



Universidade de Brasília

Departamento de Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Uma revisão sobre Ingestão de Ferro e sua Associação com o Metabolismo de Carboidratos.

Lucas Campos Ugliara

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Sandra Fernandes Arruda

Brasília
2016

Sumário

Agradecimentos	3
Resumo	4
Introdução	4
Métodos.....	7
Tabela 1. Relação do número de artigos encontrados e selecionados na base de dados Pubmed utilizando diferentes combinações de palavras-chave.....	8
Resultados	8
Estudos em Ratos	9
Tabela 2. Características dos estudos em ratos com alta ingestão de ferro selecionados para revisão.....	9
Tabela 3. Características dos estudos em ratos com baixa ingestão de ferro selecionados para revisão.....	11
Estudos em Humanos	13
Tabela 4. Características dos cinco estudos em humanos com alta ingestão de ferro selecionados para revisão.	13
Discussão	16
Conclusão.....	26
Referências.....	26

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à minha família, meu pai Altimar Ugliara, minha mãe Rosilda Campos Ugliara, meus irmãos Leandro Campos Ugliara, Leonardo Campos Ugliara e Mariane Campos Ugliara, por sempre me apoiarem, acreditarem em minha capacidade e me fazerem acreditar em mim mesmo.

Um agradecimento especial para Fernanda Thais Ferreira de Paiva, por sua ajuda de fundamental importância, a qual foi imprescindível para que eu obtivesse êxito, assim como, por ler cuidadosamente e criticar construtivamente meu trabalho.

Agradeço também, aos meus amigos e colegas de universidade que me acompanharam nesta caminhada rumo à graduação, trabalhando arduamente para, juntos, realizarmos todos os trabalhos solicitados com dedicação.

Agradeço à Universidade de Brasília, a seu corpo docente, direção e administração que tornaram possível a realização do meu sonho de me graduar no curso de nutrição.

Agradeço à minha orientadora Sandra Fernandes Arruda por seu suporte, suas correções, sugestões e orientações, assim como por não deixar de acreditar que eu seria capaz de realizar um bom trabalho.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram e participaram do meu desenvolvimento acadêmico e de minha formação, muito obrigado.

Resumo

Introdução: diante da coexistência da alta prevalência de anemia ferropriva, bem como do consumo excessivo de ferro por diferentes populações e a relação deste mineral com a homeostase de carboidrato, o presente estudo tem por objetivo revisar artigos experimentais e observacionais que investiguem a associação entre os níveis de ferro dietético e distúrbios do metabolismo de carboidratos. *Métodos:* revisão de literatura, sendo a busca realizada na base de dados PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: dietary iron, glucose, glucose metabolism, insulin, iron, iron intake. *Resultados:* foram encontrados 900 artigos não duplicados, dos quais 14 artigos foram selecionados para o estudo. Todos os estudos experimentais em ratos apontaram alterações de expressão de componentes atuantes no metabolismo de carboidratos, sejam eles enzimas, estruturas captadoras de glicose ou parâmetros hormonais. 60% dos artigos experimentais que utilizaram alta ingestão dietética de ferro associaram a alta ingestão de ferro com aumento da RI, enquanto 50% dos artigos experimentais que utilizaram baixa ingestão dietética de ferro associaram a baixa ingestão de ferro com uma melhor resposta insulinêmica. Dos estudos observacionais em humanos, 80% apontaram para uma associação da alta ingestão de ferro e aumento da resistência à insulina, assim como risco aumentado para diabetes mellitus tipo 2 e diabetes mellitus gestacional. *Conclusão:* quanto à ingestão dietética de ferro excessiva, não há consenso, mas a maioria dos autores concorda que possui interferência de maneira significativa quanto à indução de distúrbios do metabolismo de carboidratos, como a resistência à insulina. Quanto à baixa ingestão dietética de ferro, uma parte dos estudos concorda que não há evidências de um efeito protetor de origem dessa característica alimentar; a outra sugere que há uma melhor resposta insulinêmica relacionada à baixa ingestão de ferro. São necessários mais estudos experimentais e uma melhor seleção de parâmetros relacionados à associação de ferro dietético e metabolismo de carboidratos.

Palavras-chave: ferro dietético, glicose, metabolismo de carboidratos, resistência à insulina, revisão, PubMed.

Introdução

O ferro é considerado um mineral essencial e sua função está associada a sua capacidade de existir em diferentes estados de oxidação e de formar complexos diferentes (LÖNNERDAL & DEWEY, 1996). Nos Estados Unidos, as intervenções de saúde pública, como a fortificação e o enriquecimento de alimentos com ferro, foram realizados para reduzir a prevalência de anemia ferropriva e assim, melhorar a saúde (SWANSON, 2003). No Brasil, também foram instituídas algumas medidas que visam reduzir a prevalência da anemia por deficiência de ferro, como a Resolução N° 344/2002 que tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico, e a criação do Programa Nacional de Suplementação de Ferro, através da Portaria n° 730/2005, que consiste na suplementação medicamentosa gratuita de ferro para

crianças de 6 a 18 meses de idade, gestantes a partir da 20ª semana e mulheres até o 3º mês pós-parto (BRASIL, 2005).

A deficiência de ferro é provavelmente o mais frequente distúrbio de deficiência nutricional no mundo (UMBELINO & ROSSI, 2006). Uma estimativa recente com base em critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicou que cerca de 600-700 milhões de pessoas em todo o mundo têm anemia por deficiência de ferro (KISHWAR, 2015). Em crianças, a deficiência de ferro está associada à diminuição da capacidade intelectual, ao retardo do crescimento infantil e comprometimento da resposta imune celular (OLIVEIRA, 2013). No Brasil, foram identificados casos de anemia ferropriva em 54,9% dos pré-escolares (OLIVEIRA, 2013). Um levantamento realizado pela Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) de 2006 constatou que 3 milhões das crianças com até 59 meses de idade apresentavam anemia, representando 20,9% dessa população. Apesar de se estimar a ocorrência de anemia ferropriva como alta, em âmbito nacional, faltam estudos representativos sobre esse assunto (BORTOLINI, 2010).

Embora a anemia ferropriva seja a deficiência nutricional mais comum no mundo (KISHWAR, 2015; UMBELINO & ROSSI, 2006), os efeitos da sobrecarga de ferro na saúde também merecem atenção, uma vez que a ingestão excessiva de ferro pode expor os indivíduos ao risco de desenvolverem complicações semelhantes às aquelas observadas na hemocromatose (SWANSON, 2003). O Brasil é um dos maiores produtores e exportadores de carne bovina do mundo (SOUZA, 2011), sugerindo que a população brasileira pode estar propensa à ingestão excessiva de ferro heme, podendo estar mais exposta às consequências dessa sobrecarga de ferro. Essa alta disponibilidade reflete-se no hábito alimentar da população brasileira. De 1975 para 2003 as carnes passaram a representar um valor calórico maior nas refeições das famílias, aumentando de 9,0% para 13,1%. Segundo a Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) em 2008-2009, as famílias brasileiras gastavam 15,1% de seus orçamentos com carnes, vísceras e pescados, um valor considerado alto (SCHNEIDER, 2014).

O ferro dietético se apresenta de duas formas nos alimentos: a forma férrica (Fe^{+3}), denominada ferro não heme, sendo o principal componente de suplementos de ferro e encontrado em alimentos de origem vegetal, e a forma ferrosa (Fe^{2+}), denominada ferro heme, encontrado em alimentos de origem animal. A absorção do ferro não-hêmico é mediada pela proteína

transportadora de metal divalente-1 (DMT-1) (ABBASPOUR, 2014), enquanto a do ferro hêmico é mediada pela proteína carreadora do grupo heme-1 (HCP1) (GROTTO, 2008), proteínas transportadoras localizadas na membrana apical dos enterócitos. Diferentemente do ferro heme, a absorção do ferro não heme é suscetível a influência do pH do meio e de compostos quelantes, como fitatos e polifenóis, chegando a ser de 10 a 15 vezes menos eficiente (BOWERS, 2011). A absorção de ferro é controlada pelo hormônio hepcidina, normalmente secretado pelo fígado em situação de excesso de ferro corporal. A hepcidina liga-se à ferroportina, o transportador de ferro presente nas células intestinais, promovendo sua degradação e impedindo a exportação desse mineral para o plasma (ABBASPOUR, 2014).

No organismo humano, o ferro transporta oxigênio, atua como cofator dos complexos enzimáticos da cadeia de transporte elétrons, participa do crescimento e da proliferação celular, catalisa reações do metabolismo oxidativo exercendo papel fundamental no metabolismo de carboidratos (DINNEEN, 1992). A deficiência de ferro tem impacto direto no metabolismo de glicose, podendo ocasionar episódios de hiperglicemia, aumento na taxa de oxidação de glicose e da via gliconeogênica (via de produção de glicose a partir do glicerol, lactato e aminoácidos), e elevadas taxas de depuração do metabolismo de glicose (YAMAGISHI, 2003). O excesso de ferro também pode representar um fator de risco para o desenvolvimento de doenças associadas às disfunções da homeostase do metabolismo de carboidratos (HANSEN, 2014; ZHUOXIAN, 2012), como por exemplo, o aumento da resistência à insulina (BAO et al., 2012; BASULI; HANSEN, 2014) que pode levar, não só a um quadro de diabetes, como pode provocar sérias disfunções cognitivas (ÜNAL, 2012).

