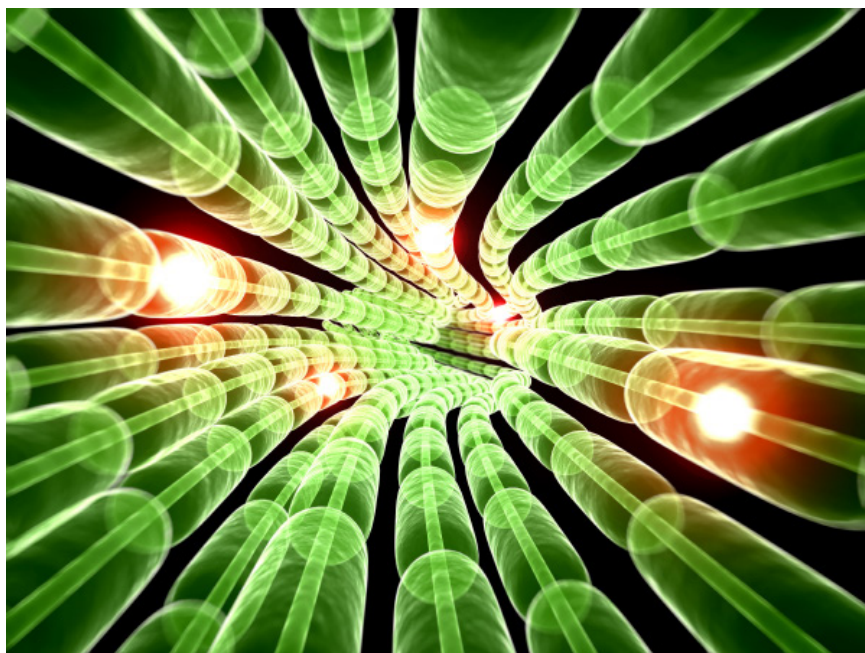


# Imuno- endocrinologia: o papel dos micronutrientes na sinalização hormonal



## *Immuno-endocrinology: the role of micronutrients in hormonal signaling*

### Resumo

A dieta humana vem mudando drasticamente ao longo dos anos. Com a troca de alimentos naturais pelos processados e com a adoção de novos hábitos alimentares baseados em alimentos de baixo valor nutritivo, muitos micronutrientes são perdidos, gerando deficiências nutricionais. Entretanto, os micronutrientes são de fundamental importância para a sinalização hormonal, e sua carência coloca o organismo num estado de desequilíbrio funcional, favorecendo o aparecimento de doenças crônicas não-transmissíveis.

No metabolismo glicídico e insulinêmico, os principais micronutrientes envolvidos são as vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), vitamina C, cromo, folato, magnésio, vanádio e zinco. Na modulação do estresse, os destaques são o magnésio e as vitaminas A e C. Alguns micronutrientes também estão envolvidos no desenvolvimento de distúrbios afetivos e transtornos de hiperatividade e déficit de atenção (TDAH), como é o caso do zinco, da vitamina A e do magnésio. Adicionalmente, deficiências nas concentrações de ferro, vitamina A, zinco e selênio, concomitantes à do iodo, também prejudicam o adequado funcionamento tireoidiano. Dessa forma, este artigo visa a elucidar as principais funções dos micronutrientes na modulação hormonal.

Palavras-chave: micronutrientes, modulação hormonal, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina C, zinco, cromo, vanádio, magnésio, ferro, folato, iodo.

### Abstract

*The human diet has changed dramatically over the years. With the shift from natural to processed foods and by adopting new eating habits based on foods of low nutritional value, many micronutrients are lost, causing nutritional deficiencies. However, the micronutrients are essential for hormonal signaling, and its deficiency sets the body in a state of functional imbalance, favoring the emergence of chronic non-communicable diseases.*

