

## ANEMIA NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: IMPLICAÇÕES NA INSTABILIDADE GENÔMICA

### ANEMIA IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: IMPLICATIONS FOR GENOMIC INSTABILITY

Giulianna Londero Orsolin<sup>1</sup>, Patrícia Molz<sup>1,2,4</sup>, Aloma Jacobi Lana<sup>3</sup>, Andressa Duarte Seehaber<sup>3</sup>, Diene da Silva Schlickmann<sup>1,4</sup>, Caroline dos Santos<sup>1,4</sup>, Luana Beatriz Limberger<sup>4</sup>, Daniel Prá<sup>1,4</sup>, Sílvia Isabel Rech Franke<sup>1,4</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** Evidências têm mostrado uma associação entre anemia e Diabetes Mellitus. Contudo, a relação entre anemia e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) ainda não está bem estabelecida, bem como sua repercussão na instabilidade genômica. Portanto, objetivou-se verificar a associação entre anemia e instabilidade genômica em mulheres com DMG atendidas em um hospital universitário.

**Métodos:** Estudo transversal com mulheres apresentando diagnóstico de DMG que realizaram pré-natal no Hospital Universitário de Santa Maria (RS). Informações referentes ao DMG, anemia e suplementação de ferro foram obtidas nos prontuários. A instabilidade genômica foi avaliada pelo ensaio de citoma em micronúcleos em células bucais (BMCyt).

**Resultados:** Das 44 gestantes avaliadas, 28,6% apresentaram anemia e 79,5% foram suplementadas com ferro. Das gestantes que realizaram suplementação, 75,0% não apresentaram anemia gestacional. Níveis de hemoglobina não se associaram com a instabilidade genômica ( $p > 0,05$ ), mas foi observada uma associação entre brotos nucleares e os níveis de glicemia ( $r = 0,977$ ;  $p = 0,003$ ).

**Conclusão:** Não foi verificada associação entre anemia e instabilidade genômica em mulheres com DMG.

**Palavras-chave:** *Diabetes mellitus gestacional; anemia; suplementação de ferro; instabilidade genômica*

#### ABSTRACT

**Introduction:** There is evidence of an association between anemia and diabetes mellitus. However, the relationship between anemia and gestational diabetes mellitus (GDM) remains to be established, as well as its impact on genomic instability. Therefore, we aimed to examine the association between anemia and genomic instability in women with GDM treated at a university hospital.

**Methods:** A cross-sectional study of women with a diagnosis of GDM who received prenatal care at the University Hospital of Santa Maria, southern Brazil. Data on GDM, anemia, and iron supplementation were obtained from medical records. Genomic instability was assessed by the buccal micronucleus cytome (BMCyt) assay.

**Results:** Of 44 pregnant women evaluated, 28.6% had anemia and 79.5% received iron supplementation; of the latter, 75.0% did not have gestational anemia. Hemoglobin levels were not associated with genomic instability ( $p > 0.05$ ), but an association was found between nuclear buds and blood glucose levels ( $r = 0.977$ ;  $p = 0.003$ ).

**Conclusion:** There was no association between anemia and genomic instability in women with GDM.

**Keywords:** *Gestational diabetes mellitus; anemia; iron supplementation; genomic instability*

*Clin Biomed Res.* 2020;40(1):21-26.

1 Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Santa Maria, RS, Brasil.

4 Laboratório de Nutrição Experimental, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

#### Autor correspondente:

Sílvia Isabel Rech Franke  
silviafr@unisc.br  
Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc).  
Av. Independência, 2293, Sala 4206.  
96815-900, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

A relação entre diabetes e anemia ainda não está bem estabelecida. Ainda, menos se sabe sobre a associação entre diabetes mellitus gestacional (DMG) e anemia<sup>1,2</sup>. Ademais, tanto a anemia, quanto o diabetes mellitus são importantes complicações da gravidez<sup>3,4</sup>.

