry of Health, published between the years 2012 to 2022. dietary and supplemental heme iron intake. Thus, studies carried out with 3,298 Spanish women, who had at least one pregnancy, found an association between heme iron intake and the risk of developing GDM. Thus, iron overload has been associated with the risk of developing gestational diabetes mellitus.

Keywords: ferritin; Diabetes; Gestational Diabetes Mellitus; Glucose.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Alterações na gravidez normal e no diabetes mellitus gestacional.....	20
Figura 2- Absorção do ferro e ação da hepcidina na regulação do ferro.....	25
Gráfico1- Curva em forma de U do ferro	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP - Adenosina trifosfato
BVS - Biblioteca virtual em saúde
DCYTB - Citocromo B duodenal
DeCS - Descritores em ciências da saúde
DM - Diabetes mellitus
DMG - Diabetes mellitus gestacional
DMT1 - Diabetes mellitus tipo 1
DMT1 - Transportador de metal divalente 1
DMT2 - Diabetes mellitus tipo 2
DNA - Ácido desoxirribonucleico
EROS - Espécie reativas de oxigênio
FE⁺² - Ferro heme
FE⁺³ - Ferro não heme
GJ - Glicemia em jejum
G1h - Glicemia após 1 hora
G2h - Glicemia após 2 horas
HCP1 - proteína transportadora de heme
H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio
IMC - Índice de massa corporal
IRP1 - Proteínas reguladoras de ferro 1
IRP2 - Proteínas reguladoras de ferro 2
IRS1 - Substrato 1 do receptor da insulina
MEDLINE - Medical literature Analysis and Retrieval System Online
NPH - Protamina neuta de hagedorn
OH⁻ - Ânion hidroxila
OH[•] - Radical hidroxila
PCR - Proteína c reativa
PHO - Organização Pan-Americana de saúde
PUBMED - Publicações médicas
RNA - ácido ribonucleico
SciELO - Scientific Electronic Library Online

SUS - Sistema único de saúde

TOTG - Teste oral de tolerância a glicose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1 Diabetes mellitus.....	16
<i>3.1.1 Diabetes tipo 1 e 2.....</i>	<i>16</i>
3.2 Diabetes mellitus gestacional.....	18
3.3 Ferro e sua homeostase.....	23
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio no metabolismo o qual é caracterizado por hiperglicemia insistente, devido à deficiência na produção de insulina e/ou na sua ação (HARREITER; RODEN, 2019). A DM pode ser classificada em: diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), outros tipos específicos de DM (que incluem diabetes secundária a endocrinopatias, infecções e mutação genética) e diabetes mellitus gestacional (DMG) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; PETERSMANN et al., 2019). Esse, está presente em gestantes sem prévio diagnóstico de diabetes, as quais desenvolvem crônica hiperglicemia no decorrer da gestação, sendo observado em cerca de 15,6% das gestações à nível mundial (GUPTA et al., 2017).

Além de ser um problema mais frequente na gravidez, também é um problema preocupante em todo mundo em virtude do aumento da sua prevalência (MCINTYRE et al., 2019). Fatores de risco para o DMG incluem idade materna avançada, obesidade, histórico familiar, sobrepeso e qualquer forma de diabetes. Ademais, o DMG pode levar a resultados adversos tanto para a mãe quanto para o filho, em curto ou longo prazo (GUPTA et al., 2017; MCINTYRE et al., 2019). Fazendo o tratamento do DMG faz diminuir as complicações maternas e fetais como pré-eclâmpsia, macrossomia e ocorrência de Cesária. Tem duas formas de tratar a diabetes mellitus gestacional, a farmacológica que são os hipoglicemiantes orais e insulinas e não farmacológico as dietas e atividades física (HOFF et al., 2015).

No período gestacional, ocorre um aumento na demanda por micronutrientes, dentre eles o ferro (GRZESZCZAK; KWIATKOWSKI; KOSIK-BOGACKA, 2020). O qual apresenta-se de suma importância para o ser humano, devido a sua indispensável participação em diversos processos no organismo, como síntese de hemoglobina, respiração celular e transporte de oxigênio intracelular (LYNCH et al., 2018). Esse oligoelemento deve ser consumido diariamente em quantidades adequadas, de acordo com a idade e sexo de cada pessoa (BRIGUGLIO et al., 2020). As fontes desse nutriente podem ser de origem animal ou vegetal, em que incluem vísceras, carnes vermelhas, oleaginosas, leguminosas (ervilha, feijões, grande bico), grãos integrais, couve, agrião (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A Adaptação materna à gravidez e desenvolvimento feto placentária justifica o aumento significativamente das demandas fisiológicas de ferro no decurso da

gestação (FISHER; NEMETH, 2017), tornando frequente a deficiência desse nutriente na gestação (GEORGIEFF; KREBS; CUSICK, 2019). Além do mais, a deficiência de ferro e anemia ferropriva na gravidez é comumente associada a maiores chances de morbidade e mortalidade materna e perinatal. Essa anemia tem sido relacionada a desfechos negativos não só para a mãe como também para a criança e o feto (GEORGIEFF; KREBS; CUSICK, 2019; PAVORD et al., 2020).

Assim sendo, a suplementação de ferro na gestação tem capacidade de reduzir sua deficiência e a anemia materna (DEWEY; OAKS, 2017). Por isso, Organização Mundial da Saúde recomendada suplementação ferro para todas as gestantes ao longo da gravidez (WHO, 2013). Entretanto, embora tenham que manter atenção quanto à deficiência de ferro, não se deve desmerecer os danos da ingestão excessiva desse nutriente, uma vez que, tanto sua deficiência, quanto o excesso podem causar malefícios (LQBAL; EKMEKCIOGLU, 2019; CHENG et al., 2020).

Evidências sugerem que aumento da ingestão desse nutriente durante a gestação aumentam as chances de desenvolver DMG, principalmente em mulheres sem históricos de anemia. Além disso, foi demonstrada elevação da incidência desse distúrbio com o aumento dos níveis da ferritina (proteína que armazena conjuntos de átomos de ferro e a partir da sua dosagem pode ser avaliado os níveis de ferro no organismo) na gravidez (CHENG et al., 2020; PLAYS; MÜLLER; RODRIGUEZ, 2021). Também foi sugerido que a ingestão de ferro heme dietético e concentrações elevadas de ferritina estão associados ao aumento do risco no desenvolvimento desse distúrbio (KHAMBALIA et al., 2016).

Logo, em virtude da frequente suplementação de ferro na gestação, assim como dos recorrentes casos de diabetes mellitus gestacional, além das suas complicações para a mãe e o feto, tornam-se importantes estudos sobre a temática do risco do excesso de ferro no desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Associar os índices elevados de ferro com o desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional (DMG).

2.2 Objetivos específicos

- Destacar possíveis problemas de saúde relacionados ao diabetes mellitus gestacional;
- Caracterizar os benefícios e riscos do ferro durante a gravidez;
- Descrever a atuação do excesso de ferro no sistema fisiológico no diabetes mellitus gestacional.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus atinge a humanidade desde o início do século VI quando foi detectada por médicos hindus através do sabor adocicado identificado na urina das pessoas (POLYZOS; MANTZOROS, 2021). Em 1869, Paul Langerhans fez a descoberta de agregados de células no tecido pancreático, que posteriormente foi denominado ilhotas de Langerhans, contribuindo para o estudo do diabetes (BOER; GIEPMANS, 2021). Nessas ilhotas, estão presentes as células betas pancreáticas que apresentam a função de secretar e armazenar o hormônio insulina. O qual é responsável por regular o equilíbrio da glicose ao coibir a síntese de glicose hepática, contribuir na captação de glicose nos tecidos periféricos (VANI; BUGIANESI; SARACOO, 2016).

Diabetes não tem cura e é considerada uma doença crônica, não transmissível causando sintomas ou não nos seus portadores (MALFACINI, 2016). Existem alguns tipos de DM e o tratamento pode consistir no uso de medicamento via oral, dieta alimentar, exercício físico e aplicação de insulina, com a finalidade do controle da doença (SOUZA; SILVESTRE, 2013). Esse distúrbio é frequente em seres humanos de todas as idades e suas manifestações podem ocorrer causando alterações metabólicas ou fisiológicas no organismo, acarretando problemas como neuropatia, cegueiras, amputações de membros, insuficiência renal, falta de irrigação dos vasos, catarata, cegueira e perda total ou parcial da visão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

O diagnóstico do diabetes mellitus pode ser diagnosticado dos através de três técnicas a glicemia de jejum, glicemia após duas horas de sobrecarga e hemoglobina glicada, essa é a mais sofisticada para o acompanhamento glicêmico do paciente, pois a incidência da DM tem aumentado nas últimas três décadas passando de 2% para 13% da população acometida pela enfermidade (PINHEIRO, 2012).

3.1.1 Diabetes mellitus tipo 1 e 2

Diabetes mellitus tipo 1, atinge em grande parte crianças e adolescentes, tratando-se de uma doença autoimune que causa a destruição das células beta

pancreáticas, esse processo acontece a infiltração das células inflamatórias e em particular o linfócito T auto reativo que causa essa destruição, com cerca de 80% das células beta já destruídas as manifestações clínicas dos distúrbios metabólicos começam acontecer (CARLSSON, 2019).

