



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Cristal Werlang Muniz

**Diabetes mellitus tipo 2, obesidade e os metabolismos do ferro,
ácido fólico e vitamina B12: revisão bibliográfica**

Florianópolis

2024

Cristal Werlang Muniz

**Diabetes mellitus tipo 2, obesidade e os metabolismos do ferro,
ácido fólico e vitamina B12: revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em
Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina como requisito
para a obtenção do título em Nutrição.

Orientador: Prof. Titular Erasmo Benicio Santos de
Moraes Trindade, Dr.

Florianópolis

2024

Muniz, Cristal Werlang

Diabetes mellitus tipo 2, obesidade e os metabolismos do ferro, ácido fólico e vitamina B12 : revisão bibliográfica / Cristal Werlang Muniz ; orientador, Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade, 2024.

35 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. diabetes mellitus tipo 2. 3. obesidade. 4. metabolismo do ferro. 5. metabolismo do ácido fólico e vitamina B12. I. Trindade, Erasmo Benício Santos de Moraes. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Nutrição. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DO ORIENTADOR

Eu, Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade, professor do Curso de Nutrição, lotado no Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com a versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) da aluna Cristal Werlang Muniz, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 16 de dezembro de 2024.

Prof. Dr. Erasmo Benicio Santos de Moraes Trindade
Orientador do TCC

RESUMO

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e a obesidade são doenças multifatoriais associadas à inflamação crônica e desregulação metabólica, incluindo a resistência à insulina e alterações hormonais. Indivíduos com obesidade possuem risco de desenvolvimento de DM2 porque leva a uma resistência à ação da insulina nos tecidos-alvo pelo ambiente inflamatório crônico e pela produção de adipocinas como a leptina e a adiponectina que influenciam o controle metabólico. O ferro, o ácido fólico e a vitamina B12 são micronutrientes essenciais para diversos processos metabólicos no organismo como o transporte de oxigênio, síntese, replicação e reparação do DNA, eritropoiese, metabolismo da metionina e metabolismo energético celular. A obesidade também gera um risco de deficiência de ferro. A sobrecarga de ferro, por sua vez, pode levar ao estresse oxidativo e danos celulares e gera um risco de desenvolvimento da síndrome metabólica, independente da presença da obesidade. As deficiências de ácido fólico e vitamina B12 elevam os níveis de homocisteína, potencializando complicações cardiovasculares e exacerbando a DM2 porque está associada à superprodução de radicais livres, indução do estresse oxidativo, comprometimento das funções mitocondriais e inflamação sistêmica. Este trabalho teve como objetivo descrever as relações entre a DM2, obesidade e os metabolismos do ferro, ácido fólico e vitamina B12 por meio de uma revisão bibliográfica. Foram utilizados livros e artigos científicos com buscas em bases de conteúdo PubMed e SciELO, priorizando-se publicações dos últimos cinco anos. Conclui-se que essas condições estão interligadas, podendo agravar-se mutuamente e que a qualidade da dieta pode ter papel significativo na prevenção e manejo dessas doenças.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2; obesidade; metabolismo do ferro; ácido fólico; vitamina B12.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and obesity are multifactorial diseases associated with chronic inflammation and metabolic dysregulation, including insulin resistance and hormonal alterations. Individuals with obesity are at risk of developing T2DM because it leads to insulin resistance in target tissues due to a chronic inflammatory environment and the production of adipokines such as leptin and adiponectin, which influence metabolic control. Iron, folic acid, and vitamin B12 are essential micronutrients for various metabolic processes in the body, such as oxygen transport, DNA synthesis, replication and repair, erythropoiesis, methionine metabolism, and cellular energy metabolism. Obesity also poses a risk of iron deficiency. On the other hand, iron overload can lead to oxidative stress and cellular damage, increasing the risk of developing metabolic syndrome, regardless of the presence of obesity. Deficiencies in folic acid and vitamin B12 raise homocysteine levels, exacerbating cardiovascular complications and worsening T2DM, as they are associated with overproduction of free radicals, induction of oxidative stress, impairment of mitochondrial functions, and systemic inflammation. This study aimed to describe the relationships between T2DM, obesity, and the metabolisms of iron, folic acid, and vitamin B12 through a literature review. Books and scientific articles were used, with searches conducted in PubMed and SciELO databases, prioritizing publications from the last five years. It is concluded that these conditions are interconnected, can mutually exacerbate each other, and that diet quality can play a significant role in the prevention and management of these diseases.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; obesity; iron metabolism; folic acid; B12 vitamin.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	OBJETIVO GERAL	10
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	10
3	METODOLOGIA.....	11
4	DIABETES MELLITUS E OBESIDADE.....	12
5	METABOLISMO DO FERRO	20
5.1	METABOLISMO DO FERRO, OBESIDADE E DIABETES MELLITUS TIPO 2 22	
6	METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO E DA B12.....	26
6.1	METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO, B12 E DIABETES MELLITUS TIPO 2 31	
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um problema de saúde global em expansão (DeFronzo *et al.*, 2015). A DM2 é uma doença endócrina que envolve distúrbios na secreção de hormônios pancreáticos (insulina e glucagon), sensibilidade à ação da insulina e, de uma forma geral, no controle nos níveis de glicose no sangue (Rodacki *et al.*, 2022; DeFronzo *et al.*, 2015). A DM2 pode levar a complicações microvasculares (como retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (incluindo doenças cardiovasculares e doença vascular obstrutiva periférica) (DeFronzo *et al.*, 2015).