Um artigo de revisão que reuniu estudos que analisaram uma possível relação entre o ferro dietético e/ou níveis de ferro corporal e o risco de diabetes mellitus 2 (DM2) encontrou evidências de associação entre essas condições. Dos 11 estudos avaliados na revisão, cinco deles avaliaram o consumo de ferro e o risco de DM2. A metanálise desses cinco estudos observou uma significativa associação entre o consumo de ferro heme e o risco de DM2, enquanto não foram encontradas evidências significativas entre consumo de ferro total e consumo de ferro não heme e o risco de DM2 em nenhum desses estudos (BAO et al., 2012). Contudo, as vias metabólicas que causam efetivamente esse distúrbio ainda são incertas (EREJUWA, 2012; RAJPATHAK, 2009; WLAZLO, 2015).

Diante do exposto, considerando a coexistência de uma alta prevalência de anemia ferropriva e, por outro lado, um alto consumo de ferro por diferentes populações e a relação deste mineral com a homeostase de carboidrato, o presente estudo tem por objetivo revisar artigos experimentais e observacionais que investiguem a associação entre os níveis de ferro dietético e distúrbios do metabolismo de carboidratos.

Métodos

O estudo compreende uma revisão de literatura de artigos experimentais e observacionais que respondessem a seguinte hipótese: níveis de ingestão de ferro considerados excessivos tem associação negativa com o metabolismo de carboidratos, induzindo a resistência à insulina e a DM2, enquanto a deficiência de ferro possui caráter inverso, com associação positiva com o metabolismo de carboidratos, melhorando a resposta insulinêmica.

A busca dos artigos foi realizada utilizando a combinação das seguintes palavras-chave: “dietary iron”, “glucose”, “glucose metabolism”, “insulin”, “iron” e “iron intake”, usando “AND” como link entre as combinações, na base de dados “PubMed”. Na seleção dos artigos obtidos foram utilizados como critérios de inclusão: estudos experimentais em ratos e estudos observacionais em humanos, que relacionassem consumo de ferro e metabolismo de carboidratos, publicados nos últimos 10 anos e que tivessem resumos e textos completos disponíveis. Como critérios de exclusão foram considerados: estudos que abordassem somente o estado nutricional de ferro; estudos realizados com outros animais que não ratos e humanos; estudos in vitro; e estudos nos quais a amostra apresentasse alguma doença genética.

Na Tabela 1 são apresentados os detalhes dos resultados obtidos na busca pelos artigos. Pode-se observar as combinações de palavras-chave utilizadas, quantos artigos foram encontrados e selecionados a cada combinação, bem como, quantos artigos foram excluídos devido à repetição. No final, 14 artigos foram selecionados por atender a todos os critérios de inclusão e exclusão desta revisão e foram analisados quanto aos resultados encontrados em relação à associação da ingestão de ferro e o metabolismo de carboidratos, e a relação dos mesmos com a hipótese proposta.

Tabela 1. Relação do número de artigos encontrados e selecionados na base de dados Pubmed utilizando diferentes combinações de palavras-chave.

Palavras-chave	Número de artigos encontrados	Número de artigos selecionados	Número de artigos duplicados excluídos
“Iron” and “Glucose Metabolism”	100	1	NA
“Iron intake” and “Glucose”	31	4	0
“Dietary iron” and “Glucose”	70	7	5
“Iron” and “Insulin”	710	2	6

Resultados

Um total de 14 artigos foram selecionados para compor a amostra final dessa revisão, sendo que desses, nove (64,3%) foram realizados em ratos e cinco (35,7%) foram estudos em humanos. Dos artigos que foram feitos com ratos, cinco (55,6%) realizaram comparações de tratamentos incluindo alta ingestão de ferro, enquanto que quatro (44,4%) realizaram comparações de tratamentos incluindo baixa ingestão de ferro (tabelas 2, 3 e 4).

Em relação ao ano de publicação, verificou-se um predomínio de estudos no ano de 2012 e 2013 com três (21,4%) estudos publicados em cada ano, sendo os outros estudos publicados entre 2006 e 2015. Em relação ao país de origem da publicação identificou-se maior número de estudos desenvolvidos na China com quatro (28,6%), seguido pelos Estados Unidos com três (21,4%), e Brasil com dois (14,3%). Dos estudos incluídos na revisão, todos foram publicados no idioma inglês. A respeito do delineamento metodológico, nove (64,3%) são estudos experimentais, e cinco (35,7%) são de natureza descritiva e quantitativa, sendo que dentre estes, três (60%) são estudos transversais.

Para análise das informações dos trabalhos selecionados, os estudos foram agrupados em duas categorias: estudos em ratos (Tabela 2 e Tabela 3) e em humanos (Tabela 4), e duas subcategorias: alta ingestão de ferro em ratos (Tabela 2) e baixa ingestão de ferro em ratos (Tabela 3), para uma melhor compreensão da discussão. Nas tabelas a seguir podem ser

observadas as características dos estudos, bem como os parâmetros apresentados que estão envolvidos com o metabolismo de carboidratos e consequentemente resistência à insulina ou diabetes, a fim de que os mesmos sejam utilizados para responder a hipótese proposta.

Estudos em Ratos

Tabela 2. Características dos estudos em ratos com alta ingestão de ferro selecionados para revisão.

Autor, ano	Tratamento	Duração	Amostra	Idade dos ratos	Resultados	Conclusão
Choi et al., 2013	Ferro administrado por ração. Grupos: DH sem adição de Fe carbonílico DH + 2% Fe carbonílico DL sem adição de Fe carbonílico DL + 2% Fe carbonílico	7 semanas	DH (n=15) DH + Fe (n=16) DL (n=16) DL + Fe (n=16)	7 semanas	Glicose: As dietas DH + Fe e DL + Fe associaram-se a um aumento significativo de glicose sérica em relação às dietas DH e DL, respectivamente. Insulina e Resistência à Insulina (RI): A dieta DH + Fe não se associou a um aumento significativo de insulina sérica e RI em relação ao grupo DH. Já o grupo DL + Fe mostrou aumento de ambos esses parâmetros em relação à dieta DL. PEPCK e G6Pase Expressão de PEPCK e G6Pase no grupo DH + Fe significativamente maior em relação ao grupo DH, não havendo diferença entre o grupo DL + Fe e DL. GCK Expressão de GCK nos grupos DH + Fe e DL + Fe significativamente menor em relação aos grupos DH e DL, respectivamente.	A alta ingestão de ferro associou-se significativamente com aumento de RI, aumento de expressão de enzimas envolvidas na via anabólica da glicose (PEPCK e G6Pase), e diminuição da expressão da enzima GCK, envolvida na via catabólica da glicose, caracterizando associação da alta ingestão de ferro com distúrbios no metabolismo de carboidratos.
Dongiovanni et al., 2013	Ferro administrado por ração Grupos: C = 8 mg Fe	16 semanas	30 ratos (15/grupo)	6 semanas	Glicose em jejum e SREBP1c Os dois parâmetros apresentaram aumento significativo no grupo DE em relação ao grupo C.	A alta ingestão de ferro alterou o metabolismo de carboidratos, ao aumentar a expressão de SREBP1c e diminuir as expressões de PEPCK e G6Pase. A alta

	carbonílico/kg de ração DE = 3% Fe carbonílico				Insulina Não houve diferença significativa entre os grupos. PEPCK, G6Pase e pAkt/Akt (tecido adiposo visceral) Expressão dos três parâmetros diminuídos no grupo DE em relação ao grupo C.	ingestão de ferro também se associou à RI devido ao aumento significativo de glicose sérica em jejum e diminuição da relação fofato-Akt/Akt em tecido adiposo visceral.
Feng et al., 2012	Foi utilizado um tipo de Fe não heme, não especificado, em todos os grupos. Ferro administrado por ração Grupos: C = 80 mg Fe/kg de ração DE = 320 mg Fe/kg de ração	21 dias	Total = 16 ratos (8 ratos/grupo)	-	Aferições foram feitas nos dias 2, 7 e 14. Glicose e insulina: Houve diminuição significativa do nível de insulina nos dois primeiros dias de aferição e aumento transitório de glicose no grupo DE em relação ao grupo C. Corticosterona e epinefrina Houve aumento significativo de níveis plasmáticos de corticosterona e epinefrina no grupo DE em relação ao grupo C apenas no dia 2.	A alta ingestão de ferro não se associou significativamente a RI, mas se associou a alterações nos níveis hormonais de corticosterona e epinefrina, ambos hormônios associados ao aumento da disponibilidade de glicose no organismo por vias distintas, sendo a primeira pela gliconeogênese e a segunda pela glicogenólise.
Huang et al., 2013	Ferro administrado por ração C = 500 mg Fe carbonílico/kg de ração ID = 35 mg Fe carbonílico/kg de ração ME = 2,0 g Fe carbonílico/kg de ração DE = 20,0 g Fe carbonílico/kg de ração	2 meses	Total = 16 ratos (4 ratos/grupo)	3 meses	Glicose Níveis significativamente mais elevados no grupo ID em relação ao grupo C. pIRS2, pAKT e G6PASE Níveis hepáticos desses três indicadores significativamente diminuídos no grupo DE em relação ao grupo C. pAMPK Níveis no músculo esquelético significativamente aumentados no grupo DE em relação ao grupo C. PEPCK Sem diferenças entre os grupos.	A alta ingestão de ferro associou-se significativamente com à RI e às alterações no metabolismo de carboidratos.
Simcox et al., 2015	Ferro administrado por ração BN = 35 mg Fe carbonílico/kg de ração	6 semanas	72 ratos/grupo	3 meses	Dados aferidos nos horários 0h, 6h, 12h e 18h Glicose sérica em jejum O grupo EN apresentou aumento significativo às 18h.	Alta ingestão de ferro associou-se a aumento da expressão de componentes relacionados ao metabolismo de carboidratos, porém não se associou à RI.