Nesse tipo de DM acontece a baixa ou a não de produção de insulina, em que o sistema imune ataca as células produtoras localizadas no pâncreas (SANTOS et al; 2019). A não produção do hormônio obriga o indivíduo realizar o consumo de insulina de forma injetável, sendo aplicado nos membros, como coxa, barriga e braço. O esquema da insulina deve ser administrado de três a quatro vezes ao dia, usando as de ação rápida que age em torno de 20 minutos, a intermediária que surte efeito de uma a três horas e de duração prolongada que permanece de vinte e oito a trinta e seis horas no organismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

DMT1 é muito perigosa, pois é capaz de desencadear a cetoacidose diabética que pode levar ao coma ou morte. A cetoacidose é específica da DMT1 sendo induzida pela pouca insulina consumida e muitas vezes isso acontece pela falta de conhecimento pelo portador da diabetes. Pode apresentar como sintomas secura na boca, cansaço extremo, pele ressecada etc. (CORTEZ, et al; 2014).

O DMT2 sucede pela gradativa diminuição da sensibilidade à insulina, além de defeito em manter uma síntese apropriada desse hormônio (que se dá através da falha nas células betas), para contrabalançar sua resistência. A deficiência das ilhotas pancreáticas está relacionada à redução da função e massa das células betas, também elevação da síntese de glucagon, hormônio com ação oposta à insulina, promovendo aumento da glicemia (OLIVEIRA, 2013). O diabetes tipo 2 pode ser desenvolvida ainda por fatores como aumento de corticosteroide e tudo aquilo que atrapalhe a síntese da insulina no organismo. Tem maior incidência na população adulta, idosa, acima do peso, estressadas, com maus hábitos alimentares, padrão de vida parado e alto fator hereditário, correspondendo a 90% das pessoas acometidas pelo problema (MENDES et al; 2012). Essa enfermidade ocasiona inúmeras complicações diabéticas, como a retinopatia, nefropatia, neuropatia.

Os portadores da DMT2 sofrem com muitos problemas renais, onde cerca de 40% desenvolveram dificuldades relacionadas a este processo (FLOR, 2017). DM tipo 2 também está associada a problemas cardiovasculares, sendo estes diagnósticos muitas vezes tardio e descobertos apenas após a manifestação das doenças

coronarianas, acidentes vasculares cerebrais, periféricas entre outros (PAPATHEODOROU, 2016).

3.2 Diabetes Mellitus Gestacional

O diabetes é um distúrbio frequente em mulheres gestante, classificando-se em: diabetes pré-existente (em que a gestante tinha essa patologia antes de engravidar), diabetes mellitus diagnosticado na gravidez (onde gestantes sem DM anterior apresenta glicemia que alcança parâmetros de DM fora da gravidez) e diabetes mellitus gestacional (EGAN; DOW; VELLA, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Essa é a forma predominante e uma grave complicação, iniciada ou identificada pela primeira vez na gravidez, desenvolvendo-se crônica hiperglicemia no decorrer da gestação (HAN et al., 2017; KAMPMANN et al., 2019).

Alteração fisiológica que o organismo da mulher exibe na gestação compreende adaptações aos sistemas metabólico, hematológico, cardiovascular, respiratório e renal, que visam atender as necessidades do organismo materno e fetal (DRYNDA et al., 2015; PILLAY et al., 2016). No decorrer do período gestacional vai ocorrendo modificações na sensibilidade à glicose, influenciada pelas necessidades. Visto que, no começo da gravidez em preparação para requisição energética posterior essa sensibilidade se eleva, entretanto, ao longo da progressão da gravidez reduz intensamente (NAPSO et al., 2018). Uma grande quantidade de hormônios placentários e locais possibilita uma condição de resistência à insulina. Tais hormônios abrangem progesterona, lacto gênio placentário, leptina, hormônio de crescimento placentário, cortisol, e estrogênio, que favorece as adaptações maternas (MCINTYRE, 2018).

Conseqüentemente, ocorre uma leve hiperglicemia através da diminuição da captação de glicose dependente de insulina em tecidos como adiposo e muscular. Servindo como uma adaptação fisiológica materna para conservar carboidratos para suprir a demanda do feto em rápido crescimento, voltando aos níveis glicêmicos normais após o parto (EGAN; DOW; VELLA, 2020). Ademais, uma elevação complementar de glicose e ácidos graxos livres ocorre por virtude dessa leve resistência à insulina através da síntese de glicose endógena e da quebra das reservas de gordura (PLOWS et al., 2018; SFERRUZZI-PERRI et al., 2020). A fim de haver uma compensação para os níveis elevados de glicose, conservando assim a

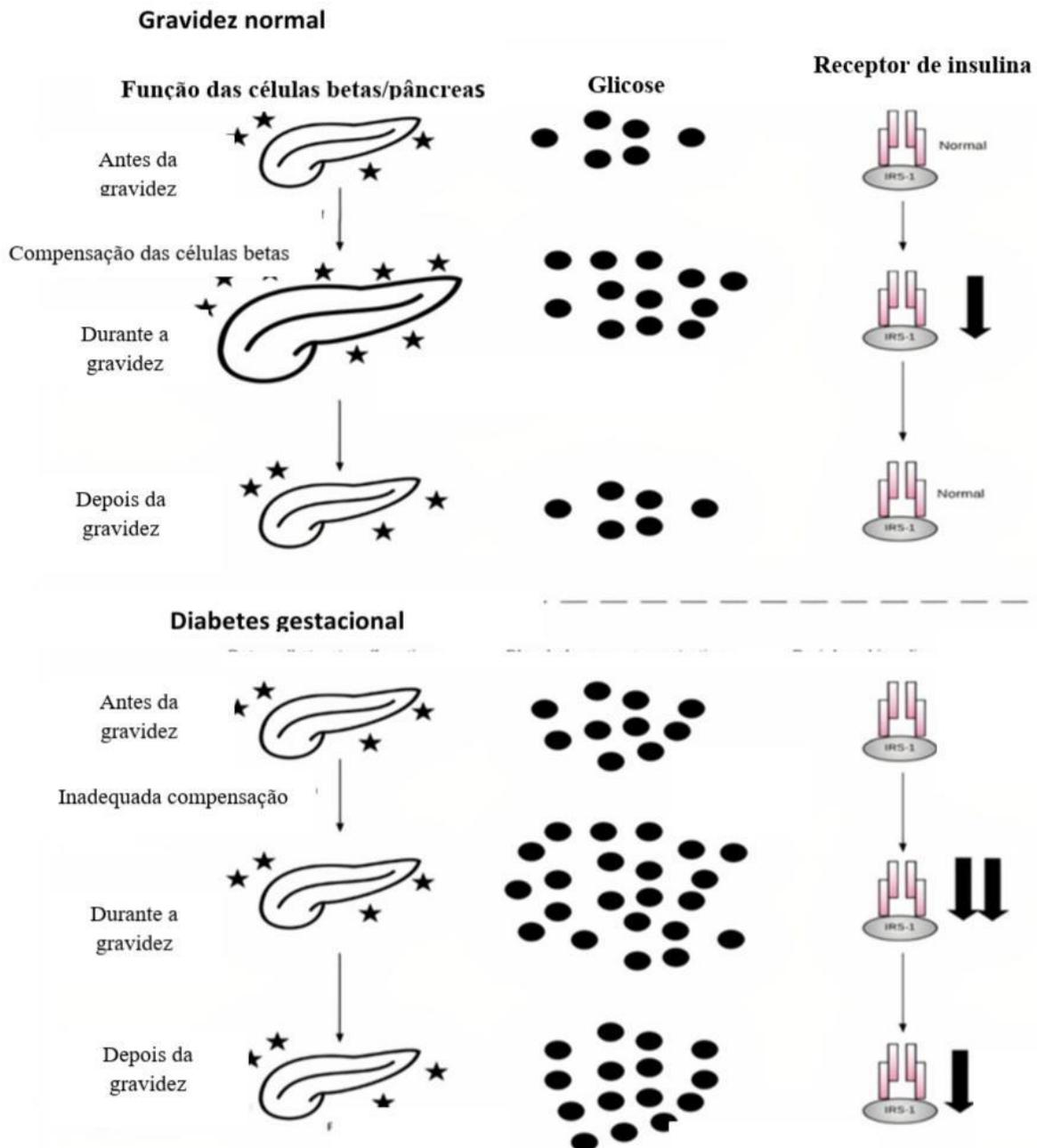
homeostase, ocorre hiperplasia e hipertrofia das células β do pâncreas, assim como elevação da produção de insulina influenciada pela glicose.

Entretanto, no DMG sucede de forma diferente (NAPSO et al., 2018; DLUSKI; WOLIŃSKA; SKRZYPCZAK, 2021). O desenvolvimento desse distúrbio acontece por mecanismos complexos que progridem por um tempo considerável, possivelmente é favorecido por fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, bem como, elevação acima no normal dos hormônios que contra regulam a insulina, através do estresse fisiológico impulsionado pela gravidez (KIMBER-TROJNAR et al., 2018; BISNETA et al., 2020).

Cerca de 80% do desenvolvimento do DMG ocorre em decorrência de uma resistência à insulina maior a partir da disfunção das células β pancreáticas, determinada, pela inadequada capacidade de resposta dessas células frente a demanda de insulina da gravidez (JOHNS et al, 2018; PLOWS et al., 2018). Ocorrendo elevação da síntese de glicose e diminuição da sua utilização, além de concentrações de ácidos graxos livres. Tornando a resistência à insulina tecidual e o prejuízo às células β partes críticas da fisiopatologia do DMG (XU et al., 2017; ALEJANDRO et al., 2020; LI et al., 2021).