*In glucose and insulin metabolism, key micronutrients involved are the fat soluble vitamins (A, D, E, K), vitamin C, chromium, folate, magnesium, vanadium and zinc. In the modulation of stress, the highlights are vitamins A, C and magnesium. Some micronutrients are also involved in the development of affective disorders and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), such as zinc, vitamin A and magnesium. Additionally, deficiencies in the concentrations of iron, vitamin A, zinc and selenium, concomitant with iodine deficiency, also jeopardize the proper thyroid functioning. Thus, this article aims to elucidate the key roles of micronutrients in hormonal modulation.*

*Keywords: micronutrient, hormone modulation, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin C, zinc, chromium, vanadium, magnesium, iron, folate, iodine.*

## Introdução

A dieta humana vem sofrendo grandes transformações com o passar do tempo. A Revolução Industrial alterou significativamente a forma como os alimentos são produzidos e consumidos. Uma das principais mudanças foi a composição dos alimentos quanto ao seu perfil de macro e micronutrientes. A utilização de alimentos refinados e ricos em gorduras, a pouca variedade dos alimentos consumidos, a inserção e aumento do consumo do *junk food* de alta densidade calórica e baixo valor nutricional estão envolvidos na patogênese de diversas doenças crônicas não-transmissíveis da sociedade ocidental<sup>1</sup>.

Dietas monótonas oriundas do consumo de alimentos básicos e pouco nutritivos levam a carências nutricionais<sup>2</sup>. Sendo assim, para que o corpo humano trabalhe em perfeita harmonia, faz-se necessário que vitaminas e minerais estejam presentes em quantidades ideais, uma vez que estes agem como importantes cofatores enzimáticos responsáveis pela síntese, liberação, ligações aos receptores e regulação de diversos hormônios, garantindo o perfeito funcionamento celular. Dessa forma, a ingestão insuficiente de micronutrientes pode colocar o organismo num estado de desequilíbrio funcional, comprometendo a homeostase do corpo<sup>3</sup>.

Portanto, o objetivo deste artigo foi elucidar as principais funções dos micronutrientes envolvidos na regulação hormonal.

### Vitamina A

A vitamina A que consumimos vem de diferentes fontes: a vitamina A pré-formada derivada de produtos de origem animal; e  $\beta$ -carotenos, carotenoides pró-vitamina A derivados de alimento de origem vegetal<sup>2</sup>. Os retinoides derivados da vitamina A são uma família de compostos necessários para o desenvolvimento de muitos tecidos, sendo que a maior parte dessas funções são realizadas pelos seus metabólitos que, ao ligarem-se aos receptores nucleares, conseguem regular a expressão gênica<sup>4</sup>.

Os derivados da vitamina A e, em particular, sua forma biologicamente ativa, o ácido retinoico todo *trans*, têm sido associados a melhora na resistência insulínica e redução na produção de cortisol no músculo e tecido adiposo pela inibição da 11-beta-hidroxi-esteróide-desidrogenase 1 (11 $\beta$ HSD-1).

Os efeitos dessa forma ativa também são benéficos para a prevenção de doenças cardiovasculares, uma vez que inibem o sistema renina-angiotensina, apresentando importante papel preventivo na hipertensão. Esse mecanismo se dá através da inibição da angiotensina II, pela regulação da expressão da enzima conversora de angiotensina (ECA) e redução de eventos mediados pela sinalização dos receptores de angiotensina II tipo I (AT1),

responsáveis pela vasoconstrição<sup>5</sup>.

Os ácidos retinoicos também estão envolvidos no surgimento de distúrbios afetivos, como a depressão, já que estão envolvidos na modulação da produção de neurotransmissores como dopamina, noradrenalina e serotonina<sup>4</sup>.

Outro papel importante desempenhado por essa vitamina ocorre na tireoide. O *status* da vitamina A modula o metabolismo desta glândula endócrina, além de modular o metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos e a produção de TSH pela hipófise<sup>3</sup>. Assim, a deficiência vitamínica na tireoide diminui a captação de iodo pela glândula e a incorporação de iodo na tireoglobulina, prejudicando sua síntese e levando à hipertrofia tireoidiana. Perifericamente, há redução na conversão hepática de T4 a T3 e redução da captação e ligação de T3 ao seu receptor. Centralmente, esta deficiência interfere na supressão fisiológica de TSH pelo T4 e aumenta o conteúdo de TRH hipotalâmico e TSH na pituitária<sup>2</sup>.