O desenvolvimento da DM2 está associado a diversos fatores, como uma alimentação inadequada (aumento do consumo de alimentos ultraprocessados e bebidas açucaradas), obesidade, sedentarismo, tabagismo e estilo de vida e padrões de comportamento pouco saudáveis (World Health Organization, 2019; DeFronzo *et al.*, 2015). Entende-se que cerca de 90% dos casos de Diabetes Mellitus tipo 2 poderiam ser evitados com mudanças no estilo de vida (DeFronzo *et al.*, 2015).

A DM2 está associada à obesidade porque esta é um fator de risco para o desenvolvimento do DM2 (DeFronzo *et al.*, 2015; González-Muniesa *et al.*, 2017). O excesso de adiposidade gera tanto um ambiente inflamatório crônico no organismo pelo excesso de produção das citocinas pró-inflamatórias, quanto leva a uma resistência à ação da insulina nos tecidos-alvo como os músculos (DeFronzo *et al.*, 2015; González-Muniesa *et al.*, 2017; Cox; Nelson, 2014). Além disso, o tecido adiposo é um tecido metabolicamente ativo e produz adipocinas como a leptina e a adiponectina, que influenciam no controle metabólico do organismo e favorecem a resistência insulínica (González-Muniesa *et al.*, 2017; Cox; Nelson, 2014).

Indivíduos com obesidade também possuem risco de deficiência de ferro, que pode ser parcialmente explicado pela distribuição do ferro: o tecido adiposo e o fígado são sensíveis aos valores de deposição de ferro e a deficiência sérica do ferro não necessariamente reflete o status desse mineral nos tecidos corporais. A obesidade está associada a um risco de deficiência de ferro enquanto também é, obviamente, um risco para a síndrome metabólica. O excesso de ferro, por sua vez, está associado a um risco metabólico uma vez que o ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e atacam componentes celulares incluindo proteínas, lipídeos e DNA (Grotto, 2008; Hilton *et al.*, 2023; Chifman *et al.*, 2014).

O ferro é um mineral essencial ao organismo porque está associado ao transporte de oxigênio, síntese, replicação e reparação do DNA, eritropoiese e metabolismo energético celular (Grotto, 2008; Hilton *et al.*, 2023). Seu metabolismo é dependente da ingestão dietética e absorção nos enterócitos, bem como a reciclagem de hemácias (Grotto, 2008; Hilton *et al.*, 2023; Chifman *et al.*, 2014). A regulação da absorção e reciclagem do ferro dependem da hepcidina, peptídeo cuja produção é induzida pela citocina pró-inflamatória interleucina 6 (IL-6) em casos de infecções e inflamações (Chifman *et al.*, 2014; Gammella *et al.*, 2017; Hilton *et al.*, 2023).