Tendo em vista que as adaptações metabólicas natural da gravidez quando não acontecem corretamente às células β do pâncreas não conseguem adaptarem-se as mudanças advindas da gestação, incluindo a compensação da elevação de glicose pela hiperplasia e hipertrofia o que contribui para a hiperglicemia. Além disso, diferente da gravidez normal, em que apresenta uma leve diminuição da sensibilidade à insulina, no DMG ocorre alteração em componentes que participam da sinalização à insulina, como substrato 1 do receptor de insulina (IRS1), favorecendo a resistência à insulina, que em conjunto com uma inapropriada compensação das células betas leva ao aumento da glicose sanguínea. Em que, após o parto pode voltar às condições normais ou permanecer alterados (Figura 1). (XU et al., 2017; PLOWS et al., 2018; ALEJANDRO et al., 2020).

Figura 1- Alterações na gravidez normal e no diabetes mellitus gestacional.



Fonte: Adaptado de PLOWS et al. (2018).

O diabetes mellitus gestacional é um problema preocupante no mundo em virtude de suas consequências e aumento da sua prevalência (PAHO, 2016; MCINTYRE et al., 2019). Em diversos países, no intervalo de cerca de uma ou duas décadas foi percebido um aumento de mais de 30 % da prevalência do DMG (ZHU; ZHANG, 2019). Em que, por ano, cerca de 15,6% das gestações são afetadas por esse distúrbio, em todo mundo, e no Brasil, estima-se que a prevalência no Sistema Único de Saúde (SUS) seja de aproximadamente 18% (PAHO, 2016; GUPTA et al.,

2017; HAN et al., 2017). O aumento do DMG além de alterar a condição de saúde também pode impactar na economia em virtude de que com DMG pode apresentar gastos adicional maior na gravidez e no parto para atender os requisitos necessários (JUAN; YANG, 2020).

A elevação dos casos do diabetes mellitus gestacional é favorecido por diversos fatores de risco, como a adiposidade. Imensas mudanças no metabolismo da gestante podem ocorrer através da obesidade, criando condições que favorecem o aparecimento do DMG. Com isso, sobrepeso e obesidade pouco antes de engravidar bem como o ganho exagerado de peso no período gestacional possibilitada essa doença. O hipotireoidismo pode causar uma considerável resistência à insulina contribuindo para o desenvolvimento do DMG (GIANNAKOU et al., 2019; JUAN; YANG, 2020).

Além disso, em grávidas com síndrome do ovário policístico pode ocorrer um agravamento da resistência insulínica deixando consideravelmente vulnerável ao DMG (AZZIZ et al., 2016), assim como, história de diabetes em familiar de primeiro grau pode ter risco de 1,48-3,60 para o desenvolvimento de DMG (WU et al., 2018; WANG; LUO, 2019). Essa doença na gravidez anterior favorece muito o reaparecimento numa próxima gestação (WANG et al., 2018). Incluem também como fatores de risco, aspectos relacionados ao estilo de vida no começo da gravidez (inclui fatores nutricionais), fatores ambientais e psicossociais tabagismo, etnia (SILVA-ZOLEZZI; SAMUEL; SPIELDENNER, 2017; MCINTYRE et al., 2019) e mulheres grávidas com idade avançada as quais apresentam muitas chances de DMG, principalmente a partir dos 35 anos, em virtude da redução da sensibilidade à insulina nas gestantes nessa faixa etária (GAO et al., 2019; LI et al., 2020).

DMG é a complicação mais frequente na gravidez, alterando a qualidade de vida tanto da mãe quanto do bebê, a curto e longo prazo (MCINTYRE et al., 2019). O feto pode apresentar macrossomia, maiores chances de natimorto, asfixia ao nascimento, malformações, corioamnionite, parto prematuro. Síndrome do desconforto respiratório/taquipneia transitória, lesão ao nascimento, hiperbilirrubinemia, policitemia e pode nascer grande para a idade gestacional (o que pode ferir as mães e se ferir durante o parto) (HAN et al., 2017; SZMUILOWICZ; JOSEFSON; METZGER, 2019; LENDE; RIJHSINGHANI, 2020; RASMUSSEN et al., 2020; CHOUDHURY; RAJESWARI, 2021).

A criança pode apresentar redução da tolerância à glicose, obesidade, sobrepeso, resistência à insulina, aumento da adiposidade, hipertensão arterial, distúrbios do neurodesenvolvimento, dislipidemia, hiperatividade, dificuldade de aprendizagem e déficit de atenção (CHIEFARI et al., 2017; SILVA-ZOLEZZI; SAMUEL; SPIELDENNER, 2017). As complicações em longo prazo na infância resultante do diabetes mellitus gestacional incluem diabetes mellitus tipo 2, alterações de desenvolvimento (SZMUILOWICZ; JOSEFSON; METZGER, 2019, maiores chances de desenvolvimento de defeito cardíacos congênito (CHEN et al., 2019).

Nas mães, podem ocorrer complicações no parto como obesidade, intolerância à glicose, resistência à insulina, pré-eclâmpsia, hipertensão (CHIEFARI et al., 2017; MCINTYRE et al., 2019). Além disso, pode apresentar hemorragia antes ou depois do parto, parto induzido, cesariana, também pode apresentar transtorno de estresse pós-traumático, depressão antes e depois do nascimento (MUCHE; OLAYEMI; GETE, 2020; CHOUDHURY; RAJESWARI, 2021). Da mesma forma, em longo prazo pode desenvolver síndrome metabólica, problemas cardiovasculares (TUTINO et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

Mulheres que tem histórico de diabetes mellitus gestacional precisa se investigar o desenvolvimento de pré-diabetes ou diabetes no mínimo 3 vezes ao ano ao longo da vida (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2017), tendo em vista que, após a gestação com esse distúrbio, a mulher tem um alto risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (HERATH; HERATH; WICKREMASINGHE, 2017; SILVA-ZOLEZZI; SAMUEL; SPIELDENNER, 2017; CASAGRANDE; LINDER; COWIE, 2018; PLOWS et al., 2018).

Para detecção do DMG e com isso iniciar a intervenção para atenuar ou evitar as complicações, faz-se o rastreamento e diagnóstico. Não há consenso quanto ao método de diagnóstico do DMG, varia a depender do país (SERT; OZGU-ERDINC, 2021; OLIVEIRA et al., 2021; SALVADORI; SILVA, 2022). A verificação do DMG deve ser realizada tanto no início quanto na metade da gestação, em que independente de fatores de risco deve ser feito o rastreio dessa doença em todas grávidas. Dosagem de glicemia em jejum (GJ) de 92 mg/dl a 125 mg/dl confirma o diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.

Se no primeiro trimestre a GJ estiver <92mg/dL deve-se realizar o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75g, no período entre 24 e 28 semanas de gestação,

dosando a GJ, glicemia após 1 hora (G1h) e glicemia após 2 horas (G2h). Os quais, respectivamente quando apresentarem valores acima de 92 mg/dl, 180 mg/dl e 153 mg/dl ou ao menos um valor discrepante é reflexo de DMG. Se a glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e/ou G2 ≥ 200 mg/dl indica diabetes preexistente. Em situações de recursos escassos é permitido realizar a repetição da glicemia em jejum no decorrer de 24 a 28 semanas em substituição do TOTG com 75g (FEBRASGO, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

O tratamento divide-se em farmacológico e não farmacológico. Esse é a primeira escolha e inclui atividade física (de baixo e impacto e aeróbico, como caminhada) e dieta para uma alimentação adequada (FERNANDES; BEZERRA, 2020; OLIVEIRA et al., 2021). Apenas com as medidas não farmacológicas nem sempre é possível alcançar os resultados adequados, precisando dar início ao tratamento farmacológico. Onde a insulina está em evidência como primeira escolha, em geral usa-se a protamina neutra de Hagedorn (NPH). Quanto ao uso de antidiabéticos orais (como glibenclamida e metformina) existe a uma resistência, devido à ausência de comprovações dos impactos em longo prazo para o filho que foi exposto a medicação. Sendo admitido o uso da metformina em situações especiais, como quando o paciente não teve adesão ao uso da insulina e presença de necessidades de doses maiores de insulina diária (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; FERREIRA et al., 2021; SALVADORI; SILVA, 2022).

3.3 Ferro e sua Homeostase

O ferro é um micronutriente que desempenha importantíssimas funções no organismo envolvendo produção de ATP (adenosina trifosfato), proliferação celular (ZHANG; LU; JIN; 2022), participa do metabolismo e síntese de diversos compostos que inclui ácidos nucleicos, hormônios, neurotransmissores e mielina. Além disso, esse nutriente está envolvido numa fundamental função no transporte de elétrons, é indispensável na conversão da 25-hidroxivitamina D para sua forma ativa, também é crucial na produção de colágeno e está envolvido no transporte de oxigênio dos pulmões para todas as células e tecidos do organismo (GRZESZCZAK; KWIATKOWSKI; KOSIK-BOGACKA, 2020).

Esse nutriente é dividido em dois tipos, sendo o ferro heme (Fe^{2+}) de origem animal sendo mais bem aceito pelo organismo e o ferro não heme (Fe^{3+}) achados em vegetais. O tipo não heme necessita de fontes nas refeições que facilitem a sua absorção como alimentos ricos em vitamina C e vitamina A. O Ferro heme consegue ter maior absorção (entre 25-30%) do que o ferro não heme que tem nível de absorção em torno de 1-10% (SKOLMOWSKA; GLABSKA, 2019). Regularmente a alimentação do ser humano é composta mais com Fe^{3+} , o qual é convertido em Fe^{2+} no intestino, e absorvido por transporte ativo através do transportador de metal divalente 1 (DMT-1) na porção superior do intestino delgado e no duodeno (GRZESZCZAK; KWIATKOWSKI; KOSIK-BOGACKA, 2020).