### Vitamina C

A vitamina C age como potente antioxidante hidrossolúvel, sendo, também, um agente redutor, uma vez que doa elétrons<sup>6</sup>. Além disso, é um potente inibidor de glicações proteicas, que estão envolvidas com estresse e dano oxidativo em biomoléculas como lipídios, proteínas e DNA, contribuindo para a patogênese de diabetes, obesidade e outras doenças crônicas não-degenerativas<sup>7,8</sup>.

Alguns estudos sugerem que proteínas como a insulina podem sofrer glicação, apresentando, conseqüentemente, atividade biológica reduzida, o que contribui para o desenvolvimento de distúrbios relacionados ao metabolismo insulínico. Nesse contexto, o uso de vitamina C torna-se um poderoso aliado, uma vez que, impedir a glicação da insulina, seja no pâncreas ou na corrente sanguínea, resultaria em um hormônio biologicamente mais ativo, melhorando parâmetros como sensibilidade à insulina, hiperglicemia e tolerância a glicose<sup>7</sup>.

Valendo-se, ainda, do seu poder antioxidante, a vitamina C apresenta-se como protetora de órgãos endócrinos, como a tireoide, contra agentes tóxicos como, por exemplo, o cromo tetravalente<sup>3</sup>. Adicionalmente, parece reduzir os níveis do hormônio cortisol quando o organismo é submetido ao estresse, como frio, trauma físico, fraturas, queimaduras, dentre outros<sup>3,6</sup>.

### Vitamina D

A concentração sérica de vitamina D é diretamente influenciada por fatores ambientais, como a ingestão diária e a exposição aos raios solares. Grandes partes dos tecidos humanos apresentam não só receptores para a vitamina D, como também enzimas hidroxilases que convertem a 25(OH)D em sua forma ativa, a 1,25(OH)D. Dessa forma,

a deficiência desta influencia diversos tecidos, e não só aqueles envolvidos com a formação óssea e homeostase do cálcio<sup>9</sup>.

Vários estudos suportam a ideia de que tal vitamina está envolvida com a homeostase glicêmica. A interferência da vitamina D se dá de diversas formas, podendo-se citar a presença de receptores específicos de vitamina D (VDR) e a expressão de enzimas hidroxilases nas células pancreáticas, capazes de converter a vitamina em sua forma ativa, a presença de elementos responsivos à vitamina em genes promotores de insulina e a presença de VDR no músculo esquelético. Ainda assim, a 1,25(OH)D ativa diretamente a transcrição de genes receptores de insulina, que ativam os receptores ativadores da proliferação peroxissomal (PPAR), estimulam a expressão de genes insulínêmicos e, em experimentos *in vitro*, aumentam o transporte de glicose mediado por insulina<sup>10</sup>.

Chiu et al<sup>11</sup> investigaram a relação das concentrações de 25(OH)D, resistência insulínica e função das células  $\beta$ -pancreáticas. O estudo encontrou uma correlação positiva entre os níveis de vitamina D e sensibilidade à insulina e entre hipovitaminose D e a função das células  $\beta$ -pancreáticas. Indivíduos com menores concentrações de vitamina D estão mais sujeitos ao desenvolvimento de resistência à insulina e síndrome metabólica. Os autores elucidam que a vitamina D não só facilita a capacidade das células pancreáticas na biossíntese do hormônio, como também acelera a conversão de pró-insulina a insulina.

Kayaniyil et al<sup>12</sup> também encontraram associações positivas entre a função das células  $\beta$ -pancreáticas e a hipovitaminose D, assim como para as concentrações séricas de 25(OH)D e resistência à insulina.

Adicionalmente, algumas evidências sugerem que o status da vitamina D interage com os fatores de crescimento da família IGF, influenciando a homeostase da glicose<sup>10</sup>.

Entretanto, Grimmes et al<sup>9</sup>, apresentaram resultados divergentes, uma vez que, em seu estudo, obtiveram como resultado que a suplementação com vitamina D em indivíduos saudáveis com baixas concentrações séricas de vitamina D não melhora a sensibilidade ou secreção insulínica.