A anemia por deficiência de ferro é a mais comum desordem nutricional, e estima-se que aproximadamente 50% das grávidas, em todo o mundo, sejam anêmicas<sup>5</sup>. Ainda, a anemia tem sido considerada um dos principais fatores de risco na gravidez, relacionada com uma série de efeitos deletérios para o binômio mãe-filho<sup>6</sup>. Não obstante, a anemia também tem sido associada a maior taxa de mortalidade materna e perinatal, maior risco de prematuridade e baixo peso ao nascer, bem como o nascimento de neonatos com reservas de ferro abaixo do normal, entre outros<sup>7,8</sup>. A instabilidade genômica, mediada pelo desequilíbrio na produção e eliminação de espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo) tem sido observada nas situações de anemia ou sobrecarga de ferro<sup>9</sup>, bem como no diabetes<sup>10</sup>. Ademais, estudos prospectivos tem demonstrado que a gestação, por si só, também é uma situação de estresse oxidativo<sup>11</sup>. Desta forma, a gestação tem papel de gerar danos oxidativos, devido a demanda metabólica e atividade mitocondrial aumentadas e uma grande necessidade de oxigenação dos tecidos. Outroassim, a anemia, como fator de risco, que pode estar relacionada com o desenvolvimento de DMG<sup>12</sup>, quando se estabelece, pode gerar um aumento ainda maior de danos oxidativos, contribuindo para a progressão da doença<sup>13</sup>.

Entretanto, na literatura, há uma carência de estudos avaliando o impacto da DMG sobre a estabilidade genômica e a anemia. Portanto, o presente estudo teve como objetivo verificar a associação entre anemia e instabilidade genômica em mulheres com DMG atendidas em um hospital universitário.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo descritivo transversal realizado com mulheres DMG atendidas no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), RS, Brasil. A coleta de dados foi realizada no período de janeiro a abril de 2015, enquanto as mulheres grávidas realizavam o pré-natal.

O cálculo amostral foi baseado na premissa de testar-se coeficiente de correlação de 0,5 com poder de 80% e nível de significância de 5% em um subgrupo de DMG com anemia e com suplementação de ferro, cujo n seria de 7 indivíduos. Considerando-se prevalência teórica de anemia de cerca de 20% e suplementação de cerca de 70%, teríamos 14% da amostra na subamostra. Dividindo-se 7 (n para o teste de correlação) por 14% (subamostra), teríamos 50 DMG na amostra.

A essa amostra que foram acrescentadas de 10%, para cobrir, eventuais perdas e recusas.

Foram incluídas no estudo, gestantes, com idade igual ou superior a 20 anos, com gestação não gemelar e que apresentaram diagnósticos clínicos, durante o período gestacional, de DMG e anemia, bem como assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O diagnóstico de DMG e anemia foram obtidos através de registros médicos fornecidos pelo HUSM. Para o diagnóstico de DMG, foram considerados os registros dos dados dos exames bioquímicos de glicemia de jejum ou teste oral de tolerância à glicose (TOTG), entre 24-28<sup>a</sup> semanas, seguindo critérios apresentados na Tabela 1<sup>14</sup>. A presença de anemia foi diagnosticada pela concentração de hemoglobina, classificada de acordo com o critério da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>15</sup> e o Ministério da Saúde<sup>16</sup>, que estabelecem valores de hemoglobina abaixo de 110 g/L como anemia e recomendam a suplementação de ferro (40 mg de ferro elementar) para todas as mulheres grávidas, a partir da 20<sup>a</sup> semana de gravidez<sup>17</sup>. Dados de glicemia jejum, de hemoglobina e suplementação de ferro foram coletados dos prontuários das gestantes independente do período gestacional para associação entre as variáveis do estudo.