Assim como o ferro, o ácido fólico e a vitamina B12 são vitaminas do complexo B que estão envolvidas em diversas reações metabólicas do corpo e desempenham papel crucial no metabolismo de um carbono, fornecendo grupos metil para uma série de vias metabólicas como a síntese de DNA e o metabolismo da metionina (Clare *et al.*, 2019; Scaglione e Panzavolta, 2014). As deficiências desses dois micronutrientes prejudicam a síntese de metionina, porque ambos são necessários para esse processo e como resultado, a homocisteína (Hcy) e o ácido metilmalônico, subprodutos dessa reação, tem seus níveis elevados (Green *et al.*, 2017). A hiperhomocisteinemia está associada à superprodução de radicais livres, indução do estresse oxidativo, comprometimento das funções mitocondriais e inflamação sistêmica (Koklesova *et al.*, 2021; El-Khodary *et al.*, 2022).

Além da hiperhomocisteinemia aparecer na deficiência de B12 e de ácido fólico, ela também está associada ao diabetes, uma vez que os níveis de Hcy em pacientes com DM2 são elevados se em comparação com indivíduos que não apresentam diabetes (El-Khodary *et al.*, 2022). Em indivíduos com diabetes, a hiperhomocisteinemia está associada com a resistência à insulina, a dislipidemia e o mau controle da doença (El-Khodary *et al.*, 2022). A hiperhomocisteinemia também resulta em uma piora da DM2, porque induz a disfunção reversível das ilhotas das células β e inibição da secreção de insulina (El-Khodary *et al.*, 2022).

Percebe-se que os metabolismos do ferro, ácido fólico e vitamina B12 estão conectados com situações que levam a inflamação sistêmica, cenário que também é encontrado na situação diagnóstica de Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade. Assim, a pergunta que norteia essa revisão bibliográfica foi: *Quais são as relações entre os metabolismos do ferro, do ácido fólico e da vitamina B12 com a Diabetes Mellitus tipo 2?*

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever a relação entre a Diabetes Mellitus tipo 2, a obesidade e os metabolismos do ferro, ácido fólico e vitamina b12.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Realizar revisão bibliográfica sobre a relação entre a Diabetes Mellitus tipo 2, a obesidade e os metabolismos do ferro, do ácido fólico e da vitamina B12.

3 METODOLOGIA

Para este trabalho, foi feita uma revisão bibliográfica da literatura com diferentes tipos de documentos (artigos e livros didáticos). Para os artigos científicos, foi feita uma busca *on-line* em sites de artigos científicos Pubmed e SciELO com unitermos isolados ou associados no título ou resumo, filtrando-se os resultados para os últimos cinco anos e, quando não encontrados resultados, aumentando-se para dez anos.

Os unitermos consultados foram pesquisados como termos livres e foram os seguintes: “diabetes”, “diabetes mellitus”, “obesity”, “folate”, “folic acid”, “colabamin”, “vitamin B12”, “iron”, “iron”, “transferrin”, “metabolism”. Foram feitas associações entre os unitermos em especial “diabetes” e “diabetes mellitus” com um da seguinte lista: “obesity”, “folate”, “folic acid”, “colabamin”, “vitamin B12”, “iron”, “iron”, “transferrin”, “metabolism”.

A partir do resultado da busca, foram selecionados os artigos mais relevantes a partir do filtro disponível no site de busca (“best match” no Pubmed e “Relevância” no SciELO). Foi feita a leitura do resumo dos artigos e os que traziam revisões sobre o assunto foram selecionados para serem lidos e analisados. Priorizou-se artigos que traziam revisões (narrativas, sistemáticas e bibliográficas) sobre os termos pesquisados.

4 DIABETES MELLITUS E OBESIDADE

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) caracterizada pela desregulação do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (Defronzo *et al.*, 2015). A diabetes é uma doença com alta prevalência entre a população brasileira: 6,9% das pessoas no Brasil tem algum tipo de diabetes (Brasil, 2024), sendo a DM2 a mais comum (Rodacki *et al.*, 2022), correspondendo entre 90 e 95% dos casos (World Health Organization, 2019).

A DM2 é um problema grave de saúde global que cresceu rapidamente estando associado a grandes mudanças culturais, econômicas e sociais, envelhecimento da população, urbanização crescente e não planejada, mudanças do padrão de consumo alimentar (como o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados e bebidas açucaradas), obesidade, redução de atividade física, estilo de vida e padrões de comportamento pouco saudáveis, desnutrição fetal e aumento da exposição fetal à hiperglicemia durante a gravidez (World Health Organization, 2019).