A vitamina D também é de grande importância para o metabolismo do cálcio e regulação endócrina da paratireoide<sup>10,3</sup>, uma vez que o hiperparatireoidismo decorrente da deficiência de vitamina D está associado com redução na sensibilidade insulínica<sup>6</sup>.

### Vitamina E

A vitamina E, por ser um poderoso antioxidante e evitar a glicação de proteínas como a insulina, também está envolvida no melhor controle insulínêmico. Além disso, o estresse oxidativo também está envolvido com o desenvolvimento de resistência à insulina, e terapias antio-

xidantes que controlem a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) parecem melhorar o controle glicêmico em pessoas com diabetes tipo 2<sup>13</sup>.

Um estudo realizado com 80 indivíduos obesos demonstrou que a suplementação com Vitamina E por três meses melhora a glicemia de jejum e as concentrações de insulina. Tais efeitos se devem tanto ao controle do estresse oxidativo quanto à melhora da função hepatocelular, com diminuição de enzimas hepáticas, apresentados por essa vitamina<sup>13</sup>.

O fígado apresenta importante papel no metabolismo glicídico e insulínêmico, uma vez que é onde ocorrem o *clearance* de insulina e grande parte do metabolismo glicêmico. Altas doses de vitamina E reduzem os níveis de enzimas hepáticas plasmáticas, relacionadas à resistência insulínica hepática e à liberação de glicose pelo fígado, que estão ligados à melhora da homeostase da glicose. Entretanto, tais efeitos só ocorrem enquanto houver suplementação com a vitamina em questão<sup>13</sup>.

Tal vitamina ainda protege a tireoide contra radicais livres e age sinergicamente com o selênio para a manutenção da função tireoidiana<sup>3</sup>.

### Vitamina K

A vitamina K é um cofator para formação de resíduos de  $\gamma$ -carboxylglutamil em algumas proteínas, incluindo fatores de coagulação e proteínas para formação óssea, como a osteocalcina. Estudos com ratos knock-out para osteocalcina sugerem que a mesma possa estar envolvida na sensibilidade e excreção de insulina. Dessa forma, alguns estudos denotam que a vitamina K possa estar envolvida na homeostase da glicose, embora o papel de tal vitamina ainda não esteja claramente definido<sup>14</sup>.

Um estudo transversal com 2.719 pessoas demonstrou que o maior consumo de vitamina K1 (filoquinona), encontrada em vegetais verdes escuros e alguns óleos vegetais, está associado à maior sensibilidade insulínica e à melhor homeostase glicêmica, tanto em homens quanto em mulheres<sup>14</sup>.

### Cromo

O cromo é um mineral-traço essencial<sup>15</sup> que se encontra em pequenas quantidades no organismo humano, entretanto, essa pequena porção já atua na efetividade da insulina, na regulação da glicemia e de várias enzimas para produção de energia<sup>6</sup>.

A participação do cromo no metabolismo resume-se ao aumento da sensibilidade à insulina, através da ligação a uma proteína intracelular denominada apocromodulina, que se liga ao receptor insulínico de células de tecidos periféricos concomitantemente à insulina, porém em um sítio extracelular. Tal ligação amplifica a cascata de sinais intracelulares responsáveis pelo estímulo da translocação



de GLUT4, aumentando a captação de glicose e aminoácidos<sup>15</sup>.

Em se tratando do metabolismo glicídico, o cromo é essencial para a manutenção da glicose sanguínea, já que potencializa a ação da insulina. Tal processo ocorre da seguinte maneira: o cromo ativa a tirosina quinase localizada nos receptores insulínicos, tornando-os mais sensíveis à ação da insulina. Assim, a insulina consegue penetrar nesses receptores e carrear com mais intensidade a glicose plasmática circulante.

O picolinato de cromo mobiliza os transportadores de glicose (GLUT4) para a membrana plasmática (em camundongos)<sup>15</sup> e potencializa a sinalização intracelular de insulina pelo aumento da fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS) e pela ativação da PI3K e Akt<sup>3</sup>.