	EN = 500 mg Fe carbonílico/kg de ração DE = 2 g Fe carbonílico/kg de ração				<p>AUCg (mgxmin/dL) Grupos EM e DE apresentaram níveis significativamente mais baixos do que o grupo BN às 12h.</p> <p>Insulina (ng/mL) Sem diferença significativa entre os grupos.</p> <p>PEPCK e G6Pase Grupos EM e DE apresentaram expressão de PEPCK e G6Pase significativamente maior em relação ao grupo BN.</p>	
--	---	--	--	--	--	--

Resistência a insulina (IR); Grupos: (BN) = dieta com ingestão de ferro baixa-normal; (C) = grupo controle; (DE) = dieta com alta ingestão de ferro; (DH) = dieta hipolipídica; (DL) = dieta com alto teor lipídico; (DS) = dieta com suplementação; (EN) = Dieta com ingestão de ferro excessiva-normal; (ID) = grupo tratado com dieta deficiente em ferro; (ME) = grupo com ingestão de ferro média-excessiva; (MN) = grupo com ingestão de ferro média-normal; (PF) = grupo pair feed; Enzimas e genes: glucoquinase (GCK); fosfoenolpiruvato carboxykinase (PEPCK); piruvato desidrogenase quinase isoforma 4 (PDK4); aspartato aminotransferase (AST); alanina aminotransferase (ALT); proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esterol (SREBP-1c); proteína quinase ativada por AMP (AMPK); subunidade catalítica da enzima glicose-6-fostato (G6PC); gene p53; gene insulino receptor (INSR) e substrato insulino receptor 2 (IRS2).

Tabela 3. Características dos estudos em ratos com baixa ingestão de ferro selecionados para revisão.

Autor, ano	Tratamento	Duração	Amostra	Idade dos ratos	Resultados	Conclusão
Davis et al., 2012	- Ferro administrado por ração Dieta AIN-76A ou AIN-93, diferindo nas quantidades de ferro: C = 40 mg Fe/kg de ração ID = ≤ 3,0 mg Fe /kg de ração PF = 40 mg Fe /kg de ração	21 dias	48 ratos 6 grupos 8 ratos/grupo	21 dias	<p>Níveis de mRNA no grupo ID comparado ao grupo PF</p> <p>AIN – 76 Níveis de mRNA GCK, PDK4 e SREBP1C; Glicose sérica em jejum; Insulina sérica = esses parâmetros apresentaram aumento significativo no grupo ID em relação ao grupo PF.</p> <p>AIN – 93 Níveis de mRNA GCK e PDK4; Glicose sérica em jejum; Insulina sérica = esses parâmetros apresentaram aumento significativo no grupo ID em relação ao seu grupo PF.</p> <p>SREBP1C = não apresentou diferença entre os grupos ID e PF.</p>	A baixa ingestão de ferro mostrou-se associada ao aumento da expressão de genes de enzimas e fator de transição relacionados ao metabolismo de glicose e à RI.

Kamei et al., 2010	<p>Ferro administrado por ração</p> <p>Grupos: ID = 3ppm Citrato férrico</p> <p>PF = 48ppm Citrato férrico</p>	16 dias	<p>Total N = 13 ratos</p> <p>ID = 7 ratos PF = 6 ratos</p>	4 semanas	<p>Glicose em jejum e Insulina sérica: Grupo ID apresentou níveis significativamente maiores em comparação ao grupo PF.</p> <p>Gene G6Pase e PEPCK hepático Tiveram sua expressão significativamente aumentada no grupo ID em relação ao grupo PF.</p> <p>Gene GCK hepático Teve sua expressão significativamente diminuída no grupo ID em relação ao grupo PF</p>	A deficiência de ferro dietético teve relação com aumento da expressão dos genes G6PC e PEPCK e aumento dos níveis séricos de insulina e glicose, associando-se à RI.
Mehdad et al., 2014	<p>Ferro administrado por ração</p> <p>Grupos: C = 35 mg sulfato ferroso /kg de ração</p> <p>ID = 10 mg sulfato ferroso /kg de ração</p> <p>DS = 350 mg sulfato ferroso /kg de ração</p>	12 semanas	<p>Total N = 20</p> <p>C = 7 ID = 5 DS = 8</p>	15 meses	<p>Glicose em jejum Sem diferença entre os grupos</p> <p>Genes GLUT4 e INSR no músculo Aumento significativo da expressão desses genes no grupo ID em relação ao grupo C.</p>	Não houve diferença entre os grupos quanto à glicose em jejum. O grupo ID apresentou melhor capacidade de captação de glucose e menor resistência à insulina.
Wayhs, 2011	<p>Não especificado o tipo de ferro utilizado</p> <p>Ferro administrado por ração</p> <p>Grupos: C = 35 mg Fe/kg de ração</p> <p>ID = 5 mg Fe/kg de ração</p>	6 semanas	<p>48 ratos</p> <p>4 grupos</p> <p>12 ratos/grupo</p>	21 dias	<p>GLUT 2 Não houve diferenças significativas para níveis de mRNA de GLUT2 em todos os segmentos intestinais</p> <p>Níveis médios de transporte de glicose transepitelial (intestino delgado) Significativamente menores no grupo ID em comparação com o grupo C.</p> <p>Níveis de mRNA SGLT1 em porção intermediária e distal do intestino Significativamente maiores no grupo ID em comparação ao grupo C</p>	O estudo apresenta um resultado contraditório, uma vez que a expressão dos transportadores de glicose aumentou no grupo ID enquanto a absorção de glicose do mesmo grupo diminuiu. Ainda assim o estudo evidencia uma associação significativa da interferência da deficiência de ferro dietético no metabolismo de carboidratos.

Resistência a insulina (RI); Grupos: (BN) = dieta com ingestão de ferro baixa-normal; (C) = grupo controle; (DE) = dieta com alta ingestão de ferro; (DH) = dieta hipolipídica; (DL) = dieta com alto teor lipídico; (DS) = dieta com suplementação; (EN) = Dieta com ingestão de ferro excessiva-normal; (ID) = grupo

tratado com dieta deficiente em ferro; (ME) = grupo com ingestão de ferro média-excessiva; (MN) = grupo com ingestão de ferro média-normal; (PF) = grupo pair feed; Enzimas e genes: glucoquinase (GCK); fosfoenolpiruvato carboxykinase (PEPCK); piruvato desidrogenase quinase isoforma 4 (PDK4); aspartato aminotransferase (AST); alanina aminotransferase (ALT); proteína 1c ligadora do elemento regulatório de esteroide (SREBP-1c); proteína quinase ativada por AMP (AMPK); subunidade catalítica da enzima glicose-6-fosfato (G6PC); gene p53; gene insulino receptor (INSR) e substrato insulino receptor 2 (IRS2).

Estudos em Humanos

Tabela 4. Características dos cinco estudos em humanos com alta ingestão de ferro selecionados para revisão.

Autor, ano	Consumo de ferro	Período do estudo/Tipo de estudo	Amostra/Idade da amostra	Resultados	Conclusão
Bowers et al., 2011	<p>Total de ferro dietético (mg/dia)</p> <p>Q1 = 7.85 ± 1.50 Q3 = 15.42 ± 1.38 Q5 = 67.85 ± 31.81</p> <p>Ferro heme (mg/dia)</p> <p>Q1 = 0.53 ± 0.18 Q3 = 1.05 ± 0.05 Q5 = 1.80 ± 0.36</p>	<p>1991 – 2001</p> <p>Estudo de coorte</p>	<p>13.475 mulheres</p> <p>22 – 44 anos</p>	<p>Carga Glicêmica</p> <p>Por total de ferro dietético Q1 82.74 ± 27.70 Q3 136.09 ± 37.26 Q5 141.43 ± 43.43</p> <p>Por ferro heme Q1 107.76 ± 41.04 Q3 126.87 ± 44.03 Q5 146.81 ± 46.61</p> <p>O risco para DM2, após ajustes para outros riscos dietéticos e não dietéticos, permaneceu significativo apenas para alta ingestão de ferro heme.</p>	<p>Houve um aumento significativo do risco para diabetes gestacional (DMG), em situações de alta ingestão de ferro heme, mostrando que há uma associação entre esse aumento de ferro heme e os distúrbios metabólicos de carboidratos e resistência à insulina.</p>
Helin et al., 2012	<p>Total de ferro dietético (mg/dia)</p> <p>G1 = 11.6 ± 2.0</p> <p>G2 = 36.0 ± 25.1</p> <p>G3 = 136.2 ± 36.5</p>	<p>2007 – 2009</p> <p>Estudo de coorte baseado em agrupamento randomizado controlado.</p>	<p>Total n = 339 gestantes</p> <p>Grupos: G1 (n = 78) = 29.3 anos ± 5.1 G2 (n = 233) = 29.8 anos ± 4.4 G3 (n = 78) = 29.6 anos ± 5.4</p>	<p>Hemoglobina (Hb) entre 8-12 semanas: G1 = 135.4 ± 9.6 g/L G2 = 134.0 ± 10.9 g/L G3 = 127.0 ± 10.0 g/L</p> <p>Frequência de DMG em grupos de consumo de ferro em quantidade total de mulheres/quantidade de incidência de DMG e (%):</p> <p>Todas as mulheres G1 = 78/13 (16,7%) G2 = 233/39 (16,7%) G3 = 78/16 (20,8%)</p> <p>Hb (8-12 semanas) >120 g/L G1 = 69/13 (18,8%) G2 = 194/30 (15,5%)</p>	<p>Houve uma maior prevalência de DMG no grupo que ingeriu uma maior quantidade de ferro, sugerindo que existe uma associação entre a ingestão excessiva de ferro e um risco maior de desenvolvimento de DMG, mostrando que há uma relação entre ingestão de ferro e distúrbios do metabolismo de carboidratos, como a resistência à insulina.</p>