Por não ter somente uma causa, entende-se que a DM2 é uma doença multifatorial que envolve fatores genéticos e ambientais, cujas alterações fisiopatológicas são caracterizadas por disfunção das células beta (β) pancreáticas, resistência à ação da insulina e inflamação crônica, fatores que dificultam progressivamente o controle dos níveis de glicose no sangue e podem levar ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares (Defronzo *et al.*, 2015).

As complicações a longo prazo da diabetes incluem retinopatia, nefropatia e neuropatias, além de um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, doença vascular periférica, obesidade, disfunção erétil, doença hepática gordurosa não alcoólica e doenças infecciosas como tuberculose (World Health Organization, 2019).

Na presença da DM2, os mecanismos de controle da glicose sanguínea estão alterados. Os sintomas característicos são: sede excessiva (polidipsia), micção frequente (poliúria) e excreção de grande quantidade de glicose na urina (glicosúria) (Cox; Nelson, 2014).

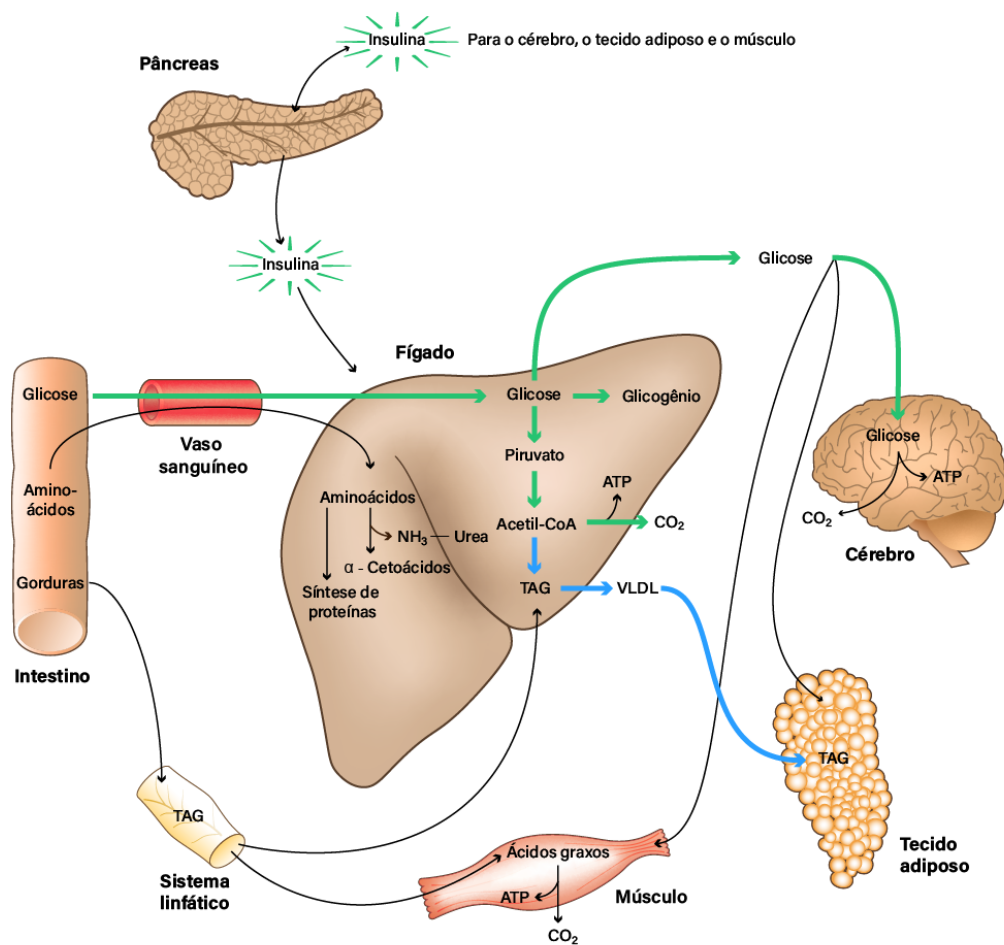
Contudo, como a DM2 é uma doença crônica e que se desenvolve lentamente, muitas vezes os sintomas não são graves, estão ausentes ou demoram para aparecer e só são percebidos quando a doença já está bem estabelecida (World Health Organization, 2019). Estima-se que uma percentagem significativa de casos de diabetes (30-80%, dependendo do país) não é diagnosticada (World Health Organization, 2019). Por isso, é importante prestar atenção nas condições que caracterizam a pré-diabetes: níveis alterados de glicose em jejum e/ou tolerância

diminuída à glicose e/ou níveis elevados de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) (DeFronzo *et al.*, 2015).