### Ferro

A deficiência de ferro, com desenvolvimento ou não de anemia, pode levar a efeitos adversos no metabolismo tireoidiano, uma vez que tal deficiência diminui as concentrações de  $T_3$  e  $T_4$ , aumenta as concentrações séricas de TSH, promove menor ligação da tri-iodotironina a seus receptores hepáticos e menor atividade da tireoperoxidase, enzima crucial para a síntese dos hormônios tireoidianos<sup>2,3,16</sup>.

### Folato

Alguns estudos sugerem que o folato está associado com o desenvolvimento de depressão, uma vez que tal nutriente está envolvido em reações de metilação relacionadas à síntese de serotonina, outros neurotransmissores monoaminas e catecolaminas. A deficiência de folato resulta, ainda, na acumulação de ácido metilmalônico e homocisteína, que podem agravar o quadro de depressão<sup>17,18</sup>. Níveis aumentados de homocisteína estão relacionados ao aumento da atividade da PECK (fosfoenolpiruvato carboxiquinase), levando a resistência à insulina<sup>3</sup>.

### Iodo

O iodo é fundamental para o corpo humano, por fazer parte dos hormônios tiroxina e tri-iodotironina e por permitir a iodação da tirosina<sup>6</sup>. Sua deficiência leva ao aumento da estimulação do TSH, aumentando a captação de iodo, levando ao rápido *turnover* e aumento de  $T_3$  em relação ao  $T_4$ <sup>16</sup>. Tal deficiência leva, ainda, a aumento da mortalidade neonatal, bócio, cretinismo e retardo do desenvolvimento mental do feto, uma vez que o iodo é fundamental para a maturação do sistema nervoso central, principalmente para a sua mielinização<sup>2</sup>.

Deficiências de ferro, vitamina A, zinco e selênio, concomitantes à de iodo, também prejudicam o adequado funcionamento tireoidiano.

### Magnésio

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante no corpo humano, ativando mais de 300 enzimas, sendo um cofator importante em diversas reações enzimáticas do metabolismo glicídico<sup>19</sup>. Desempenha papel importante no sistema nervoso central. A diminuição das concentrações de cortisol e aldosterona após a suplementação com magnésio indicam que o metabolismo deste mineral, quando bem balanceado, apresenta efeitos antiestresse<sup>20</sup>.

Os íons do magnésio regulam o fluxo do cálcio nos canais neuronais de cálcio, ajudando a regular a produção de óxido nítrico. Na deficiência de magnésio, os requerimentos neuronais de magnésio podem não ser alcançados, causando dano aos neurônios, podendo manifestar-se como depressão. Assim, o tratamento com magnésio parece ser efetivo no tratamento de depressões severas resultantes da deficiência de magnésio intraneuronal<sup>21</sup>.

Em relação à insulina, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que ela pode modular o deslocamento de magnésio do espaço extracelular para o espaço intracelular. As concentrações intracelulares de magnésio também se mostraram efetivas na modulação da ação insulínica. Baixas concentrações intracelulares de magnésio podem resultar em uma atividade anormal da tirosina quinase nos receptores de insulina. Ambos os eventos são responsáveis pelo prejuízo na ação do hormônio e na piora na resistência insulínica. Em pacientes diabéticos, que geralmente apresentam deficiência de magnésio, a suplementação diária com tal mineral contribui para a melhora da captação de glicose mediada pela insulina<sup>22</sup>.

Em um estudo com 576 indivíduos, sendo 192 indivíduos com síndrome metabólica e 384 indivíduos sem comorbidades, baixas concentrações séricas de magnésio foram identificadas em 126 das pessoas que apresentavam a síndrome, ou seja, 65.6%. No grupo controle, apenas 19 (4.9%) indivíduos cursavam com esta deficiência. Dentre todos os componentes da síndrome X, a dislipidemia estava fortemente associada com as baixas concentrações de magnésio, evidenciando uma forte relação entre síndrome metabólica e baixos níveis séricos de magnésio<sup>19</sup>.