				<p>G3 = 58/16 (27,6%)</p> <p>Hb (8-12 semanas) <120 g/L G1 = 3/0 G2 = 21/3 (14,3%) G3 = 12/0</p>	
<p>Shi et al., 2009</p>	<p>Média de consumo de Fe = 25,0 mg/d (90,3% oriundos de ferro não heme)</p>	<p>2002 – 2007 (5 anos de acompanhamento)</p> <p>Estudo transversal de pesquisa domiciliar</p> <p>Coleta de dados: pesagem de alimentos mais 3 dias de recordatório alimentar e entrevista com questionário pré-codificado</p>	<p>445 homens</p> <p>611 mulheres</p> <p>Adultos ≥20 anos</p> <p>Média de idade = 49,3 anos</p>	<p>Razão de probabilidade (Intervalo de Confiança de 95%) de hiperglicemia de acordo com a quantidade de ingestão de ferro:</p> <p>Ferro heme Homens Q1 = 1,0 Q2 = 2,29 Q3 = 3,28 Q4 = 6,7</p> <p>Mulheres Q1 = 1,0 Q2 = 1,14 Q3 = 1,7 Q4 = 2,42</p> <p>Ingestão total de ferro Homens Q1 = 1,0 Q2 = 1,59 Q3 = 1,48 Q4 = 4,59</p> <p>Mulheres Q1 = 1,0 Q2 = 0,72 Q3 = 1,31 Q4 = 1,25</p>	<p>Houve associação entre a alta ingestão de ferro heme e hiperglicemia em homens e mulheres.</p> <p>Houve também uma associação entre a ingestão total de ferro e hiperglicemia, mas apenas nos homens.</p>
<p>Shi et al, 2006</p>	<p>Homens 28.2 mg/dia ± 12.0</p> <p>Mulheres 23.4 mg/dia ± 9.5</p>	<p>2002</p> <p>Estudo transversal de pesquisa domiciliar</p> <p>Coleta de dados: pesagem de alimentos mais 3 dias de recordatório alimentar e entrevista com questionário</p>	<p>1.308 homens</p> <p>1541 mulheres</p> <p>Adultos ≥20 anos</p>	<p>Níveis de hemoglobina foram fortemente associados ao consumo de ferro (Spearman r = 0.259, P < 0.001).</p> <p>Razão de probabilidade de DM2 de acordo com níveis de hemoglobina: 2,5 vezes aumentada para Q4 comparado aos demais.</p> <p>Média de ferritina Sérica Homens 131,9 ± 90,1 µg/L Mulheres 71,1 ± 71,5 µg/L</p> <p>Razão de probabilidade de</p>	<p>O estudo mostrou uma associação positiva entre a alta ingestão de ferro com o risco para diabetes em mulheres, mas não houve essa associação em homens.</p>

		pré-codificado		<p>DM2 de acordo com níveis de ferritina sérica: 5,53 vezes aumentada para Q4 comparado aos demais, para mulheres. Para homens a mesma tendência foi verificada, porém não foi estatisticamente significativa.</p> <p>Razão de probabilidade de DM2 de acordo com níveis de ingestão total de ferro: 3,79 vezes aumentada para Q4 comparado aos demais.</p> <p>Prevalência de indivíduos com anemia devido à baixa ingestão de ferro dietético 6,3% do total de mulheres (n = 97) 0,7% do total de homens (n = 9)</p> <p>Prevalência de indivíduos que apresentaram altos níveis de glicose sérica em jejum (FPG > 7,0 mmol/L) 3,0% dos homens apresentaram FPG maior do que 7,0 mmol/L (n = 39) 2,6% das mulheres apresentaram FPG maior do que 7,0 mmol/L (n = 40)</p>	
Zaribaf et al, 2014	Médiade ingestão total de Fe = $14,88 \pm 8,17$ mg/d	Estudo transversal, utilizou questionários de frequência alimentar semi-quantitativo	82 mulheres, estudantes universitárias Idade entre 15 – 59 anos	<p>Médias: Ferritina sérica = 47.2 ± 41.7 µg/L Glicose sérica = 98.6 ± 13.65 mg/dL Insulina = $6,8 \pm 3,6$ mIU/mL</p> <p>Foi utilizado correlação de Pearson para determinar a significância da correlação entre a ingestão de ferro total, de ferro heme e não heme e os parâmetros glicose e insulina. Todos apontaram para uma não correlação.</p>	O estudo mostrou uma correlação positiva entre os níveis de ferritina sérica e os níveis de glicose em jejum, porém, ressaltou que não há uma associação entre a ingestão excessiva de ferro e marcadores do metabolismo de carboidratos.

Discussão

Dentre todos os artigos analisados sobre a associação entre os níveis de ferro dietético e distúrbios do metabolismo de carboidratos, observou-se que não há unanimidade de ideias acerca da hipótese apresentada de que o alto teor de ferro tem associação negativa com o metabolismo de carboidratos, induzindo à resistência à insulina e à DM2, enquanto a deficiência de ferro possui caráter inverso, com associação positiva com o metabolismo de carboidratos, melhorando a resposta insulinêmica.

Os cinco artigos que utilizaram alta ingestão de ferro dietético em grupos de ratos como fator comparativo indicaram que essa ingestão excessiva está associada a distúrbios metabólicos que alteram a homeostase de carboidratos, enquanto três destes indicaram maior resistência à insulina (RI), confirmando parcialmente a hipótese inicial. Verificou-se que diversos marcadores do metabolismo de carboidratos (enzima quinase ativada por AMP (AMPK), proteína quinase B (Akt), corticosterona, fosfoenolpiruvato carboxykinase (PEPCK), epinefrina, proteína IRS2, glucoquinase (GCK), glicose-6-fostatase (G6Pase) e proteínas 1c ligadora do elemento regulatório de esterol (SREBP-1c)) e que apresentaram alterações significantes, foram utilizados pelos autores dos estudos incluídos para revisão, porém estes não se repetem de forma homogênea entre os diversos estudos, indicando uma falta de consenso quanto aos parâmetros que devem ser utilizados para se avaliar a influência da ingestão dietética de ferro no metabolismo de carboidratos.

A diferença da quantidade de ingestão de ferro utilizada em grupos controle (C) e em grupos com alta ingestão de ferro (DE) foi bastante heterogênea. Por exemplo, o estudo com menor diferença de concentração de ferro entre dieta controle e alta em ferro utilizou uma dieta com 80 mg de Fe/kg de ração do grupo C e 320 mg Fe/kg de ração para o grupo DE, enquanto o estudo com maior diferença utilizou uma dieta com 500 mg de Fe/kg de ração para o grupo C e 20 g de Fe/kg de ração para o grupo DE. O estudo com menor diferença de ingestão, citado anteriormente, apontou que não há associação significativa entre alta ingestão de ferro e resistência à insulina (RI), enquanto que o outro estudo citado, que utilizou maior diferença de ingestão entre os grupos, apontou significância para essa associação. Outra observação importante a se fazer é que o tempo de tratamento não se repetiu em nenhum dos estudos, sendo o tratamento de menor intervalo correspondendo a 21 dias e o de maior intervalo correspondendo

a 2 meses. Ambos fatores, diferenças de ingestão de Fe dietético e do tempo utilizado para tratamento, podem ter contribuído para a divergência encontrada a respeito da associação da alta ingestão de ferro e a RI.

Dois dos parâmetros utilizados para avaliar a influência da dieta com alta ingestão de ferro no metabolismo de carboidratos e que mais se repetiram nos estudos, foram as expressões gênicas das enzimas fosfoenolpiruvato carboxykinase (PEPCK) e glicose-6-fosfatase (G6Pase). Dos cinco estudos, três (60%) avaliaram os níveis de PEPCK e G6Pase e um (20%) apenas para PEPCK. Nos estudos de Choi et al. (2013) e Simcox et al. (2015), houve associação da alta ingestão de ferro com o aumento dessas duas enzimas, enquanto que no estudo de Dongiovanni et al. (2013) houve redução da expressão dessas enzimas com a alta ingestão de ferro. Em contrapartida, Huang et al. (2013) indicaram que não houve alteração significativa quanto à alta ingestão de ferro e níveis de expressão apenas para PEPCK.