No processo de absorção, o ferro heme entra no enterócito por meio da proteína transportadora de heme 1 (HCP-1), enquanto que o ferro Fe^{3+} precisa ser convertido em ferro Fe^{2+} normalmente de citocromo B duodenal (DCYTB) para então ser absorvido pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1). Já no enterócito esse nutriente entra na corrente sanguínea através do exportador de ferro, a ferroportina. Uma vez na circulação o ferro se liga à transferrina e é conduzido para os tecidos. Ao chegar à célula alvo a transferrina liga-se ao seu receptor, consequentemente sofrendo endocitose com o ferro. Dentro da célula o ferro pode ser utilizado para atender suas funções ou será armazenado em forma de ferritina (NEMETH; GANZ, 2021; VENKATARAMANI, 2021). A qual é uma proteína esférica formada por 24 subunidades de cadeias leves e pesadas, com capacidade para armazenamento de 4.000 a 4.500 átomos de ferro, sendo a principal forma de armazenamento de ferro e utilizado como um marcador para medição dos níveis de ferro corpóreo (SONG et al., 2021).

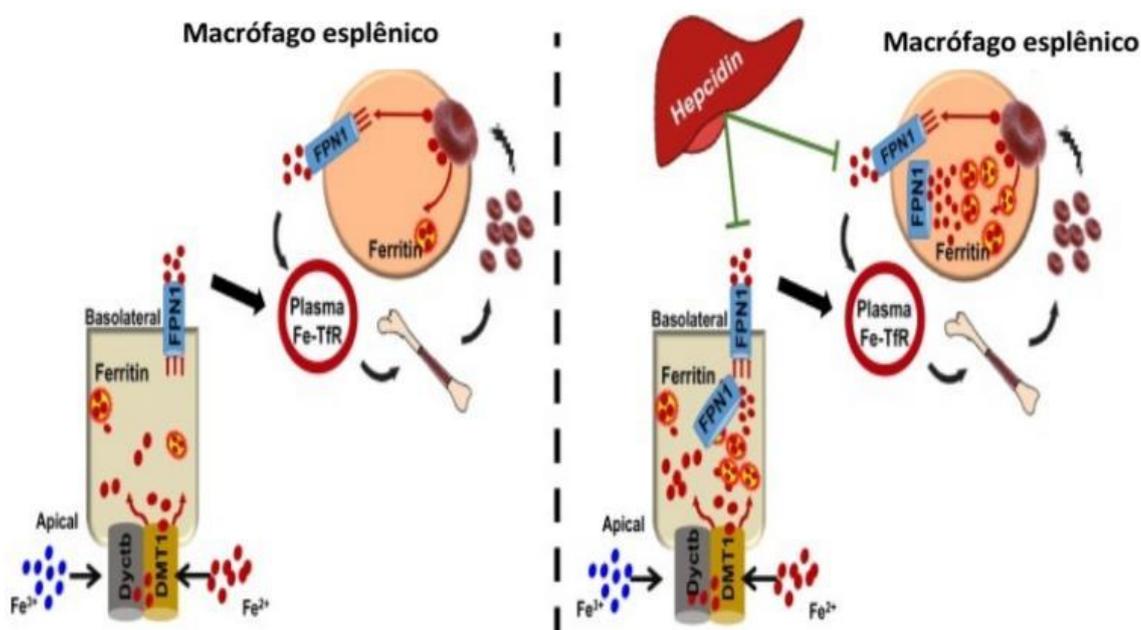
Quando os eritrócitos estão senescentes, o ferro presentes nesses são reciclados pelos macrófagos do baço e fígado, assim esse nutriente permanece nos macrófagos ou pela ferroportina passam para corrente sanguínea, voltando ao seu ciclo (ZEIDAN et al., 2021). A eliminação do ferro se dá por secreções do corpo, sangramento menstrual, descamações celulares entre outros, não se tem método específico para essa finalidade, pois depende apenas do contato entre o ambiente que absorve e o estado do reservatório da substância (ABBASI et al., 2021).

Existem mecanismos sistêmicos e intracelulares para que ocorra regulação nos níveis de ferro evitando o a deficiência de ferro celular e aumento de ferro livre, sendo

essa homeostase essencial para a função celular apropriada. O mecanismo intracelular consiste em proteínas reguladoras do ferro IRP1 e IRP2, coordenar a expressão de genes que atuam no armazenamento e captação do ferro (VOGT et al., 2021). Quanto à regulação sistêmica do ferro tem-se a hepcidina que é um hormônio sintetizado principalmente pelo fígado, sendo fundamental para regulação do ferro a nível sistêmico.

A expressão desse hormônio influenciado por fatores como anemia, sobrecarga de ferro e inflamação, em que em condições de anemia a expressão desse hormônio é diminuída para que mais ferro esteja disponível para utilização, enquanto na inflamação e sobrecarga de ferro a hepcidina tem sua expressão aumentada. A atuação desse hormônio sucede através da sua ligação a ferroportina e consequentemente ocorre a internalização de ambas e posteriores degradações da ferroportina. Sendo dessa forma controlada a circulação e exportação desse nutriente (Figura 2) (NEMETH; GANZ, 2021; VENKATARAMANI, 2021).

Figura 2. Absorção do ferro e ação da hepcidina na regulação do ferro.



Fonte: Adaptado de (SCINDIA; LEEDS; SWAMINATHAN, 2019).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Foi realizado uma pesquisa bibliográfica, produzida através de uma revisão da literatura, em que os dados foram obtidos em bases de pesquisa científica e sites

como: biblioteca virtual em saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Publicações Médicas (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Sociedade Brasileira de Diabetes, Ministério da Saúde, Sociedade de Endocrinologia e Metabologia, Organização Pan-Americana de Saúde (PHO), Associação Americana de Diabetes, Organização mundial da saúde, Agência nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A pesquisa foi conduzida no período de julho à novembro de 2022, tendo como palavras chaves utilizadas na pesquisa, após consulta aos descritores em Ciências da saúde (DeCS): Ferritinas. Diabetes. Diabetes Mellitus Gestacional. Glicose.

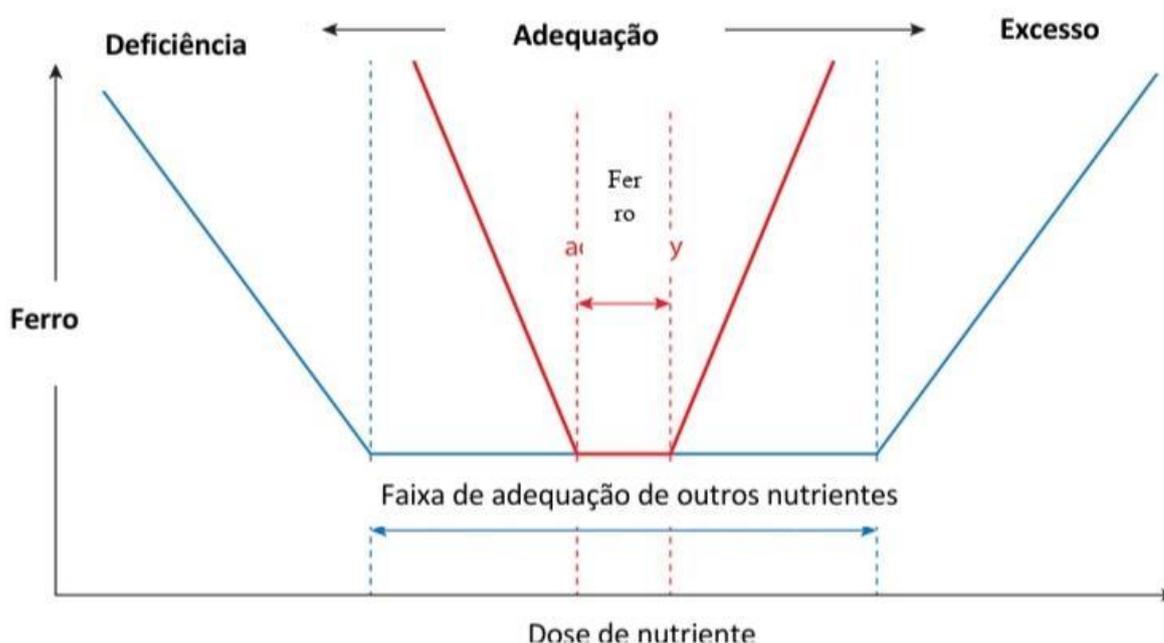
Como critérios de inclusão foram utilizados trabalhos publicados entre os anos de 2012 a 2022, onde foram encontrados 82 trabalhos que tratavam sobre a temática da associação do excesso de ferro no desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional, entanto foram usados 35 deles, sendo apresentados nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão trabalhos que não estavam em conformidade com o tema.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período gestacional aumenta a possibilidade de desenvolvimento de deficiência de ferro na mulher. Em virtude do aumento do volume de hemácias e significativa elevação das demandas fisiológicas de ferro, para sustentar o crescimento e desenvolvimento fetoplacentário, bem como qualquer perda imprevista ou prevista de sangue no parto. Requisitando que a ingestão de ferro na dieta seja em média 27 mg, na gestação, ao invés de 1 a 8 mg que é a orientação para adultos em geral a fim de viabilizar a saúde fetal, reduzir a morbidade materna e habilitar o recém-nascido com o aporte de ferro para vida após nascimento precoce (FRIEDRISCH; FRIEDRISCH, 2017; GEORGIEFF; KREBS; CUSICK, 2019). Portanto, com objetivo de atingir a ingestão diária ideal de ferro, em que dificilmente é alcançada por meio da alimentação, é recomendado a suplementação desse nutriente até o fim da gravidez (PARISI et al., 2017; ZEIN et al., 2017), prescrevendo-se de 30-60 mg de ferro elementar, a fim de evitar deficiência de ferro, anemia ferropriva materna e suas consequências (inclui risco de depressão, maiores chances de insuficiência cardiovascular, parto prematuro, infecções, hemorragia pós parto, mortalidade neonatal) (WHO, 2013; TAYLOR et al., 2017).