### Vanádio

O Vanádio é um elemento de transição que apresenta efeito mimético ao da insulina, aumentando a sensibilidade insulínica e diminuindo os níveis de insulina e glicose plasmáticas<sup>23</sup>.

Os mecanismos pelos quais tais eventos acontecem se dão através da participação ativa do vanádio na sinalização intracelular de insulina, já que inibe a tirosina fosfatase, aumenta a atividade da tirosina quinase, potencializando sua sinalização intracelular, aumenta a fosforilação da tirosina dos substratos dos receptores de insulina e facilita a translocação do GLUT-4 para a membrana celular por

umentar a atividade da PI3K<sup>3</sup>.

A suplementação com vanádio ainda diminui a expressão do neuropeptídeo NPY, diminuindo o consumo alimentar, e aumenta a utilização de glicose pelo tecido cerebral<sup>23</sup>.

## Zinco

O zinco é um cofator enzimático em mais de 200 metaloproteínas e mais de 50 enzimas, exercendo um papel catalítico, estrutural e regulador de metaloenzimas<sup>6,24,25</sup>.

Este micronutriente também está envolvido na fisiologia da insulina, existindo uma estreita relação estrutural e funcional entre eles. Embora pareça que o complexo insulina-zinco não seja totalmente necessário para a ação hormonal, a remoção do metal de tal complexo reduz a atividade insulínica devido a mudanças na estrutura desse hormônio. Assim, a suplementação com zinco não só acelera e aumenta a magnitude da ligação do hormônio ao receptor, mas também inibe a degradação da insulina pelo fígado, seja *in vivo* ou *in vitro*. O zinco também modula outras ações insulínicas devido a estímulos na lipogênese adipocitária, em sinergia com o hormônio.

Outras funções importantes na sinalização de insulina envolvem: a fosforilação da tirosina na porção beta (intracelular) do receptor de insulina; e a inibição da proteína tirosina fosfatase 1B (PTB1B), que impede a fosforilação do receptor de insulina, ativa a Akt pela via PI3k, inibe a glicogênio sintase quinase 3-beta (GSK-3), permitindo a síntese do glicogênio, e é parte integrante da aminopeptidase responsiva a insulina (IRAB), que é importante para a manutenção dos níveis normais de GLUT<sup>3,24</sup>.

As concentrações de zinco nas ilhotas pancreáticas estão relacionadas à síntese, ao armazenamento e à secreção hormonal. Adicionalmente, o zinco parece ser um modulador fisiológico na transdução do sinal de insulina, e a inibição da proteína tirosina-fosfatase é um dos mecanismos pelo qual o nutriente exerce efeito mimético ao do hormônio<sup>24,26</sup>.

Na deficiência de zinco pode ocorrer o desenvolvimento de resistência à insulina. Algumas das explicações plausíveis para este fato são<sup>25</sup>:

- Secreção de insulina pelo pâncreas prejudicada
- Interferência na ligação do receptor de insulina
- Síntese diminuída do receptor de insulina

Em pacientes diabéticos parece haver uma redução na absorção de zinco e um aumento na excreção de zinco urinário. Adicionalmente, algumas drogas utilizadas para o controle glicídico são quelantes de zinco. Outro ponto importante é que pacientes diabéticos apresentam elevado estresse metabólico, com conseqüente produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). No diabetes tipo I, a elevada produção de EROs está associada à destruição das células  $\beta$ -pancreáticas. Nesse caso, altas concentrações

de superóxido dismutase (SOD), dependente de zinco, poderiam proteger o pâncreas dos danos causados pelos radicais livres. Adicionalmente, a expressão da metalotioneína, que apresenta enorme potencial na “limpeza” de radicais livres, é induzida por esse micronutriente<sup>25</sup>.

O zinco atua, ainda, em distúrbios que envolvem neurotransmissores como serotonina e dopamina, como o transtorno de *déficit* de atenção e hiperatividade (TDAH), uma vez que o zinco é fundamental para a produção e modulação da melatonina, que ajuda a regular a função da dopamina. Alguns estudos relatam que a estimulação parassimpática no TDAH age, em partes, via efeitos da melatonina. Sendo assim, a suplementação com zinco pode impedir a redução na síntese da melatonina e serotonina, melhorando o comportamento agressivo e impulsividade.