**Tabela 1:** Valores para triagem e diagnóstico do diabetes mellitus gestacional (24-28 semanas).

Parâmetro	Valores máximos
Glicemia de jejum	95 mg/dL
TOTG 1h	180 mg/dL
TOTG 2h	153 mg/dL

Fonte: ADA<sup>16</sup>. Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)

A instabilidade genômica, foi avaliada pelo Ensaio de citoma em micronúcleos em células bucais (BMCyt)<sup>18</sup>, no qual recolheu-se células da mucosa oral, independentemente do período gestacional, com o auxílio de uma escova cervical e introduzida em microtubo contendo 1 mL de metanol. As escovas foram retiradas dos microtubos e então acrescentados 20 µL de DMSO e centrifugados a 3500 rpm por 3 minutos. Em seguida, foram retirados 200 µL de sobrenadante e adicionados 200 µL de metanol com o auxílio da micropipeta e, realizado a dissociação das células. Todos esses procedimentos (retirar 200 µL de sobrenadante, adicionados 200 µL de metanol e dissociar as células) foram repetidos por 3 vezes para lavagem das células. Após essa etapa, foram retirados 400 µL de sobrenadante, sendo então 100 µL misturados e distribuídos em cada lâmina. Após secar em temperatura ambiente, foi realizada a coloração das lâminas pelo método de coloração de

*Feulgen* e posteriormente analisadas em microscópio. As células foram classificadas com base na razão nuclear-citoplasmática, morfologia nuclear e textura, conforme critério de Thomas et al.<sup>18</sup>.

Os dados obtidos foram analisados no programa *GraphPad Prism* versão 6.01. A correlação de Pearson ou a interpolação gráfica com equação linear ou quadrática foram empregados para avaliar a regressão entre as variáveis. Também foi utilizada a análise descritiva de frequência. Foi considerado o intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul (CAAE: 36887414.7.0000.5343) e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do HUSM (GEP: 092/2014).

## RESULTADOS

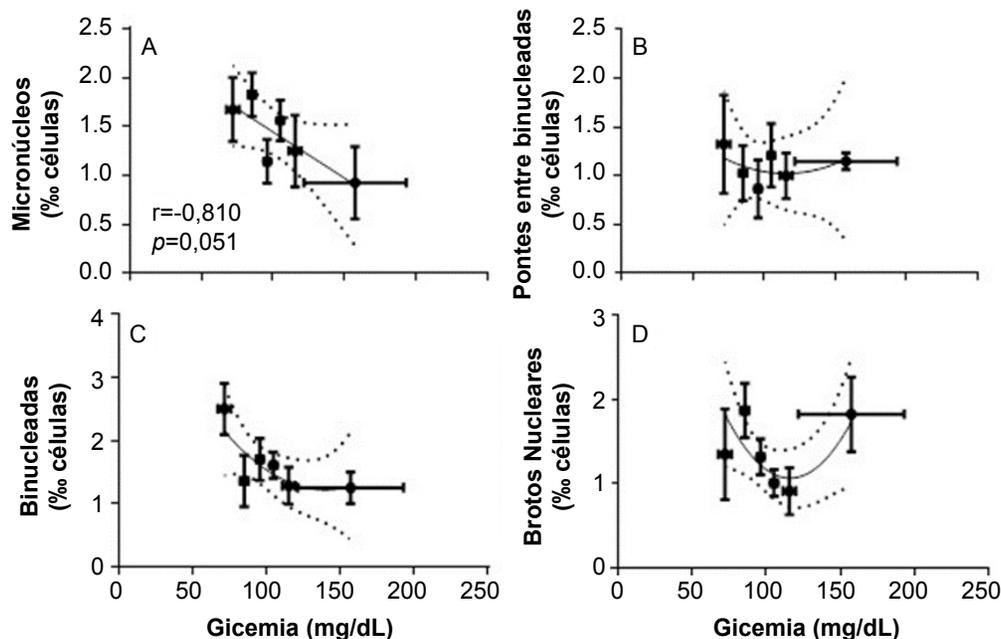
A população do presente estudo constituiu-se de 50 gestantes (idade média de 31,83 ± 6,50 anos), diagnosticadas com DMG, de acordo com os registros dos médicos nos prontuários. Destas gestantes, 44 apresentaram dados referentes à anemia e suplementação de ferro durante a gestação. A maioria das gestantes foram suplementadas

com sulfato ferroso e não apresentaram anemia gestacional (Tabela 2).