Apesar da repetição coincidente do uso dessas duas enzimas como parâmetro nesses estudos, com exceção do estudo de Huang et al. (2013), ambas possuem características distintas. A PEPCK está presente principalmente no fígado, nos tecidos adiposos e no córtex renal, mas também atua em outros tecidos como o cólon, a musculatura esquelética e o cérebro, estando envolvida no processo de gliconeogênese. O aumento da expressão de PEPCK está associado à elevação da glicose sérica (HANSON, 2009). Entretanto, o aumento agudo dos níveis séricos de glicose, como o que acontece após a ingestão dietética de carboidratos, eleva os níveis de insulina sérica e que, por sua vez, inibe a expressão de PEPCK (Quinn et al., 2005; Shao et al., 2005; Sun et al., 2002). Por outro lado, quando os níveis de glicose se mantêm permanentemente elevados ocorre um aumento da produção de glicose no fígado (Shao et al., 2005; Sun et al., 2002). Tal fato pode explicar a influência da alta ingestão de ferro na homeostase dos carboidratos, uma vez que essa condição dietética aumenta a expressão de PEPCK de maneira direta ou indireta.

O glicogênio é uma importante forma de armazenamento energético dos organismos animais, sendo que, em humanos, possui maior número absoluto na musculatura esquelética e maior concentração no fígado, chegando a até 6% do total (LIMA-SILVA et al., 2007). A quebra da cadeia de glicogênio resulta na liberação de glicose 1-fosfato, que por sua vez sofre isomerização, formando glicose 6-fosfato (G6P) por ação da fosfoglicomutase. Em sequência, a

enzima glicose-6-fosfatase (G6Pase) catalisa a hidrólise da G6P, resultando na liberação de glicose, que então é liberada do tecido. Desta forma, o aumento da expressão e atividade de G6Pase indica maior taxa de quebra de glicogênio e, conseqüentemente, maior disponibilidade de glicose para outros tecidos. Logo a G6Pase associa-se com distúrbios no metabolismo de carboidratos, uma vez que a maior disponibilidade de glicose induz uma maior secreção de insulina que, por sua vez, inibe a atuação do glucagon e compromete o processo de deposição de glicose nos tecidos, comprometendo a reserva energética de carboidratos do organismo e induzindo à uma RI (BISCHOF et al., 2002). O acúmulo de G6Pase no meio intracelular também está associado a maiores taxas de lipogênese, uma vez que essa se associa à elevação da taxa de reações glicolíticas com produção de acetil-COA e glicerol (MORI, 2008), fato que acaba por condizer com a análise dos artigos feita no último parágrafo.

A proteína quinase B (Akt) induz o transporte de glicose pelo transportador de glicose 4 (GLUT4) nos tecidos adiposos e musculares, portanto, o aumento da expressão de Akt está relacionado a maior eficiência de captação de glicose nas células (ACTON, 2013). Os níveis da proteína Akt foram utilizados como parâmetro para se avaliar a presença de RI nos ratos de dois dos estudos revisados. No estudo de Dongiovanni et al., 2013, a alta ingestão de ferro foi associada à diminuição da expressão de Akt, onde os autores apontam o aumento da relação pAkt/Akt como uma das causas do aumento de 40% da glicose sérica de jejum no grupo que recebeu a suplementação de ferro e conseqüente resistência à insulina. No outro estudo, Huang et al., 2013 observaram que a alta ingestão de ferro teve associação semelhante com a Akt, a qual teve sua expressão diminuída, enquanto os autores encontraram associação dessa dieta com a RI. Ambos os estudos relacionaram significativamente a alta ingestão de ferro com à RI e condizem com informações encontradas na literatura, já que a diminuição da expressão de Akt influencia diretamente a captação de glicose nas células.

Outros três parâmetros foram citados apenas uma vez nos estudos presentes nessa revisão, sendo eles as proteínas 1c ligantes do elemento regulatório de esterol (SREBP-1c), a corticosterona e a epinefrina, tendo em comum a característica de que a ingestão excessiva de ferro foi associada ao aumento da expressão e secreção desses marcadores, além de terem sido apontados como influenciadores da homeostase do metabolismo de carboidratos. A proteína SREBP-1c constitui um fator de transcrição que atua em processos lipogênicos, aumentando a

síntese de gordura e diminuindo sua oxidação, e na regulação do metabolismo de carboidratos, além de poder atuar como agonista da insulina ao induzir a transcrição de genes conhecidos por ser alvo da mesma. A proteína SREBP pode ser encontrada em três formas (SREBP-1a, -1c e -2), diferenciando-se principalmente pela estrutura molecular e pelo tecido de atuação – enquanto o primeiro é mais encontrado no fígado, tecido adiposo branco, glândula adrenal e cérebro, o segundo é mais encontrado em tecidos musculares e o terceiro em células de linhagem e com alta capacidade de multiplicação (FERRÉ, 2007; SHIMANO, 2001).

A SREBP-1c é componente essencial para a expressão de alguns genes, como a glicoquinase (GCK), além de atuar como mediador da insulina, influenciando assim o metabolismo de glicose (FERRÉ, 2007). Quanto à lipogênese, enquanto a taxa desse processo em roedores é alta tanto no fígado quanto nos tecidos adiposos, nos humanos predomina-se a lipogênese hepática, podendo ser induzido por práticas dietéticas. Por exemplo, uma ingestão de carboidratos em um curto espaço de tempo normalmente é capaz de induzir o organismo a realizar maiores taxas de lipogênese, sendo que o papel da SREBP-1c nesse processo consiste em induzir a expressão de uma família de genes relacionados a esse fenômeno (FERRÉ, 2007; SHIMANO, 2001). Portanto, um aumento da expressão da SREBP-1c está associado a um aumento dos níveis de glicose sérica e de RI, fato que foi observado no estudo que utilizou a SREBP-1c como parâmetro metabólico (DONGIOVANNI et al., 2013).

Citadas no estudo de Feng et al. (2012) a corticosterona e a epinefrina são hormônios que podem influenciar o metabolismo de carboidratos. A corticosterona é um hormônio que estimula a gliconeogênese, fornecendo glicose ao sangue através da transformação de substratos armazenados e não glicídicos. Níveis elevados de corticosterona por tempos prolongados são associados por elevar as taxas de metabolismo lipídico e a disponibilidade de carboidratos (MILES, 2007). Já a epinefrina, mais comumente conhecida por adrenalina, é uma catecolamina, excretada por neurônios modificados da medula central da glândula adrenal. Situações de estresse, baixa glicemia sérica e a prática de exercício físico são momentos propícios para a ativação da adrenalina, que tem ignição pelo hipotálamo. Mais do que a interferência no sistema cardiovascular, a adrenalina também tem um papel metabólico, estimulando a quebra de glicogênio e triglicerídeos nos músculos, a fim de se acelerar a produção de energia. No fígado tem o papel de promover a liberação de glicose, proveniente de glicogênio, na corrente

sanguínea. Dessa forma, níveis mais elevados de epinefrina estão associados a maiores níveis de glicose sérica (HARDIE, 2012). Apesar dos níveis de ambos esses hormônios estarem elevados nos ratos do estudo de Feng et al. (2012), não foi observada associação de RI nesse grupo.

Outros três marcadores metabólicos de carboidratos também foram citados nos estudos de Choi et al. (2013) e Huang et al. (2013), que utilizaram uma alta ingestão de ferro. Sendo eles, a enzima glucoquinase (GCK), a proteína substrato do receptor de insulina 2 (IRS2) e a enzima quinase ativada por AMP (AMK). Os três caracterizam-se também por terem sua expressão diminuída quando os ratos dos estudos foram submetidos a uma dieta de alta ingestão de ferro.

A GCK catalisa a etapa limitadora de velocidade no metabolismo de glicose, logo após a entrada desse carboidrato nas células β através da ação de transportadores (GLUT 1, em humanos, e GLUT 2, em roedores), utilizando-se de ATP ocorre a fosforilação de glicose em glicose-6-fosfato, causando uma alteração nas razões ADP/ATP e do NADPH, o que acaba por induzir a liberação de insulina pelas células β pancreáticas. Sendo assim, a GCK atua como um importante modulador da homeostase de glicose sérica, onde a diminuição da atividade dessa enzima, que pode estar sendo ocasionado pela alta ingestão de ferro, de acordo com o que o estudo de Choi et al. (2013) sugere, pode levar à hiperglicemia e diabetes, enquanto o excesso de sua atuação associa-se com episódios de hiperinsulinemia e hipoglicemia (BRUNTON, 2012; WHITTINGTON, 2015). Esse fato condiz com o que foi observado no estudo de Choi et al. (2013), uma vez que os níveis de GCK estão elevados e há associação com RI e aumento dos níveis séricos de glicose.