Por outro lado, o zinco está envolvido no metabolismo de ácidos graxos essenciais (AGE) de diversas maneiras. Os AGE são substratos para a delta-6-desaturase e modulam a atividade da ciclooxigenase. Estas são essenciais na produção de prostaglandinas e tromboxanos derivados dos precursores de AGE. A absorção de zinco é facilitada pelas prostaglandinas. Adicionalmente, os metabólitos dos AGEs e os AGEs estão envolvidos no metabolismo da norepinefrina e da dopamina. Assim, sugere-se que há um sinergismo entre zinco e AGEs na regulação de dopamina, norepinefrina e, possivelmente, na atividade da serotonina<sup>27</sup>.

O zinco é captado ativamente pelas vesículas sinápticas, atuando na atividade dos neurônios e na transmissão dos impulsos nervosos<sup>3</sup>. A concentração de zinco intracelular neuronal é, também, de fundamental importância para a regulação do cortisol e glutamato em resposta ao estresse<sup>3,25</sup>.

Em se tratando do metabolismo tireoidiano, a deficiência desse mineral pode afetar a utilização dos hormônios da tireoide nos tecidos periféricos. A atividade da enzima 5-desiodase hepática eleva-se na carência de zinco. Tais modificações estão ligadas à diminuição da taxa de metabolismo basal e às anomalias na utilização de proteínas<sup>6</sup>.

## Conclusão

A colisão dos nossos genes ancestrais com os hábitos alimentares da sociedade moderna, baseadas em dietas de baixa qualidade nutricional, está por trás de grande parte das doenças crônicas apresentadas pela civilização ocidental<sup>1</sup>.

Mais do que saciar a fome, a alimentação humana tem como função primordial manter o perfeito equilíbrio corporal. Como foi visto, as teias de relações entre micronutrientes e hormônios são muito mais complexas do que aparentam ser.

Assim, todos os micronutrientes devem estar em quantidades adequadas, uma vez que tanto a deficiência quanto

o excesso podem trazer prejuízos à regulação hormonal.

A adoção de uma alimentação equilibrada, adequada em macro e micronutrientes, e de práticas que controlem o estresse (grande depletor de nutrientes) e o consumo de alimentos integrais, pouco processados, deve ser sempre salientada nas práticas de educação nutricional, visando a alcançar a vitalidade positiva.