Avaliando a instabilidade genômica, observou-se associação significativa apenas entre a frequência de brotos nucleares e os níveis de glicemia ( $r = 0,997$ ;  $p = 0,003$ ). Além disso, parece haver uma tendência à redução da frequência de micronúcleos quanto maiores forem os níveis de glicemia. Os percentuais de ponte em células binucleadas e de brotos nucleares tendem a se comportar em forma de hipérbole (Figura 1).

**Tabela 2:** Caracterização da amostra. Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2015.

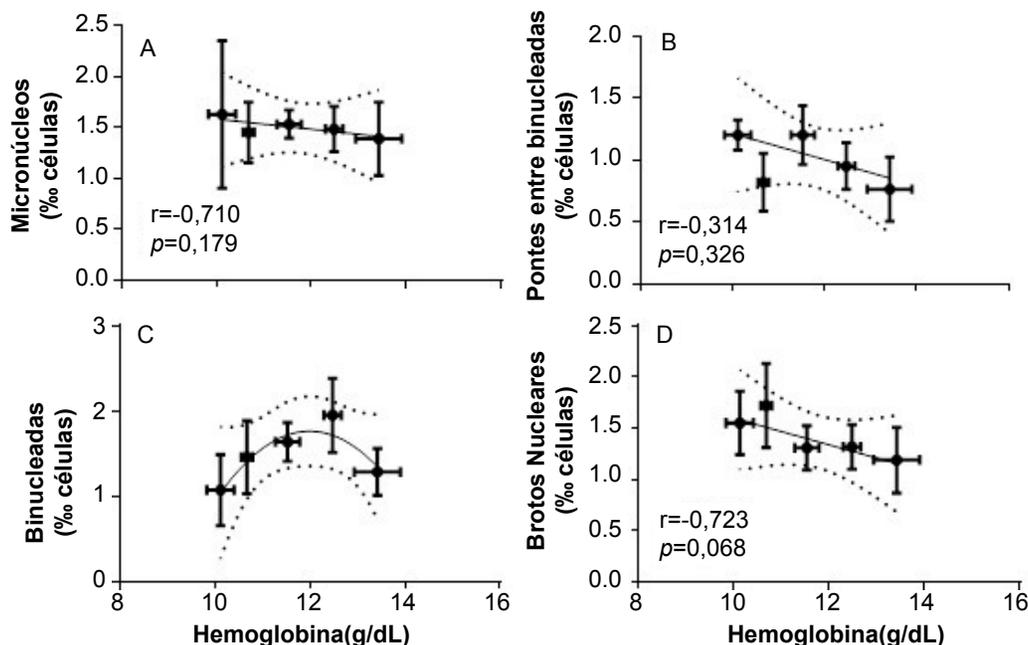
Variável	(%)	(n)	Média ± DP
<b>Anemia (Hb&lt;110 g/L)</b>			
Sim	25,0	11	
Não	75,0	33	
<b>Suplementação de ferro</b>			
Sim	79,5	35	
Não	20,5	9	
<b>Glicemia (mg/dL)</b>			105,32 ± 27,18
<b>Hemoglobina (g/L)</b>			11,65 ± 1,19



**Figura 1:** Associação entre micronúcleos (A), pontes entre células binucleadas (B), células binucleadas (C), brotos nucleares (D) e a glicemia de gestante DMG.  $p$  e  $r$ : nível de significância e coeficiente de correlação, respectivamente, de acordo com o teste de correlação de *Pearson*.

Ainda em relação à instabilidade genômica, não se observou associação significativa entre dano no DNA e os níveis de hemoglobina ( $p > 0,05$ ). Entretanto, parece haver uma tendência à redução

de danos quanto maiores forem os níveis de hemoglobina, exceto para o percentual de células binucleadas, que se comportou em forma de hipérbole (Figura 2).



**Figura 2:** Associação entre micronúcleos (A), pontes entre células binucleadas (B), células binucleadas (C), brotos nucleares (D) e a hemoglobina de gestante DMG. *p* e *r*: nível de significância e coeficiente de correlação, respectivamente, de acordo com o teste de correlação de *Pearson*.