Em relação à proteína AMPK, trata-se de uma enzima que age como um “interruptor”, modificando as vias energéticas utilizadas por uma célula de acordo com a variação da proporção ATP:AMP, induzido por estresse ou por estimulação muscular (STEINBERG E KEMP, 2009; KOLA, 2008). A AMPK também possui a capacidade de aumentar a translocação de GLUT4, onde maiores níveis de AMPK estão relacionados à maior captação de glicose pelas células, enquanto uma deficiência ou perda dessa enzima acaba por comprometer essa captação, principalmente por células musculares (STEINBERG E KEMP, 2009; KOLA, 2008). A dieta de alta ingestão de ferro pode estar contribuindo para um comprometimento do transporte de glicose, uma vez que essa característica dietética se associou à diminuição dos níveis de AMPK.

Esse fenômeno pode associar-se também com o aumento da RI verificada no estudo de Huang et al. (2013).

A proteína IRS2 é um dos dez substratos formados após a fosforilação induzida pelo receptor de insulina, ao se ligar à própria insulina. A proteína IRS2 possui função de manter a normalidade da ação da insulina nos tecidos periféricos, assim como contribuir para que a massa de células β pancreáticas não se reduza (CARVALHEIRA, 2002). Portanto, a diminuição desse componente pode estar indiretamente associada ao fato de que os ratos do estudo de Choi et al. (2013) submetidos a uma ingestão excessiva de ferro apresentaram aumento da RI.

Dos quatro artigos selecionados em que houve baixa ingestão de ferro, todos indicaram que a baixa ingestão de ferro está associada a distúrbios metabólicos que alteram a homeostase de carboidratos. Dois destes estudos relatam aumento da resistência à insulina, discordando da hipótese inicial de que a ingestão reduzida de ferro melhoraria a resposta insulinêmica. Da mesma forma que nos estudos em que a alta ingestão de ferro foi empregada, pôde-se observar que diversos marcadores do metabolismo de carboidratos foram utilizados pelos autores dos estudos escolhidos para esta revisão, entretanto os resultados não necessariamente se repetem entre os estudos, indicando uma falta de consenso quanto aos parâmetros que devem ser utilizados para se avaliar a influência da ingestão dietética de ferro no metabolismo de carboidratos.

No estudo de Davis et al. (2012), foram utilizados dois tipos de dieta com a mesma quantidade de ferro, a AIN 76 que é composta majoritariamente de sacarose que é um dissacarídeo (carboidrato simples), enquanto que a AIN 93 utiliza como fonte de carboidrato o amido e o maltodextrina, que são polissacarídeos, ou seja, carboidratos complexos. Ambas associaram a baixa ingestão de ferro com o aumento das expressões de GCK e piruvato desidrogenase quinase isoforma 4 (PDK4), enquanto o gene SREBP1c, para via lipogênica, apresentou-se elevado apenas no grupo com dieta AIN 76, que por sua vez, porém, não há evidências significativas de que esse fator tenha contribuído para tal fenômeno. Segundo o autor, alterações na expressão de genes que atuam nas vias metabólicas já foram previamente sugeridas em outro artigo de Davis et al. (2012) como um indicativo para uma resposta hepática à insulina deficiente, em que a baixa ingestão de ferro acaba por induzir a uma forma de resistência à insulina mista (por alterações em receptores e por apoptose de células β pancreáticas).

Concomitantemente, houve aumento significativo das concentrações de glicose e insulina séricas, evidenciando esse possível quadro de resistência à insulina relacionada à baixa ingestão de ferro.

A enzima PDK4 é uma das seis enzimas reguladoras covalentes (PDK1-4 e PDP1-2) da piruvato-desidrogenase (PDH), e atua inibindo o complexo piruvato-desidrogenase. A PDH, por sua vez, é a primeira das três enzimas que faz parte do complexo piruvato-desidrogenase, que atua convertendo piruvato em acetil-CoA. A PDK4, que possui maior expressão nos tecidos cardíacos e musculares esquelético, controla o metabolismo de carboidratos ao realizar fosforilação da subunidade E1 alpha do complexo piruvato-desidrogenase mitocondrial (ATTIA, 2009; ZHAO, 2008). A expressão da PDK4 pode ser aumentada em resposta a longos períodos de jejum, dietas com alto teor lipídico ou quando em baixos níveis de glicogênio (ZHAO, 2008) e é estimulada pelo hormônio da tireoide (T3), glicocorticoides e ácidos graxos de cadeia longa (ATTIA, 2009). Sendo assim, o fenômeno significativo de RI aferido por esse estudo pode ter relação com o aumento da expressão de PDK4.

Diferente dos estudos que utilizaram altas ingestões de ferro como tratamento em que houve maior frequência de avaliação dos marcadores PEPCK e G6Pase, tais marcadores apareceram em apenas um estudo que utilizou o baixo teor de ferro (Kamei et al., 2010). Nesse estudo, essa característica dietética foi significativamente associada com o aumento dos níveis hepáticos da expressão dos genes da PEPCK e G6Pase e relação significativa com à RI, concordando com as informações sobre esses genes disponíveis na literatura e apresentados anteriormente.

Mehdad et al. (2014) em seu estudo, dividiu a amostra em três grupos, sendo que o primeiro seguiu uma dieta com restrição de ferro, o segundo com suplementação de ferro, e o terceiro que foi o grupo controle, consumindo uma quantidade considerado o requisito mínimo para o crescimento normal e a hematopoiese. Os autores observaram que não houve significância quanto às mudanças de glicose sérica em jejum entre os grupos estudados. Entretanto, os autores sugeriram que o grupo tratado com dieta deficiente em ferro (grupo ID) apresentou melhor capacidade de captação de glicose pelas células musculares por apresentar um aumento significativo da expressão dos genes Glut4, Insr e p53, respectivamente. Apesar dos resultados apontarem para uma melhora da ação dos receptores de insulina e da captação de glicose por

células do tecido muscular em ratos tratados com uma dieta de baixa oferta de ferro, os autores destacam que seguir uma dieta com baixo teor de ferro poderia significar um risco aumentado para os seres humanos, uma vez que a restrição dietética de ferro pode tanto prevenir quanto promover danos oxidativos em tecidos específicos, como as células β pancreáticas, já que a resposta das células à privação de ferro é complexa e envolve várias moléculas e vias de sinalização. Sendo mais seguro, portanto, conduzir o consumo dietético de ferro considerado ideal.

O principal mecanismo celular para a eliminação de uma carga de glicose exógena é o transporte de glucose estimulada por insulina no músculo esquelético. O transportador de glucose GLUT4 é o principal mediador da remoção da glicose da circulação e um regulador chave da homeostase da glicose de todo o organismo (HUANG & CZECH, 2007). O GLUT4 é expresso principalmente nas células musculares e de gordura, e é encontrado em uma rede de complexos vesiculares intracelular. Na ausência de estimulação, o GLUT4 é quase que completamente excluído da membrana plasmática. Quando ocorre um aumento de insulina, ou durante a prática de exercícios no caso de células musculares, o GLUT4 se desloca do espaço intracelular para a membrana plasmática, e então vai atuar na regulação da glicose, buscando a homeostase (BRYANT, GOVERS & JAMES, 2002). Quando ocorre uma deficiência de GLUT4 no tecido adiposo ou músculo esquelético, esse mecanismo de regulação da glicose é afetado, levando uma maior resistência à insulina, enquanto o contrário pode causar efeito inverso, melhorando a resposta insulinêmica (HUANG & CZECH, 2007). Os resultados apresentados por Mehdad et al. (2014) reforçam e concordam com essas informações.

Já o gene *Insr* codifica a proteína chamada de receptor da insulina, que se encontra em muitos tipos de células. Esses receptores de insulina são incorporados na membrana externa em torno da célula, onde se ligam à insulina presente na corrente sanguínea. O receptor da insulina é inicialmente produzido como uma única proteína de comprimento que deve ser processado e clivado em quatro partes: duas subunidades alfa e duas subunidades beta. Estas subunidades trabalham juntas como um receptor funcional. As subunidades alfa são deslocadas para a parte externa da superfície da célula, enquanto que as subunidades beta permanecem no interior da célula. As subunidades alfa se ligam com a insulina, o que faz com que as subunidades beta desencadeiem vias de sinalização da insulina que regula a absorção de glicose e permite a síntese

e o armazenamento de carboidratos, lipídeos e proteínas. Portanto, mutações nesse gene, ou deficiências nos receptores de insulina causam as síndromes de resistência à insulina (ARDON et al., 2014). Já o fenômeno inverso, ou seja, o aumento da expressão de Insr corrobora o resultado obtido por Mehdad et al. (2014), induzindo a uma melhor resposta e ação da insulina.

Em seu estudo, Wayhs (2011) pôde concluir que os níveis de mRNA SGLT1 aumentaram em segmentos distais e intermediários do intestino. A SGLT1 é uma proteína transportadora, presente na borda em escova das células epiteliais intestinais, responsável pelo transporte de glicose acoplada ao íon sódio, que acontece contra o gradiente de concentração da glicose, mas a favor do gradiente de concentração do sódio (MACHADO, 1998). Entretanto, esse estudo aponta um resultado contraditório, uma vez que a expressão dos transportadores de glicose aumentou no grupo tratado com dieta deficiente em ferro (grupo ID) enquanto a absorção de glicose do mesmo grupo diminuiu, podendo ser explicada, segundo o autor, pela existência de um regulador pós-transcricional que é alterado na presença de deficiência de ferro. Além do mais, Wayhs também sugere que a alteração no transporte intestinal de glicose também pode ser explicada por uma deficiência no funcionamento da bomba de sódio-potássio localizada na membrana basolateral do enterócito, e que, sendo assim, a avaliação da bomba de sódio-potássio pode ajudar esclarecer o mecanismo responsável pela diminuição do transporte epitelial de glicose observada em ratos com falta de ferro. Ainda assim, o estudo aponta para uma interferência significativa da deficiência de ferro dietético em componentes que atuam no metabolismo de carboidratos.