Apesar disso, De acordo com Dewey; Oaks (2017), ferro é um nutriente que exibe uma curva de risco em forma de U, em que do lado esquerdo representa baixo nível de ferro, e lado direito da curva, alto nível de ferro e apresenta uma faixa de intervalo de adequação mais encurtada. Conseqüentemente manifesta um maior aumento do risco de resultados adversos não só nas inadequadas ou baixas disponibilidades de ferro, como também quando está em maior disponibilidade, corroborando para maiores riscos de deficiência e sobrecarga quando comparado a maiores dos demais nutrientes (Gráfico 1).

Gráfico 1- Curva em forma de U do ferro.



Fonte: Adaptado de (GEORGIEFF; KREBS; CUSICK (2019).

Com isso a generalizada preconização de utilizar suplemento desse nutriente em grávidas, pode limitar aos mecanismos de proteção primários contra a absorção excessiva de ferro (BRANNON; TAYLOR, 2017). Mesmo que em geral, a absorção do ferro seja cautelosamente controlada, na gestação ainda que a mulher apresente seus níveis suficientes, um excedente da quantidade de ferro pode ser absorvido a partir do moderado bloqueio da hepcidina que ocorre nesse período (DEWEY; OAKS, 2017). Paralelamente, conforme Yang et al., (2016), para atender as necessidades aumentada de ferro no final gestação as mulheres com DMG apresentam aumento do transporte de ferro que pode elevar o nível de armazenamento de ferro no sangue do cordão umbilical no final da gestação. Diante disso, elevados níveis de ferro estão

relacionados a um maior risco de prejudiciais resultados maternos e fetais (DARU et al., 2017).

Foram relatados problemas devidos suplementação habitual de ferro, tais como: baixa absorção e disponibilidade, redução absorção de outros nutrientes (incluindo zinco, cobre, magnésio, cromo), interação com alimento e com outros medicamentos. Além do mais, essa suplementação excessiva tem sido associada a complicações na gravidez, pré-eclâmpsia, parto prematuro, aumento da viscosidade do sangue, aumento inadequado do volume plasmático desordens e hipertensão (DEWEY; OAKS, 2017; PARISI et al., 2017). De acordo com Zein et al. (2017), a ingestão moderadamente alta de ferro na gestação pode levar resultados negativos para o feto como: deficiência no fígado e cérebro, além de macrosomia.

Conforme Darling; Mitchell; Werler (2016), Altamura et al. (2017) e Zhang et al. (2021), é biologicamente admissível que o excesso do ferro afeta os níveis da glicose, porém os mecanismos subjacentes dessa associação não estão completamente elucidados, todavia, foram levantadas algumas propostas a respeito. Acredita-se que podem existir várias formas pelo qual o ferro pode levar ao desenvolvimento do DMG (BAO et al., 2016; MCELDUFF, 2017). Inicialmente, tem sido demonstrado que o ferro livre é muito tóxico, bem como é um metal redox, sendo um forte agente pró-oxidante (FERNÁNDEZ-CAO et al., 2017; GAO et al., 2019). Esse metal, comumente, está presente no plasma ligado à transferrina, tornando-o um redox inativo. No entanto, com o excesso de ferro, na presença da saturação da transferrina maior que 80%, proporciona o aparecimento no plasma de ferro não ligado à transferrina, que inclui uma fração que é redox ativo. Causando uma excessiva formação de radicais livres (FIBACH; RACHMILEWITZ 2017).

O excesso de ferro não absorvido, presente frequentemente na mucosa intestinal, causa elevação do estresse oxidativo (desequilíbrio entre neutralização e síntese de compostos oxidantes) (STOFFEL et al., 2017), ao aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) através das reações de fenton (WESSLING-RESNICK, 2017). Em que o ferro ferroso (Fe^{2+}), em particular, pode agir como um catalisador dessa reação, ocorrendo a potencialização da toxicidade do oxigênio, onde é criado diversas espécies de radicais livres como o radical hidroxila ($\bullet OH$), como mostra a reação a seguir: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH$ (Fe^{2+} é oxidado a Fe^{3+} enquanto que o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é transformado em no ânion hidroxila

(OH⁻) e radical hidroxila). O radical OH é uma espécie reativa de oxigênio e é muito reativo, prejudicando gravemente algumas partes das células como RNA e DNA, proteínas e membranas biológicas através de modificações oxidativas (CEJVANOVIC et al., 2018).

Com isso, Segundo MARKU et al. (2021), os EROs são danosos as células betas pancreáticas, uma vez que ela tem um baixo potencial antioxidante e estão mais suscetíveis a um maior acúmulo de ferro que outras células. Também o sobrecarga desse mineral induz a ainda mais redução dos agentes antioxidantes nas células betas, ao impossibilitar a ação de enzimas que reduzem a toxicidade de EROs. Essas condições tornam as células betas pancreáticas mais vulneráveis a danos oxidativos, facilitando a apoptose. Conseqüentemente, o excesso de ferro leva à dano nas células beta pancreáticas e diminuição da secreção e síntese de insulina, interferindo no transporte de glicose (LAQBAL; EKMEKCIOGLU, 2019; KIM et al., 2021).

Além disso, segundo Krisai et al (2016), Zhao et al. (2017) e Kataria et al. (2018) a sobrecarga de ferro também tem sido associada na perturbação do metabolismo da glicose provocando resistência à insulina mesmo sem interferir na função das células beta. Tendo em vista que estoque de ferro no organismo é realizado primordialmente no fígado, quando o nível de ferro na ferritina atinge seu limite, esse nutriente em excesso é captada pelas células hepáticas, e conseqüentemente afeta a metabolização da glicose ao levar a defeito na sinalização da insulina e problemas na sua remoção da corrente sanguínea, o que causa aumento desse hormônio no sangue, enquanto que essa hiperinsulinemia favorece mais deposição hepática de ferro (FERNÁNDEZ-REAL et al., 2015). Logo, o excesso de ferro pode levar resistência à insulina nos tecidos e reduzir o transporte de glicose para o musculo (consumidor primário de glicose) (SOHEILYKHAH; MOJIBIAN; MOGHADAM, 2017; JAHNG et al., 2019

Além do mais, como observado por Eguchi et al. (2021) e Marku et al. (2021), o ferro em excesso intracelular ao entrar na mitocôndria pode promover uma despolarização do potencial de membrana das células betas, por ser um íon carregado positivamente, prejudicando o fornecimento de energia para a síntese de insulina. A sobrecarga de ferro também favorece a morte celular não apoptótica estimulada pelo aumento desses íons, processo chamado de ferroptose. Assim a sobrecarga de ferro possibilita um aumento direto e indireto de EROs. Além disso, a

gestação é por si só propicia um estado mais predisposto estresse oxidativo, uma vez que a placenta é abundante em mitocôndrias, bem como apresentam uma grande quantidade de metais, principalmente o ferro, favorecendo a geração de radicais livres. Que pode piorar então com o aumento dos níveis de ferro (HUSSAIN et al., 2021), favorecendo para aumentar as chances de desenvolver o DMG (FERNÁNDEZ-CAO et al., 2017).

Estoque de ferro corporal elevado está consideravelmente relacionado ao aumento do consumo de ferro heme da dieta e suplementar (BAO et al., 2016). O Consumo elevado de ferro dietético tem sido relacionado ao maior risco de DMG (DURRANI et al., 2021; CUI et al., 2021). Estudos realizados com 3.298 mulheres espanholas, as quais tiveram pelo menos uma gravidez foi encontrado associação entre a ingestão de ferro heme e o risco de desenvolvimento de DMG (MARÍ-SANCHIS et al., 2018). Além disso, foi demonstrado que acrescentando 1 mg/dia na ingestão de ferro heme está relacionado a um risco de 38% maior do desenvolvimento desse distúrbio (ZHAO et al., 2017). Sendo demonstrado por Feng et al. (2020) que em comparação com mulheres sem DMG, as gestantes com essa doença tiveram aumento dos níveis do ferro sérico.

Além disso, de acordo com Wang et al. (2018) elevados níveis de hemoglobina além de ter a possibilidade de ser consequência de um melhor estado nutricional, a hipótese também é que esses altos níveis podem revelar uma sobrecarga de ferro. Essa sobrecarga é uma das possíveis razões para a associação entre as altas concentrações de hemoglobina e o risco de desenvolver DMG (LQBAL; EKMEKCIOGLU, 2019; MARTÍNEZ-GALIANO et al., 2019; SI et al., 2021;). Diante disso, Pesquisa realizada Kim et al (2021) com 366.122 mulheres coreanas, foi visto que níveis elevados de hemoglobina (maior que 13 g/dL) pré-gravidez pode ser preditivo para determinar o risco de DMG.