## DISCUSSÃO

A presente pesquisa verificou a associação da anemia em gestantes DMG com a instabilidade genômica. Nesse estudo, a prevalência de anemia foi de 25%, sendo considerado um problema de saúde pública moderado (20,0 a 39,9%), segundo os critérios da OMS<sup>5</sup>. A prevalência de anemia encontrada nessa pesquisa pode ser justificada, em parte, as gestantes estarem em acompanhamento de pré-natal, visto que menores prevalências da doença têm sido observadas quanto maiores são o número de consultas de pré-natal realizadas pelas gestantes<sup>19-21</sup>. Uma forma de prevenir as complicações decorrentes do DMG, bem como da anemia é a realização de um pré-natal adequado, no intuito de obter-se o diagnóstico da patologia precocemente, minimizando os efeitos danosos, principalmente para o feto<sup>20</sup>. Por outro lado, o pré-natal inadequado tem sido associado a uma baixa condição socioeconômica, acarretando numa alta incidência de morbimortalidade perinatal<sup>19,20</sup>.

Na presente pesquisa, 79,5% das gestantes realizaram suplementação com ferro, sendo que 28,6% delas estavam anêmicas. Possivelmente, este fato se deve as recomendações do Ministério da Saúde, que indica suplementação elementar de ferro a partir da 20<sup>a</sup> semana de gestação<sup>15</sup>. Ainda neste contexto, 90,9% das gestantes anêmicas do nosso estudo foram suplementadas com ferro elementar, valor superior ao encontrado no estudo de Camargo

e colaboradores<sup>19</sup> e Saure<sup>22</sup> no qual, 70,0% e 80,0% das gestantes com anemia, respectivamente, referiram uso de suplemento antianêmico. Ainda, os mesmos autores<sup>19,22</sup> relataram que essa suplementação ocorreu em algum momento da gestação, sem especificar o período da gestação. No nosso estudo, também não foi possível identificar o período gestacional exato em que ocorreu o início da suplementação, uma vez que na carteira da gestante essa informação não era precisa.

Se por um lado a carência de ferro pode comprometer o desenvolvimento fetal, o excesso de ferro também pode ser prejudicial à saúde das gestantes. Neste sentido, a suplementação com ferro, sem a necessidade da mesma, deve-se ser vista com atenção, pois o excesso de ferro pode estar relacionado ao desenvolvimento do DMG<sup>23,24</sup>. O excesso de ferro pode decorrer do uso da suplementação somada à ingestão dietética aumentada de ferro (como o ferro heme, presente nas carnes e em produtos cárneos)<sup>25</sup>. Considerando os efeitos deletérios da DMG sobre o feto e a mãe, tornam-se necessários mais estudos sobre suas consequências, já que no nosso estudo foi observado que grande parte das gestantes (79,5%) eram suplementadas, conforme orientação do Ministério da Saúde no Brasil, sem o diagnóstico de anemia<sup>15</sup>.

Pouco se sabe sobre a relação entre a anemia com DMG. Por outro lado, estudos têm demonstrado que o aumento das reservas de ferro tem sido associado ao desenvolvimento de DMG<sup>26,27</sup>. A concentração de hemoglobina reflete o aporte de

ferro, sendo que sua deficiência ou excesso está ligado à instabilidade do genoma<sup>28</sup>. Embora não significativa, no presente estudo, observou-se uma diminuição de danos no DNA, conforme o aumento dos níveis de hemoglobina. Possivelmente, esse resultado decorra do fato de que os nossos dados não permitiram determinar o período gestacional em que o valor de glicemia foi medido e registrado no cartão da gestante. Contudo, as gestantes DMG, que foram suplementadas com ferro, apresentaram valores adequados de hemoglobina, permitindo inferir que, por isso, não ocorreu a associação entre anemia e hiperglicemia.