### Referências

- 1- CORDAI, L.; EATON, S.B.; SEBASTIAN, A. et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. **American Journal of Clinical Nutrition**; 81: 341-54, 2005.
- 2- HESS, S.Y.; ZIMMERMANN, M.B. The Effect of Micronutrient Deficiencies on Iodine Nutrition and Thyroid Metabolism. **Int. J. Vitam. Nutr. Res.**; 74: 2, 103-115, 2004.
- 3- NAVES, A. **Modulação hormonal**. 1a edição. São Paulo: VP Editora, 2010.
- 4- BREMMER, J.D.; McCAFFERY, P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**; 32 (2): 315-331, 2008.
- 5- RACHUT, K.M.; CHOUDHARY, B.J.; CHOUDHARY, J.P.R. et al. All-trans retinoic acid prevents development of cardiac remodeling in aortic banded rats by inhibiting the renin-angiotensin system. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**; 294: 633-644, 2007.
- 6- PASCHOAL, V.; MARQUES, N.; BRIMBERG, P.; DINIZ, S. **Suplementação Funcional Magistral: dos nutrientes aos compostos bioativos**. 1a edição. São Paulo: VP Editora, 2008.
- 7- ABDEL-WAHAB, Y.H.A.; O'HARTE, F.P.M.; MOONEY, M.H.; BARNET, C.R.; FLATT, P.R. Vitamin C Supplementation Decreases Insulin Glycation and Improves Glucose Homeostasis in Obese Hyperglycemic (*ob/ob*) Mice. **Metabolism**; 51 (4): 514-517, 2002.
- 8- BLOCK, G. et al. The effect of vitamins C and E on biomarkers of oxidative stress depends on baseline level. **Free Radicals Biology & Medicine**; 45: 377-384.
- 9- GRIMMES, G.; FIGENSCHAU, Y.; ALMAS, B. et al. Vitamin D, Insulin Secretion, Sensitivity, and Lipids. Results From a Case-Control Study and a Randomized Controlled Trial Using Hyperglycemic Clamp Technique. **Diabetes**. 60. 2011.
- 10- PITTAS, A.G.; LAU, J.; HU, F.; et al. The Role of Vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-Analysis. **J Clin Endocrinol Metab**; 92 (6): 2017-2029, 2007.
- 11- CHIU, K.C.; CHU, A.; GO, V.L.W. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. **Am J Clin Nutr**; 79: 820-5, 2004.
- 12- KAYANI, S.; RETNAKARAN, R.; KNIGHT, J.A. et al. Association of Vitamin D With Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**; 33: 77, 2010.
- 13- MANNING, P.J. et al. Effect of High-Dose Vitamin E on Insulin Resistance and Associated Parameters in Overweight Subjects. **Diabetes Care**; 27 (9): 2004.
- 14- YOSHIDA, M.; BOOTH, S.L.; MEIGS, J.B.; SALTZAM, E.; JACQUES, P.F. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. **American Journal of Clinical Nutrition**; 88: 210-125, 2008.
- 15- PATTAR, G.R.; TACKETT, L.; LIU, P. Chromium picolinate positively influences the glucose transporter system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycemic diabetic conditions. **Mutat Res**; 610 (1-2): 93-100, 2006.
- 16- HESS, S.Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**; 24 (1): 117-132, 2010.
- 17- LUNN, J.T.; DELANGE, F. Damaged Reproduction: The Most Important Consequence of Iodine Deficiency. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2001.
- 18- TOLMUNEN, T.; HINTIKKA, J.; RUUSUNEN, A. et al. Dietary Folate and the Risk of Depression in Finnish Middle-Aged Men A Prospective Follow-Up Study. **Psychother Psychosom**; 73: 334-339, 2004.
- 19- BJELLAND, I.; UELAND, S.E.V. Folate and Depression. **Psychother Psychosom**; 72: 59-60, 2003.
- 20- GUERRERO-ROMERO, F.; MÓRAN-RODRÍGUEZ, M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. **Acta Diabetol**; 39: 209-213, 2002.
- 21- SEELIG, M.S. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions: preventive and therapeutic implications. **J Am Coll Nutr**; 13 (5): 429-446, 1997.
- 22- EBY, G.; EBY, K.L. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. **Medical Hypotheses**; 2006.
- 23- BARBAGALLO, M.; DOMÍNGUEZ, L.J.; GALIOTO, A.; FERLISI, A. et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. **Molecular Aspects of Medicine**; 24: 39-52, 2003.
- 24- WANG, J.; YUEN, V.G.; McNEIL, J.H. Effect of Vanadium on Insulin Sensitivity and Appetite. **Metabolism**; 50 (6): 667-673, 2001.
- 25- ILOUZ, R.; KAIKANOVICH, O.; GURWITZ, D. et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  by bivalent zinc ions: insight into the insulin-mimetic action of zinc. **Biochemical and Biophysical Research Communications**; 295 (1): 102-106, 2002.
- 26- TAKEDA, A.; TAMANO, H. Zinc Signaling Through Glucocorticoid and Glutamate Signaling in Stressful Circumstances. **Journal of Neuroscience Research**; 88: 3002-3010, 2010.
- 27- SALGUEIRO, M.J.; KREBS, N.; ZUBILLAGA, M.; WEILL, R. et al. Zinc and Diabetes Mellitus: Is There a Need of Zinc Supplementation in Diabetes Mellitus Patients? **Biological Trace Element Research**; 81: 2001.
- 28- BILLICI, M.; YILDIRIM, F.; KANDIL, S. et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**; 28 (1): 181-190, 2004.