Já em relação aos estudos em humanos, dos cinco analisados, quatro (80%) deles indicam que há uma associação significativa entre alta ingestão de ferro e a alteração no metabolismo de carboidratos, ratificando a primeira hipótese. Sendo que um deles contraria a hipótese, relatando, portanto, que não existe essa associação. Ademais, os estudos não trouxeram parâmetros específicos que pudessem demonstrar precisamente as alterações no metabolismo de carboidratos, mas relacionaram, em sua maioria, a ingestão excessiva de ferro ao desenvolvimento de diabetes mellitus e aumento da resistência à insulina.

Bowers et al., (2011) em seu estudo realizado com gestantes, sugere que a associação positiva observada de ingestão de ferro dietético com o risco de diabetes melitus gestacional (DMG) ocorre devido ao excesso de ferro no organismo que pode provocar um estresse

oxidativo nas células β pancreáticas, a disfunção dessas células, e conseqüentemente, alterações no metabolismo da glicose, corroborando a hipótese inicial de que alta ingestão de ferro tem associação com o metabolismo de carboidratos, induzindo a resistência à insulina e a DM2. Além do mais, essa associação, entre ferro e DMG, ocorreu apenas com a ingestão excessiva de ferro heme. Portanto, o risco aumentado para DMG associado à alta ingestão de ferro heme denota uma associação dessa característica dietética para distúrbios no metabolismo de carboidratos e resistência à insulina, porém não isenta a alta ingestão total de ferro do mesmo fenômeno, uma vez que os números absolutos indicam uma visual diferença da carga glicêmica. Contudo, o autor não mostrou nenhum parâmetro específico de componentes atuantes no metabolismo de carboidratos.

Helin et al., (2012) também realizaram o estudo com gestantes, dividindo-as em três grupos diferentes com baixa, média e alta ingestão de ferro, respectivamente. Observou-se que houve uma prevalência maior de DMG no grupo que ingeriu uma maior quantidade de ferro. Logo, assim como Bowers et al. (2011), os resultados mostraram que a alta ingestão de ferro associa-se a um maior risco de desenvolvimento de DMG e, conseqüentemente, maiores riscos de resistência à insulina e distúrbios metabólicos de carboidratos. Apesar disso, os autores não trazem parâmetros que possam determinar se o desenvolvimento da diabetes se dá por resistência à insulina ou apoptose de células β pancreáticas.

Os estudos publicados por Shi et al. (2006 e (2009) foram realizados com adultos saudáveis, que foram agrupados em 4 quartis, da menor para maior ingestão de ferro, respectivamente. Contudo, os dois apresentaram resultados distintos, enquanto que Shi et al. (2006) indicaram uma associação da ingestão excessiva de ferro com a diabetes apenas em mulheres; Shi et al. (2009) sugeriram que a ingestão total de ferro foi positivamente associada ao fenômeno hiperglicêmico apenas em homens. Os autores dos dois estudos também sugerem que essa associação é independente de fatores externos como o IMC, a obesidade central, hipertensão, história familiar de diabetes, e fatores de estilo de vida. Além disso, a análise dos resultados do estudo de Shi et al. (2009) mostrou que a ingestão de ferro heme foi positivamente associado ao maior risco de hiperglicemia, assim como mostrou o estudo de Bowers et al (2011), enquanto que a ingestão de ferro não-heme não teve associação com o risco de hiperglicemia.

Zaribaf et al. (2014) realizaram um estudo com mulheres saudáveis em idade fértil. A análise dos resultados indicou uma correlação positiva significativa entre o nível de ferritina sérica e os níveis de glicose sanguínea de jejum. Porém, não houve uma correlação significativa entre o nível de ferritina sérica e a concentração de insulina. Logo, o estudo mostrou uma não associação entre a resistência à insulina e evidências para distúrbios do metabolismo de carboidratos ocasionados por ingestão excessiva de ferro. Discordando de todos os outros estudos realizados em humanos que foram analisados (BOWERS et al., 2011; HELIN et al., 2012; SHI et al., 2006; SHI et al., 2009), e contrariando a hipótese de que a alta ingestão de ferro está associada à distúrbios do metabolismo do carboidrato, e conseqüentemente a resistência à insulina.

Conclusão

Após a análise dos artigos selecionados para a revisão apresentada, observa-se que a maioria dos autores concorda com a hipótese de que uma ingestão dietética excessiva de ferro possui uma interferência de maneira significativa quanto à indução de distúrbios do metabolismo de carboidratos, como a resistência à insulina, embora ainda não haja um consenso. Já quanto à baixa ingestão dietética de ferro, uma parte concorda que não há evidências de um efeito protetor de origem dessa característica alimentar, enquanto que a outra sugere que há uma melhor resposta insulinêmica relacionada à baixa ingestão de ferro. Logo, conclui-se que são necessários mais estudos experimentais e uma melhor seleção de parâmetros relacionados à associação de ferro dietético e metabolismo de carboidratos, a fim de se buscar uma padronização com finalidades comparativas, principalmente em pesquisas com seres humanos, para uma melhor compreensão do fenômeno descrito.

Referências

ABBASPOUR, N.; HURRELL, R; KELISHADI, R. Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*. 19, 2, 164-174, Feb. 2014. ISSN: 17351995.

ACTON, Q.A. Peptide Hormones—Advances in Research and Application: 2013 Edition. ScholarlyEditions, chapter 6, pag. 325, 2013.

ANDANY, M.M.A. et al. Glycogen metabolism in humans, BBA Clinical 5 (2016) 85–100, 2016.

ARDON, O. et al. Sequencing analysis of insulin receptor defects and detection of two novel mutations in INSR gene. Elsevier Journals: Molecular Genetics and Metabolism Reports 1, p. 71–84, 2014.

ATTIA, R.R. et al. Regulation of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 (PDK4) by Thyroid Hormone - role of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator (pgc-1)*. The journal of biological chemistry vol. 285, no. 4, pp. 2375–2385, january 22, 2010.

BAO, W. et al. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine. 10, 1, 119-131, Jan. 2012. ISSN: 17417015.

BASULI, D; et al. Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes. Frontiers in Pharmacology. 5, 1-10, May 2014. ISSN: 16639812.

BISCHOF, M.G. et al. Hepatic glycogen metabolism in type 1 diabetes after long-term near normoglycemia. Diabetes, vol. 51, 2002.

BORTOLINI, G.A.; VITOLO, M.R. Relação entre deficiência de ferro e anemia em crianças de até 4 anos de idade. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre , v. 86, n. 6, p. 488-492, Dec. 2010.

BOWERS, K.; et al. A Prospective Study of Prepregnancy Dietary Iron Intake and Risk for Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 34, 7, 1557-1563, July 2011. ISSN: 01495992.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual operacional do Programa Nacional de Suplementação de Ferro / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília : Ministério da Saúde, 2005. ISBN 85-334-1017-4

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 12.ed. AMGH Editora LTDA, páginas 1240-1241 , 2012.

BRYANT, N.J.; GOVERS, R.; JAMES, D.E. Regulated Transport of the Glucose Transporter GLUT4. Nature Reviews: Molecular Cell Biology, Vol 3, p. 267-277, April 2002.

CARVALHEIRA, J.B.C; ZECHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. Vias de Sinalização da Insulina. Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 n° 4, 2002.

CHOI, J.S. et al. Effects of excess dietary iron and fat on glucose and lipid metabolism. Journal of Nutritional Biochemistry 24 (2013) 1634–1644, jan 2013.

DAVIS, M.R.; et al. Comparisons of the iron deficient metabolic response in rats fed either an AIN-76 or AIN-93 based diet. Nutrition & Metabolism. 9, 1, 95-104, Jan. 2012. ISSN: 17437075.

DAVIS, M.R. et al. Enhanced Expression of Lipogenic Genes May Contribute to Hyperglycemia and Alterations in Plasma Lipids in Response to Dietary Iron Deficiency. Genes & Nutrition 7.3 pp 415–425, July 2012 ISSN: 18653499.

DINNEEN, S.; GERICH, J. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 327, 10, 707, Sept. 3, 1992. ISSN: 00284793.

DONGIOVANNI, P. et al. Dietary Iron Overload Induces Visceral Adipose Tissue Insulin Resistance. The American Journal of Pathology , Volume 182 , Issue 6, Feb. 2013. ISSN: 22542263.

EREJUWA, O.O. Oxidative stress in diabetes mellitus: is there a role for hypoglycemic drugs and/or antioxidants. Oxidative Stress and Diseases. Apr. 2012. pp217-46.

FENG, Y. et al. Dietary iron supplements may affect stress adaptation and aggravate stress hyperglycemia in a rat model of psychological stress. Nutrition. 28, 6, 691-697, June 2012. ISSN: 08999007.

FERRÉ, P.; FOUFELLE, F. SREBP-1c Transcription Factor and Lipid Homeostasis: Clinical Perspective. *Horm Res* 2007;68:72–82, 2007.