Devemos ressaltar ainda que os níveis de hemoglobina encontrados no prontuário atendiam os valores de normalidades. Desta forma, provavelmente, não se observou um aumento de danos na amostra estudada, porque os níveis de glicemia não estavam elevados, bem como os níveis de hemoglobina não estavam tão reduzidos<sup>29</sup>.

É importante ressaltar que para manter a estabilidade genômica é necessária uma alimentação balanceada, e que os presentes dados não devem ser utilizados de forma isolada como indicativo para suplementações, pois não sabemos se efetivamente as gestantes aderiram ao tratamento. Desta forma, as necessidades nutricionais das gestantes podem variar bastante, de acordo com a própria reserva fisiológica e, muitas delas podem ser portadoras de variantes genéticas associadas a uma sobrecarga de ferro, para os quais a suplementação poderia trazer riscos<sup>27</sup>. Em estudos prospectivos, o acúmulo de danos oxidativos encontrados na urina no início da gestação tem sido associado a um risco aumentado de ocorrência de DMG<sup>25,30</sup>. Tanto o excesso de ferro como a deficiência de ferro tem sido associada a acúmulo de lesões oxidativas no DNA<sup>9</sup>. No presente estudo observou-se associação significativa entre dano no DNA apenas com os níveis

de glicemia, mas não com glicemia. Contudo, parece haver uma tendência à redução de danos quanto maiores forem os níveis de glicemia, exceto para o percentual de células binucleadas, que tendem aumentar com o aumento da glicemia.

Uma limitação desse estudo foi a perda amostral pelo preenchimento incorreto das carteiras de gestantes, ou até mesmo por apresentar dados incompletos. Em virtude disso, pode-se apenas utilizar os dados referentes glicemia de jejum, uma vez que nem todas as gestantes apresentaram dados referente ao TOTG na carterinha de gestante. Desta forma, sugere-se em estudos futuros o aperfeiçoamento quanto às informações do preenchimento dos prontuários e cartão da gestante, para que todos os dados estejam disponíveis, entre os quais cita-se a idade gestacional no período do exame laboratorial para diagnóstico da anemia e do DMG, evitando-se a classificação das gestantes quanto aos valores de anemia e de glicemia segundo valores gerais, sem considerar seu período gestacional (1º trimestre, 2º trimestre e 3º trimestre).

O presente estudo mostrou que em mulheres com DMG não houve uma associação entre anemia e instabilidade genômica. Entretanto, ressalta-se a importância do diagnóstico de anemia no DMG, e que seja dada a devida importância ao registro correto do período gestacional, para que possibilite-se o planejamento de medidas efetivas para o controle antecipado dos fatores de risco destas patologias.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

### Agradecimentos

Os autores agradecem aos colegas ambulatório do HUSM pela ajuda.

## REFERÊNCIAS

1. Campigotto AC, Farias MC, Pinto DC, Albuquerque FG. Factors relating to iron deficiency anemia in pregnancy: an integrative review. *Int Arch Med*. 2015;8:1-11. <http://dx.doi.org/10.3823/1758>.
2. Lao TT, Ho LF. Impact of iron deficiency anemia on prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:650-6. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.650>.
3. Tan J, Qi YN, He GL, Yang HM, Zhang GT, Zou K, et al. Association between maternal weight indicators and iron deficiency anemia during pregnancy: a cohort study. *Chin Med J*. 2018;131:2566. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0366-6999.244109>.
4. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Getahun D, Page KA, Buchanan TA, et al. Maternal gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes, and type 2 diabetes during pregnancy and risk of ADHD in offspring. *Diabetes Care*. 2018;41:2502-8. <https://doi.org/10.2337/dc18-0733>.
5. World Health organization. *Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief*. Geneva: WHO; 2014.
6. Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med*. 2013;33:281-91. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2013.03.016>.
7. Santos EM, Amorim LP, Costa OL, Oliveira N, Guimarães AC. Profile of gestational and metabolic risk in the prenatal care service of a public maternity in the Brazilian Northeast. *Rev*

- Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(3):102-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032012000300002>.
8. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol.* 2013;50(3):222-31. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.004>.
  9. Prá D, Franke SIR, Henriques JA, Fenech M. Iron and genome stability: an update. *Mutat Res.* 2012;733:92-9. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2012.02.001>.
  10. Pereira CS, Molz P, Palazzo RP, Freitas TA, Maluf SW, Horta JA, et al. DNA damage and cytotoxicity in adult subjects with prediabetes. *Mutat Res.* 2013;753:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.02.002>.
  11. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzon SH, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15:3061-100. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3765>.
  12. Darling AM, Mitchell AA, Werler MM. Preconceptional iron intake and gestational diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(6):525. <https://doi.org/10.3390/ijerph13060525>.
  13. Pan HZ, Chang D, Feng LG, Xu FJ, Kuang HY, Lu MJ. Oxidative damage to DNA and its relationship with diabetic complications. *Biomed Environ Sci.* 2007;20:160-3.
  14. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care.* 2019;42:S13-S28. Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S13.long](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S13.long).
  15. Organização Mundial da Saúde. *Diretriz: suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes*. Genebra: OMS; 2013.
  16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
  17. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 2000.
  18. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc.* 2009;4:825. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.53>.
  19. Camargo RM, Espinosa MM, Pereira SF, Schirmer J. Prevalência de anemia e deficiência de ferro: relação com índice de massa corporal em gestantes do Centro-Oeste do Brasil. *Medicina.* 2013;46:118-27. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v46i2p118-127>.
  20. Neta FAV, Crisóstomo VL, Castro RCMB, Pessoa SMF, Aragão MMS, Calou CGP. Avaliação do perfil e dos cuidados no pré-natal de mulheres com diabetes mellitus gestacional. *Rev Rene.* 2014;15:823-31. <https://doi.org/10.15253/2175-6783.2014000500012>.
  21. Gonçalves MD, Porto MA, Ribeiro MG. Prevalência dos fatores de risco materno nas respostas anormais dos reflexos primitivos em neonatos prematuros. *Rev Uniandrade.* 2016;17:101-13. <https://doi.org/10.18024/1519-5694/revuniandrade.v17n2p101-113>.
  22. Saure LC, Pacce S, Krochik G. PP137-MON: impact of maternal nutritional status, before and during pregnancy on neonatal body composition. Cross Sectional study in Argentina. *Clin Nutr.* 2014;33:S181. <https://doi.org/10.1016/S0261-5614:50472-4>.
  23. Brandão AHF, Cabral MA, Cabral ACV. A suplementação de ferro na gravidez: orientações atuais. *Femina.* 2011;39:285-9.
  24. Garcia AC, Roschel H, Ramos S, Benatti FB. Ferro e diabetes gestacional. *Nutrire: J Brazilian Soc Food Nutr.* 2012;37:215-26. <https://doi.org/10.4322/nutrire.2012.017>.
  25. Qiu C, Zhang C, Gelaye B, Enquobahrie DA, Frederick IO, Williams MA. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron and nonheme iron intake. *Diabetes Care.* 2011;34:1564-9. <https://doi.org/10.2337/dc11-0135>.
  26. Fu S, Li F, Zhou J, Liu Z. The relationship between body iron status, iron intake and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2016;95:e2383. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002383>.
  27. Rawal S, Hinkle SN, Bao W, Zhu Y, Grewal J, Albert PS, et al. A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia.* 2017;60:249-57. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4149-3>.
  28. Zein S, Rachidi S, Shami N, Sharara I, Cheikh-Ali K, Gauchez AS, et al. Association between iron level, glucose impairment and increased DNA damage during pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;43:52-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.11.006>.
  29. Afkhami-Ardekani M, Rashidi M. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2009;23:194-8. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.11.006>.
  30. Gelaleti RB, Damasceno DC, Lima PHO, Salvadori DMF, Calderon IMP, Peraçoli JC, et al. Oxidative DNA damage in diabetic and mild gestational hyperglycemic pregnant women. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:1. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-7-1>.

Recebido: 27 mar, 2019

Aceito: 30 jan, 2020