Na ausência da DM, uma quantidade aumentada de glicose no sangue após uma refeição rica em carboidratos provoca um aumento na secreção de insulina (e uma redução na secreção do glucagon) pelo pâncreas (Figura 1). A liberação de insulina é regulada basicamente pelo nível de glicose no sangue que irriga o pâncreas e acontece através de um circuito simples de retroalimentação: a insulina reduz a glicose sanguínea estimulando sua captação pelos tecidos; a redução na glicose sanguínea é detectada pelas células β pelo fluxo diminuído na reação da hexocinase; isto reduz ou interrompe a liberação da insulina (Cox; Nelson, 2014). Essa regulação por retroalimentação mantém a concentração da glicose sanguínea praticamente constante, apesar da grande variação que acontece na captação através dos alimentos (Cox; Nelson, 2014).

A insulina tem como função favorecer a conversão do excesso de glicose sanguínea em duas formas de armazenamento: glicogênio (no fígado e no tecido muscular) e triacilgliceróis (TAG) no tecido adiposo (Cox; Nelson, 2014). Ela estimula a captação da glicose disponível no sangue pelos músculos e pelo tecido adiposo através de receptores na membrana plasmática, convertendo a glicose em glicose-6-fosfato (Cox; Nelson, 2014). No fígado, a insulina também ativa a glicogênio-sintase e inativa a glicogênio-fosforilase, de modo que grande parte da glicose-6-fosfato é canalizada para formar glicogênio (Cox; Nelson, 2014). No fígado, a insulina também ativa a oxidação da glicose-6-fosfato em piruvato pela glicólise e a oxidação do piruvato em acetil-CoA (Cox; Nelson, 2014). Por último, ela também estimula a síntese de TAG nos adipócitos a partir dos ácidos graxos liberados pelos TAG da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (Cox; Nelson, 2014).

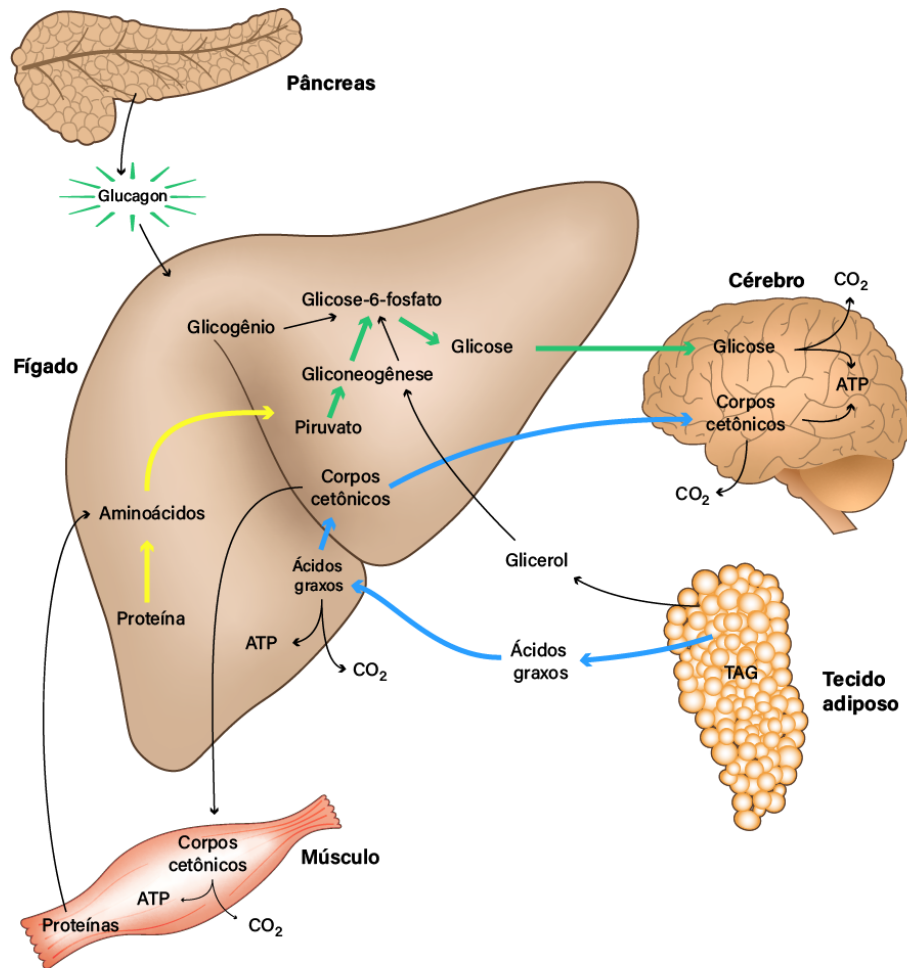
Figura 1 – O efeito da insulina no estado alimentado.