Ademais, Yadav e colaboradores (2017) observaram que as mulheres com maiores níveis séricos de ferritina tiveram maior risco de desenvolver DMG, sendo estatisticamente significativo (SOHEILYKHAH; MOJIBIAN; MOGHADAM, 2017; YADAV et al., 2017; SUN et al., 2020). Guo e colaboradores (2019) relataram que o valor de corte da ferritina para predição de DMG 67,8 µg/L, em 12 semana de gravidez. Dessa forma, foi recomendado que não é apropriado, suplementar ferro em mulheres

que apresentam concentrações de ferritina maior ou igual a 60 mg/d, as quais estejam sem deficiência de ferro, devido ao risco de DMG (ZHANG et al., 2021).

Entretanto, tem sido questionada a associação da ferritina com o risco de DMG em virtude da sua elevação na inflamação, por ser uma proteína de fase aguda. Em que, há indícios de que o DMG pode ser parte de um processo inflamatório, bem como a própria gravidez em si já esteja associada a um estado de inflamação subclínica. Sugerindo que a elevam os níveis da ferritina é em decorrência dessa inflamação e não da sobrecarga de ferro (MCELDUFF, 2017; YADAV et al., 2017; SUN et al., 2020). Porém, em estudo Vela; Sopi; Mladenov (2018) sugeriram que independente do IMC (Índice de massa corporal) ou inflamação a ferritina está sim relacionada ao diabetes.

Paralelamente, Bowers et al. (2016) em estudo caso-controle com 699 gestantes, demonstraram significativa relação entre a ferritina e o risco de DMG, mesmo depois do ajuste da inflamação através da concentração plasmática da proteína c reativa (um marcador inflamatório) e também de outros fatores de risco para o DMG. Esses achados levam a suposição de que níveis elevados de ferro atuam independentemente da inflamação para desenvolver o DMG.

Em contrapartida, De acordo com Kinnunen et al. (2016), a partir de uma pesquisa na Finlândia reanalisando os dados de um estudo controlado randomizado, observaram que a suplementação de 100mg de ferro (ferro de rotina) por dia no decorrer da gravidez, não levou a elevação no risco de intolerância à glicose durante a gestação e não foi visto aumento do risco de DMG através da suplementação de ferro. Porém, uma limitação desse estudo é a ausência de informações disponíveis a respeito da ingestão de ferro dietético e dos estoques desse nutriente. Além disso, outros estudos apontaram associação da suplementação do ferro com aumento do risco do desenvolvimento do DMG (ASAIDE et al., 2019; ZHU et al., 2019; HAO et al., 2020).

Ademais, num estudo observacional prospectivo, recente, segundo Cheng et al. (2020), DMG é menos prevalente em mulheres com anemia ferropriva, e foi visualizada a falta de associação dos níveis de ferritina com o risco de DMG no subgrupo de anemia, o que pode significar que a sobrecarga de ferro está relacionada no desenvolvimento da DMG. Semelhantemente, Zhu et al. (2018) relataram que apesar de que não observarem associação considerável entre suplementação de ferro e as chances de DMG no segundo e terceiro trimestres de gestação, a suplementação

desse nutriente antes da gravidez foi associada a um maior risco de DMG, apresentando um risco maior que 57%. Desse modo, vale a pena tratar sobre a adequada ingestão de ferro em gestantes.

Dependendo de cada país, estima-se que aproximadamente 20 a 35% das mulheres em idade reprodutiva podem apresentar níveis de ferro suficiente, com isso, pode não necessitar suplementar o ferro em toda gestação (KIM et al., 2021). Portanto, Segundo Si et al. (2021) e Zhang et al. (2021), pode ser prudente repensar o uso de suplementos de ferro em gestantes sem anemia e sem fatores de risco para o DMG. Além disso, tem sido sugerida suplementação seletiva, quando necessário, em mulheres grávidas sem anemia e nas que pretendem engravidar, a partir da dosagem dos níveis de ferro sanguíneo (MEANS, 2020; KIM et al., 2021).

Na Espanha, por exemplo, fica sob critério do profissional a recomendação ou não da utilização do ferro na gestação, fazendo o controle individualmente para cada caso (MARTÍNEZ-GALIANO et al., 2019). Além disso, Zhang et al. (2021) salientaram que a fim de impossibilitar a ingestão de ferro em excesso em gestantes sem deficiência de ferro, é apropriado substituir a suplementação de ferro diária pelo uso de forma descontínua e/ou diminuir a dose de ferro suplementar. Dessa forma, pode-se evitar o DMG e suas consequências, que incluem resistência à insulina, obesidade, e dislipidemia na criança, e hipertensão, problemas cardiovasculares e posterior diabetes tipo 2 na mãe (CHIEFARI et al., 2017; SILVA-ZOLEZZI; SAMUEL; SPIELDENNER, 2017).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, ainda que o ferro seja imprescindível em diversas funções, seu excesso, bem como a própria gestação, pode favorecer o aumento de espécies reativas de oxigênio, causando estresse oxidativo, o que pode proporcionar o desenvolvimento do DMG. O potencial papel do excesso de ferro no desenvolvimento desse distúrbio é um problema com importante preocupação clínica, tendo em vista os problemas que o diabetes mellitus gestacional proporciona. Mulheres que apresentam baixos níveis de ferritina pode se favorecer do uso da suplementação do ferro, melhorando sua concentração de férrica, sendo menos predisposta a ter um sobrecarga desse mineral, em virtudes do seu estoque está diminuído. Entretanto, em grávidas não anêmicas, o alto estado de ferro materno podem ser potenciais fatores

de risco para o DMG. Sendo recomendado levar em consideração se realmente é necessário suplementar ferro em gestantes com níveis suficientes desse nutriente.

Tornando-se imprescindível uma adequada suplementação de ferro, quando necessário, e de forma individualizada, levando em consideração o acompanhamento dos níveis desse nutriente. Reduzindo o risco de interferir no metabolismo da glicose, tendo o objetivo tanto de impedir a ocorrência de resultados negativos pelo déficit de ferro quanto de reduzir a o risco de DMG, a fim de uma melhoria da qualidade de saúde, prevenindo consequências para mãe e bebê associadas ao DMG. No entanto, mais estudos são necessários para confirmação da associação do excesso de ferro como fator de risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional.

REFERÊNCIAS

ABBASI, U. et al. Role of Iron in the Molecular Pathogenesis of Diseases and Therapeutic Opportunities. **ACS Chemical Biology**. v. 16, n. 6, p. 945-972, jun 2021.

ALEJANDRO, E.U. et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**. v.21, n. 14, p. 5003, jul 2020.

ALTAMURA, S. et al. Uncoupled iron homeostasis in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Molecular Medicine**. v.95, n. 12, p. 1387-1398, dez 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**. v. 40, n. supplement_1, p. S11-S24, jan 2017.

ASADI, N. et al. Effects of prophylactic iron supplementation on outcome of nonanemic pregnant women: A non-randomized clinical trial. **Journal of the Chinese Medical Association**. v. 82, n. 11, p. 840-844, nov 2019.

AZZIZ, R. et al. Polycystic ovary syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**. v.2, n. 1, p. 16057, agos 2016.

BAO, W. et al. Long-term risk of type 2 diabetes in relation to habitual iron intake in women with a history of gestational diabetes: a prospective cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 103, n. 2, p. 375-381, fev 2016.

BISNETA, I.P.S. et al. Alterações fisiológicas na captação de glicose pelo GLUT-4 no Diabetes Mellitus Gestacional. **Research, Society and Development**. v. 9, n. 7, p. e857974783, jun 2020.

BOER, P. & GIEPMANS, B.N. State-of-the-art microscopy to understand islets of Langerhans: what to expect next? **Immunology & Cell Biology**. v. 99, n. 5, p. 509-520, mai 2021.

BRANNON, P.M & TAYLOR, C.L. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. **Nutrients**. v. 9, n. 12, p. 1327, dez 2017.

BRASIL, Ministério da saúde. **Manual de gestação de alto risco**. Brasília, DF, 2022. 659 p.

BRASIL, Ministério da saúde. **Sou vegetariano: como fica minha ingestão de proteína?**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-que-ro-me-alimentar-melhor/noticias/2019/sou-vegetariano-como-fica-minha-ingestao-de-proteina>>, Acesso em: 10 set. 2022.

BRIGUGLIO, M. et al. The Central Role of Iron in Human Nutrition: From Folk to Contemporary Medicine. **Nutrients**. v. 12, n. 6, p. 1761, jun 2020.

CASAGRANDE, S.S; LINDER, B.& COWIE, C.C. Prevalence of gestational diabetes and subsequent Type 2 diabetes among U.S. women. **Diabetes Research and Clinical Practice**. v. 141, p. 200-208, jul 2018.

CEJVANOVIC, V. et al. Iron induced RNA-oxidation in the general population and in mouse tissue. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 115, p. 127-135, fev 2018.

CARLSSON, P. et al. Função preservada das células β no diabetes tipo 1 por mesenquimal células estromais. **Diabetes**. v. 64, n. 2, p. 587-592, jan 2015.

CHEN, L. et al. Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. v. 300, n. 6, p. 1491-1506, dez 2019.