FINCH, C. Regulators of iron balance in humans. *Blood*, 84:1697–702, 1994.

GABRIELSEN, J.S.; et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *Journal of Clinical Investigation*. 122, 10, 1-12, Oct. 2012. ISSN: 00219738.

GROTTO, H.Z.W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo , v. 30, n. 5, p. 390-397, Oct. 2008.

HANSEN, J.B.; MOEN, I.W.; MANDRUP-POULSEN, T. Iron: the hard player in diabetes pathophysiology. *Acta Physiologica*. 210, 4, 717-732, Apr. 2014. ISSN: 17481708.

HANSON, RW. A Perspective on the Biology of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 55 Years After Its Discovery. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology - Journal of biological chemistry*, 284, 27021-27023, 2009.

HARDIE, D.G. Organismal Carbohydrate and Lipid Homeostasis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*;4:a006031, 2012.

HELIN, A. et al. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open* 2.5, Sep. 2012.: e001730.

HUANG, J. et al. Iron regulates glucose homeostasis in liver and muscle via AMP-activated protein kinase in mice. *The FASEB Journal*, Vol. 27, 2013.

HUANG, S. CZECH, M. P. The GLUT4 Glucose Transporter. Elsevier: *Cell Metabolism* 5, April, p. 237-252, 2007.

ISER, B.M. et al. Prevalence, Correlates, and Description of Self-Reported Diabetes in Brazilian Capitals – Results from a Telephone Survey. *PLoS ONE*. 9, 9, 1-8, Sept. 2014. ISSN: 19326203.

JOHNSTON, J.D. Physiological links between circadian rhythms, metabolism and nutrition. *Experimental Physiology*. 99, 9, 1133-1137, Sept. 2014. ISSN: 09580670.

KAMEI A. et al. Dietary iron-deficient anemia induces a variety of metabolic changes and even apoptosis in rat liver: A DNA microarray study. *Physiol Genomics*, 42:149–56, July 2010. ISSN: 15312267.

KISHWAR, F. et al. IRON DEFICIENCY ANEMIA. *Professional Medical Journal*. 22, 9, 1122-1125, Dec. 15, 2015. ISSN: 10248919.

KOLA, B.; GROSSMAN, A.B.; KORBONITS, M. The role of AMP-Activated Protein Kinase in obesity. *Front Horm Res. Basel, Karger*, vol 36, pp 198–211, 2008.

KRAUSE, M.V.; MAHAN, L.K. Cuidado nutricional em anemias. In: Krause MV, Mahan LK. *Alimentos nutrição e dietoterapia*. 7.ed .São Paulo: Roca, p.581-8, 1991.

LIMA-SILVA, A.E. et al. Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. *Rev. Nutr., Campinas*, 20(4):417-429, jul./ago., 2007. ISSN 1678-9865.

LÖNNERDAL, B.; DEWEY, K.G. Epidemiologia da deficiência de ferro no lactente e na criança. *An Nestlé*, 52:11-7, 1996.

MACHADO, U.F. Transportadores de Glicose. *Arq Bras Edocrinol Metab*, vol 42, n 6, 1998.

MEHDAD, A. et al. Iron deprivation may enhance insulin receptor and glut4 transcription in skeletal muscle of adult rats. *J Nutr Health Aging*, Volume 19, Number 8, 2015.

MILES, D.B.; CALSBEEK, R.; SINERVO, B. Corticosterone, locomotor performance, and metabolism in side-blotched lizards (*Uta stansburiana*). *Hormones and Behavior* 51, 548–554, 2007.

MORI, M. Identificação de mutações do gene G6PC de amostras de sangue colhidas em papel filtro de pacientes com glicogenose tipo Ia (Doença de von Gierke). *Biblioteca Central da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, BC-FCMSCSP/14-08*, 2008.

MOULTON, A.D. et al. Law, Public Health, and the Diabetes Epidemic. *American Journal of Preventive Medicine*. 45, 4, 486-493, Oct. 2013. ISSN: 07493797.

RAJPATHAK, S.N. et al. Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 11, 5, 472-479, May 2009. ISSN: 14628902.

OLIVEIRA, A.P.D.N. et al. Prevalência de anemia e sua associação com aspectos sociodemográficos e antropométricos em crianças de Vitória, Espírito Santo, Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro , v. 18, n. 11, p. 3273-3280, Nov. 2013 .

OLIVEIRA, G.F. et al. Prevalence of diabetes mellitus and risk factors in residents of "taúbas" neighborhood in ipatinga municipality, state of minas gerais, brazil, in 2014. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*. 9, 2, 5-9, Dec. 2, 2014. ISSN: 23174404.

OZDER, A. Lipid profile abnormalities seen in T2DM patients in primary healthcare in Turkey: a cross-sectional study. *Lipids in Health & Disease*. 13, 1, 31-42, Dec. 15, 2014. ISSN: 1476511X.

QUINN, P.G.; YEAGLEY, D. Insulin regulation of pepck gene expression: a model for rapid and reversible modulation. *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, Volume 5, Number 4, pp. 423-437(15). 2005.

SWANSON, C. A. Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload. *Alcohol*, Volume 30, Issue 2, p. 99 – 102, 2003.

SCHMIDT, M.I. et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 6, 1, 1-20, Dec. 2014. ISSN: 17585996.

SCHNEIDER, B.C.; DURO, S.M.S.; ASSUNÇÃO, M.C.F. Consumo de carnes por adultos do sul do Brasil: um estudo de base populacional. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 8, p. 3583-3592, Aug. 2014. ISSN: 1413-8123

SHAO, J. et al. Chronic hyperglycemia enhances pepck gene expression and hepatocellular glucose production via elevated liver activating protein/liver inhibitory protein ratio. *Diabetes*, vol. 54(4):976-84. 2005.

SHI, Z. et al. Association Between Serum Ferritin, Hemoglobin, Iron Intake, and Diabetes in Adults in Jiangsu, China. *Diabetes Care*. 29, 8, 1878-1883, 2006. ISSN: 01495992.

SHI, Z. et al. Iron intake and body iron stores, anaemia and risk of hyperglycaemia among Chinese adults: the prospective Jiangsu Nutrition Study (JIN). *Public Health Nutrition*. 13, 9, 1319-1327, 2010. ISSN: 13689800.

SHIMANO, H. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Progress in Lipid Research*, 40, p. 439–452, 2001.

SIMCOX, J.A. et al. Dietary Iron Controls Circadian Hepatic Glucose Metabolism Through Heme Synthesis. *Diabetes*. 64, 4, 1108-1119, Apr. 2015. ISSN: 00121797.

SOUZA, G.S. et al . Previsões para o mercado de carnes. *Rev. Econ. Sociol. Rural*, Brasília, v. 49, n. 2, p. 473-492, 2011. ISSN: 0103-2003.

STEINBERG, G.R.; KEMP, B.E. AMPK in health and disease. *Physiol Rev* 89: 1025–1078, 2009.

SUGIRI et al. Carbohydrate diet links to higher risk of significant coronary artery disease in young Indonesian patients: Cardiometabolic Investigation study. *Biomedical Research*, volume 23, Issue 2, 2012. ISSN: 0970938X.

SUN, Y. et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase overexpression selectively attenuates insulin signaling and hepatic insulin sensitivity in transgenic mice. *JBC Papers in Press*, vol. 277, No. 26, 2002.

ÜNAL, D. et al. Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system. : İnsülin hormonu: Vücuttaki mekanizması ve etkileri ve merkezi sinir sistemi ile ilişkisi. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi*. 39, 2, 310-315, 2012. ISSN: 13002945.

UMBELINO, D.C.; ROSSI, E.A. Deficiência de ferro: conseqüências biológicas e propostas de prevenção. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 27, n.2, p.103-112, 2006 ISSN 1808-4532

WAYHS, M.L. et al. Transepithelial transport of glucose and mRNA of glucose transporters in the small intestine of rats with iron-deficiency anemia. *Nutrition*. 27, 1, 111-115, Jan. 2011. ISSN: 08999007.

WHITINTON, A.C. et al. Dual allosteric activation mechanisms in monomeric human glucokinase, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(37): 11553–11558, 2015.

WLAZLO, N. et al. Iron metabolism is prospectively associated with insulin resistance and glucose intolerance over a 7-year follow-up period: the CODAM study. *Acta Diabetologica*. 52, 2, 337-348, abr. 2015. ISSN: 09405429.

YAMAGISHI, H.; KOMABAYASHIA, T. Alteration of glucose metabolism and increased fructosamine in iron-deficiency anemic rats. *Nutrition Research*. 23, 11, 1547, nov. 2003. ISSN: 02715317.

ZARIBAF, F.; et. al. Association between dietary iron, iron stores, and serum lipid profile in reproductive age women. *Journal of Education and Health Promotion.*, 3:15, fev. 2014. doi:10.4103/2277-9531.127586.

ZHAO, G. et al. Overexpression of pyruvate dehydrogenase kinase 4 in heart perturbs metabolism and exacerbates calcineurin-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H936–H943, 2008.

ZHUOXIAN, Z. et. al. Body Iron Stores and Heme-Iron Intake in Relation to Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 7, 7, 1-17, jul. 2012. ISSN: 19326203.