CHIEFARI, E. et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. **Journal of Endocrinological Investigation**. v. 40, n. 9, p. 899-909, set 2017.

CHENG, Y. et al. The association of elevated serum ferritin concentration in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective observational study. **European Journal of Clinical Nutrition**. v. 74, n. 5, p. 741-748, jan 2020.

CHOUDHURY, A. & RAJESWARI, V.D. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 143, p. 112183, nov 2021.

CORTEZ, D.N. et al. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. **Acta Paulista de Enfermagem**. v. 28, n. 3, p. 250-255, fev 2015.

CUI, Y. et al. Association of maternal pre-pregnancy dietary intake with adverse maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. 20, p. 1-22, out 2021.

DARLING, A.M.; MITCHELL, A.A. & WERLER, M.M. Preconceptional Iron Intake and Gestational Diabetes Mellitus. **International Journal of Environmental Research**

and Public Health. v. 13, n. 6, p. 525, mai 2016.

DARU, J. et al. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. **Transfusion Medicine.** v. 27, n. 3, p. 167-174, daru 2017.

DEWEY, K.G. & OAKS, B.M. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. **The American Journal of Clinical Nutrition.** v. 106, n. suppl6, p. 1694S-1702S, dez 2017.

DŁUSKI, D.F.; WOLIŃSKA, E. & SKRZYPCZAK, M. Epigenetic Changes in Gestational Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences.** v. 22, n. 14, p. 7649, jun2021.

DRYNDĄ, R. et al. The role of non-placental signals in the adaptation of islets to pregnancy. **Hormone and Metabolic Research.** v. 47, n. 1, p. 64-71, jan 2015.

DURRANI, L. et al. Correlation Between High Serum Ferritin Level and Gestational Diabetes: A Systematic Review. **Cureus.** v. 13, n. 10, p. e18990, out 2021.

EGAN, A.M.; DOW, M.L. & VELLA, A. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. **Mayo Clinic Proceedings.** v. 95, n. 12, p. 2734-2746, dez 2020.

EGUCHI, N. et al. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences.** v. 22, n. 4, p. 1509, fev 2021.

Federação Brasileira Das Associações De Ginecologia E Obstetrícia (Febrasgo). **Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil.** São Paulo, SP, 2019. 11 p.

FENG, Y. et al. The relationship between iron metabolism, stress hormones, and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. **Nutrition & Diabetes.** v. 10, n. 1, p. 17, jun 2020.

FERNANDES, C.N.F & BEZERRA, M.M.M. O Diabetes Mellitus Gestacional: Causa e Tratamento. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia.** v. 14, n. 49, p. 127-139, fev 2020.

FERNÁNDEZ-CAO, J.C. et al. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Maternal & Child Nutrition.** v. 13, n. 4, p. e12400, out 2017.

FERNÁNDEZ-REAL, J.M.; MCCLAIN, D. & MANCO, M. Mechanisms Linking Glucose Homeostasis and Iron Metabolism Toward the Onset and Progression of Type 2 Diabetes. **Diabetes Care.** v. 38, n. 11, p. 2169-2176, nov 2015.

FIBACH, E. & RACHMILEWITZ, E.A. Iron overload in hematological disorders. **La Presse Médicale.** v. 46, n. 12 pt 2, p. e296-e305, dez 2017.

FISHER, A.L. & NEMETH, E. Ion homeostasis during pregnancy. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 106, n. suppl 6, p. 1567S-1574S, dez 2017.

FLOR, L.S. & CAMPOS, M.R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 20, n. 1, p. 16-29, mar 2017.

FRIEDRISCH, J.R. & FRIEDRISCH, B.K. Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue. **Biochemistry Insights**. v. 10, p. 1178626417737738, out 2017.

GAO, C. et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Diabetes Investigation**. v. 10, n. 1, p. 154-162, jan 2019.

GAO, C.J. et al. [High level of hemoglobin during the first trimester of pregnancy associated with the risk of gestational diabetes mellitus]. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**. v. 54, n. 10, p. 654-659, out 2019.

GAO, G. et al. Cellular Iron Metabolism and Regulation. Singapore: **Advances in Experimental Medicine and Biology**, mai 2019.

GEORGIEFF, M.K.; KREBS, N.F. & CUSICK, S.E. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. **Annual Review of Nutrition**. v.39, n.1, p. 121-146, agos 2021.

GIANNAKOU, K.K. et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. **PLoS One**. v. 14, n. 4, p. e0215372, abr 2019.

GRZESZCZAK, K.; KWIATKOWSKI, S. & KOSIK-BOGACKA, D. The Role of Fe, Zn, and Cu in Pregnancy. **Biomolecules**. v. 10, n. 8, p. 1176, agos 2020.

GUO, W et al. Analysis of the correlation of gestational diabetes mellitus and peripheral ferritin with iron levels in early pregnancy. **Minerva Endocrinology**. v. 44, n. 1, p. 91-96, fev 2019.

GUPTA, Y. et al. Conversion of gestational diabetes mellitus to future Type 2 diabetes mellitus and the predictive value of HbA_{1c} in an Indian cohort. **Diabetic Medicine**. v. 34, n.1, p. 37-43, jan 2017.

HAN, S. et al. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 2, n. 2, p. CD009275, fev 2017.

HAO, L. et al. [Effects of iron supplement intake on gestational diabetes mellitus in early and middle pregnancy in Chengdu City in 2017]. **Wei Sheng Yan Jiu**. v. 49, n. 2, p. 227-232, mar 2020.

HARREITER, J. & RODEN, M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. **Wiener klinische Wochenschrift**. v. 131, n. suppl1, p. 6-15, mai 2019.

HERATH, H.; HERATH, R. & WICKREMASINGHE, R. Gestational diabetes mellitus and risk of type 2 diabetes 10 years after the index pregnancy in Sri Lankan women- A community based retrospective cohort study. **PLoS One**. v. 12, n. 6, p. e0179647, jun 2017.

HOFF, L. et al. Diabetes mellitus gestacional: diagnóstico e manejo. **Acta médica**. (Porto Alegre), p. [8]-[8], fev 2015.

HUSSAIN, T. et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy. **Mediators of Inflammation**. v. 2021, p. 1-11, set 2021.

IQBAL, S. & KMEKCIOGLU, C. Maternal and neonatal outcomes related to iron supplementation or iron status: a summary of meta-analyses. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**. v. 32, n. 9, p. 1528-1540, mai 2019.

JAHNG, J.W.S. et al. Iron overload inhibits late stage autophagic flux leading to insulin resistance. **EMBO reports**. v. 20, n. 10, p. e47911, out 2019.

JUAN, J. & YANG, H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v. 17, n. 24, p. 9517, dez 2020.

KAMPMANN, U. et al. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. **Journal of Diabetes Research**. V. 2019, P. 1-9, nov 2019.

KATARIA, Y. et al. Iron Status and Gestational Diabetes-A Meta-Analysis. **Nutrients**. v. 10, n. 5, p. 621, mai 2018.

KHAMBALIA, A.Z. et al. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. **Diabetic Medicine**. v. 33, n. 9, p. 1211-1221, jan 2016.

KIMBER-TROJNAR, Z. et al. Ghrelin in Serum and Urine of Post-Partum Women with Gestational Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 19, n. 10, p. 3001, out 2018.

KIM, H.Y. et al. Prepregnancy hemoglobin levels and gestational diabetes mellitus in pregnancy. **Diabetes Research and Clinical Practice**. v. 171, p. 108608, jan 2021.

KINNUNEN, T.I. et al. Supplemental iron intake and the risk of glucose intolerance in pregnancy: re-analysis of a randomised controlled trial in Finland. **Maternal & Child Nutrition**. v. 12, n. 1, p. 74-84, jan 2016.

KRISAI, P. et al. Relationships of iron metabolism with insulin resistance and glucose

levels in young and healthy adults. **European Journal of Internal Medicine**. v. 32, p. 31-37, jul 2016.

LENDE, M. & RIJHSINGHANI, A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v. 17, n. 24, p. 9573, dez 2020.

LI, L. et al. Abnormal expression of TRIAP1 and its role in gestational diabetes mellitus-related pancreatic β cells. **Experimental and Therapeutic Medicine**. v. 21, n. 3, p. 187, mar 2021.

LI, Y. et al. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. **Diabetes Research and Clinical Practice**. 162, p. 108044, abr 2020.

LUCENA, J.A.O.L. Qualidade de vida dos idosos portadores de diabetes mellitus. 2013. Trabalho de conclusão de curso (bacharel em enfermagem) - **Faculdade de Ceilândia**, Brasília, 2013. Disponível em: <https://bdm.unb.br/bitstream/10483/8270/1/2013_JacyelleAparecidaDeOliveiraLuce na.pdf>. Acesso em: 20 outubro 2022.

LYNCH, S. et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Iron Review. **The Journal of Nutrition**. v. 148, n. supp_1, p. 1001S-1067S, jun 2018.

MARÍ-SANCHIS, A. et al. Association between pre-pregnancy consumption of meat, iron intake, and the risk of gestational diabetes: the SUN project. **European Journal of Nutrition**. v. 57, n. 3, p. 939-949, abr 2018.

MARKU, A. et al. Iron Metabolism in Pancreatic Beta-Cell Function and Dysfunction. **Cells**. v. 10, n. 11, p. 2841, out 2021.

MARTÍNEZ-GALIANO, J.M. et al. Maternal iron intake during pregnancy and the risk of small for gestational age. **Maternal & Child Nutrition**. v. 15, n. 3, p. e1284, jul 2019.

MCELDUFF, A. Iron: how much is too much? **Diabetologia**. v. 60, n. 2, p. 237-239, fev 2017.

MCINTYRE, H.D. et al. Gestational diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**. v. 5 n. 1, p. 47, jul 2019.

MEANS, R.T. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. **Nutrients**. v. 12, n. 2, p. 447, fev 2020.

MENDES, T.A.B. Diabetes mellitus: fatores associados à prevalência em idosos, medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo, Brasil. **Caderno de saúde pública**. v. 27, n. 6, p. 1233-1243, jan 2012.

MUCHE, A.A.; OLAYEMI, O.O. & GETE, Y.K. Effects of gestational diabetes mellitus

on risk of adverse maternal outcomes: a prospective cohort study in Northwest Ethiopia. **BMC Pregnancy and Childbirth**. v. 10, n. 1, p. 73, fev 2020.

NAPSO, T. et al. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. **Frontiers in Physiology**. v. 17, n. 9, p. 1091, agos 2018.

NEMETH, E. & GANZ, T. Heparin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 22, n. 12, p. 6493, jun 2021.

OLIVEIRA, A.C.V. et al. Diabetes Mellitus Gestacional: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v. 13, n. 5, p. e7080-e7080, abr 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF, 2016. 36 p.

PAPATHEODOROU, K. et al. Complications of Diabetes 2016. **Journal of Diabetes Research**. v. 2016, p. 1-3, out 2016.

PARISI, F. et al. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**. v. 30, n. 15, p. 1787-1792, agos 2017.

PAVORD, S. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. **British Journal of Haematology**. v. 188, n. 6, p. 819-830, mar 2020.

PETERSMANN, A. et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**. v. 127, n. S 01, p. S1-S7, dez 2019.

PILLAY, S. et al. An essential receptor for adeno-associated virus infection. **Nature**. v. 530, n. 7588, p. 108-112, fev 2016.

PINHEIRO, A. et al. Extrema resistência à insulina subcutânea e intramuscular em diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 55, n. 3, p. 233-237, mar 2012.

PLAYS, M.; MÜLLER, S. & RODRIGUEZ, R. Chemistry and biology of ferritin. **Metallomics**. v.13, n. 5, p. mfab021, 2021.

POLYZOS, S.A. & MANTZOROS, C.S. Diabetes mellitus: 100 years since the discovery of insulin. **Metabolism**. v. 118, p. 154737, mai 2021.

RASMUSSEN, L. et. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. **Nutrients**. v. 12, n. 10, p. 3050, out 2020.

SALVARODRI, V. & SILVA, D.P. Diabetes mellitus gestacional - uma revisão da literatura. **Revista Multidisciplinar em Saúde**. v. 11, n. 1, p. 73-78, abr 2022.

SANTOS, A.T.F. et al. Prevalência de Diabetes Mellitus Tipo 2 na Subpopulação do Estado de Sergipe. **Enfermagem Foco**. v. 10, n. 1, p. 65-70, jun 2019.

SCINDIA, Y.; LEEDS, J. & SWAMINATHAN, S. Iron Homeostasis in Healthy Kidney and its Role in Acute Kidney Injury. **Seminars in Nephrology**. v. 39, n. 1, p. 76-84, jan 2019.

SERT, U.Y. & OZGU-ERDINC, A.S. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 1307, p. 231-255, abr 2018.

SFERRUZZI-PERRI, A.N. et al. Exploring the causes and consequences of maternal metabolic maladaptations during pregnancy: Lessons from animal models. **Placenta**. v. 98, p. 43-51, set 2020.

SILVA-ZOLEZZI, I.; SAMUEL, T.M. & SPIELDENNER, J. Maternal nutrition: opportunities in the prevention of gestational diabetes. **Nutrition Review**. v. 75, n. suppl 1, p. 32-50, jan 2017.

SI, S. et al. Hemoglobin concentration and iron supplement during pregnancy were associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. **Journal of Diabetes**. v. 13, n. 3, p. 211-221, mar 2021.

SKOLMOWSKA, D. & GŁĄBSKA, D. Analysis of Heme and Non-Heme Iron Intake and Iron Dietary Sources in Adolescent Menstruating Females in a National Polish Sample. **Nutrients**. v. 11, n. 5, p. 1049, mai 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes**. Brasil, 2019.

SOHEILYKHAH, S.; MOJIBIAN, M. & MOGHADAM, M.J. Serum ferritin concentration in early pregnancy and risk of subsequent development of gestational diabetes: A prospective study. **International Journal of Reproductive BioMedicine**. v. 15, n. 3, p. 155-160, mar 2017.

SONG, N. et al. Ferritin: A Multifunctional Nanoplatform for Biological Detection, Imaging Diagnosis, and Drug Delivery. **Accounts of Chemical Research**. v. 54, n. 17, p. 3313-3325, set 2021.

SOUZA, P.L.C. & SILVESTRE, M.R. Alimentação, estilo de vida e adesão ao tratamento nutricional no diabetes mellitus tipo 2. **Estudos**. v. 40, n. 4, p. 541-555, out 2013.

STOFFEL, N.U. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. **The Lancet Haematology**. v. 4, n. 11, p. e524-e533, nov 2017.

SUN, C. et al. Association between the ferritin level and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. **Journal of Diabetes**

Investigation. v. 11, n. 3, p. 707-718, mai 2020.

SZMUILOWICZ, E.D.; JOSEFSON, J.L. & METZGER, B.E. Gestational Diabetes Mellitus. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.** v. 48, n. 3, p. 479-493, set 2019.

TAYLOR, R.M. et al. Effects of Nutritional Interventions during Pregnancy on Infant and Child Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients.** v. 9, n. 11, p. 1265, nov 2017.

TUTINO, G.E. et al. Long-term maternal cardiometabolic outcomes 22 years after gestational diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Investigation.** v. 11, n. 4, p. 985-993, jul 2020.

VANNI, E.; BUGIANESI, E. & SARACCO, G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? **Digestive and Liver Disease.** v. 48, n. 2, p. 105-111, fev 2015.

VELA, D.; SOPI, R.B. & MLADENOV, M. Low Hepcidin in Type 2 Diabetes Mellitus: Examining the Molecular Links and Their Clinical Implications. **Canadian Journal of Diabetes.** v. 42, n. 2, p. 179-187, abr 2018.

VENKATARAMANI, V. Iron Homeostasis and Metabolism: Two Sides of a Coin. Shanghai: **Advances in Experimental Medicine and Biology,** jul 2021.

VOGT, A.C.S. et al. On Iron Metabolism and Its Regulation. **International Journal of Molecular Sciences.** v. 22, n. 9, p. 4591, abr 2021.

WANG, C. et al. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. **BMC Pregnancy and Childbirth.** v. 18, n. 1, p. 263, jun 2018.

WANG, N. et al. Recurrence of diet-treated gestational diabetes in primiparous women in northern Zhejiang, China: Epidemiology, risk factors and implications. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.** v. 44, n. 8, p. 1391-1396, agos 2018.

WANG, Y. & LUO, B. [Risk factors analysis of gestational diabetes mellitus based on International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups criteria]. **Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.** v. 39, n. 5, p. 572-578, mai 2019.

WESSLING-RESNICK, M. Excess iron: considerations related to development and early growth. **The American Journal of Clinical Nutrition.** v. 106, n. suppl 6, p. 1600S-1605S, dez 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women,** 2019.

WU, L. et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated risk factors

in pregnant Chinese women: a cross-sectional study in Huangdao, Qingdao, China. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**. v.27, n. 2, p. 383-388, mai 2018.

XU, K. et al. MicroRNA-503 contribute to pancreatic beta cell dysfunction by targeting the mTOR pathway in gestational diabetes mellitus. **EXCLI Journal**. v. 16, p. 1177-1187, out 2017.

ZEIDAN, R.S. et al. Iron homeostasis and organismal aging. **Ageing Research Reviews**. v. 72, p. 101510, dez 2021.

ZEIN, S. al. Middle Iron-Enriched Fructose Diet on Gestational Diabetes Risk and on Oxidative Stress in Offspring Rats. **Biological Trace Element Research**. v. 175, n. 2, p. 405-413, fev 2017.

ZHANG, X. et al. Risk prediction model of gestational diabetes mellitus based on nomogram in a Chinese population cohort study. **Scientific Reports**. v. 10, n. 1, p. 21223, dez 2020.

ZHANG, X. et al. Association between maternal plasma ferritin concentration, iron supplement use, and the risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 114, n. 3, p. 1100-1106, set 2021.

ZHANG, Y.; LU, Y. & JIN, L. Iron Metabolism and Ferroptosis in Physiological and Pathological Pregnancy. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 23, n. 16, p. 9395, agos 2022.

ZHANG, Y. et al. Periconceptional iron supplementation and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. **Diabetes Research and Clinical Practice**. v.176, p. 108853, jun 2021.

ZHAO, L. et al. Dietary intake of heme iron and body iron status are associated with the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**. v. 26, n. 6, p. 1092-1106, mai 2017.

ZHU, B. et al. Iron-Related Factors in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus: the Ma'anshan Birth Cohort (MABC) Study. **Biological Trace Element Research**. v. 191, n. 1, p. 45-53, set 2019.

ZHU, Y. & ZHANG, C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. **Current Diabetes Reports**. v. 16, n. 1, p. 7, jan 2016.