Fonte: Cox e Nelson (2014).

Várias horas após a ingestão de carboidratos, os níveis de glicose sanguínea diminuem levemente devido à oxidação da glicose pelo cérebro e por outros tecidos. A diminuição da glicose sanguínea desencadeia a secreção do glucagon e reduz a liberação da insulina (Cox; Nelson, 2014). O glucagon, em ação antagônica à insulina, causa um aumento na concentração sanguínea da glicose de várias maneiras (Figura 2). Ele estimula a degradação do glicogênio hepático por ativar a glicogênio-fosforilase e inativar a glicogênio-sintase (Cox; Nelson, 2014). Ele também inibe, no fígado, a degradação da glicose pela glicólise, e estimula sua síntese pela gliconeogênese (Cox; Nelson, 2014). Pela estimulação da degradação do glicogênio, prevenção da glicólise e promoção da gliconeogênese nos hepatócitos, o glucagon permite que o fígado exporte glicose, restaurando seu nível sanguíneo normal (Cox; Nelson, 2014).

Figura 2 – O efeito do glucagon no estado de jejum.



Fonte: Cox e Nelson (2014).

A perda de função das células β na DM2 não acontece desde o início da doença e passa a acontecer com seu desenvolvimento. Muitas pessoas com DM2 tem uma deficiência na produção de insulina quando a doença já está bem estabelecida, mas é comum que no início da doença os níveis absolutos de insulina aumentem por causa da resistência da ação da insulina nos tecidos periféricos (World Health Organization, 2019; Zaccardi *et al.*, 2015). Nos estágios iniciais da doença, as células β secretam insulina suficiente para superar a sensibilidade reduzida ao hormônio apresentada pelo músculo e pelo fígado, ou seja, acontece uma hipersecreção de insulina (Zaccardi *et al.*, 2015). Essa produção excessiva de insulina, eventualmente, faz com que as células β falhem e a falta de insulina aparece pela incapacidade do corpo de regular a glicose sanguínea, gerando um estado de hiperglicemia sanguínea, que é característico do diabetes (Cox; Nelson, 2014; Zaccardi *et al.*, 2015).

Diversos fatores contribuem para a falência das células β , incluindo o envelhecimento, anormalidades genéticas, resistência e/ou deficiência das incretinas (peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP)), lipotoxicidade, glicotoxicidade, resistência à insulina que leva ao estresse de células β , hipersecreção de Polipeptídeo das Ilhotas (IAPP), estresse reativo de oxigênio e ativação de vias inflamatórias. (DeFronzo *et al.*, 2015)

O risco de desenvolvimento da DM2 está associado a múltiplas razões incluindo a idade, obesidade, estilo de vida não saudável e ter tido Diabetes Gestacional (DMG) (World Health Organization, 2019). Adicionalmente, uma má nutrição no útero e no início da vida, combinada com a hiperalimentação mais tarde, podem contribuir para o aumento da prevalência de DM2, especialmente em populações que passam por rápidas transições nutricionais envolvendo mudanças de hábitos alimentares e redução da atividade física (DeFronzo *et al.*, 2015).

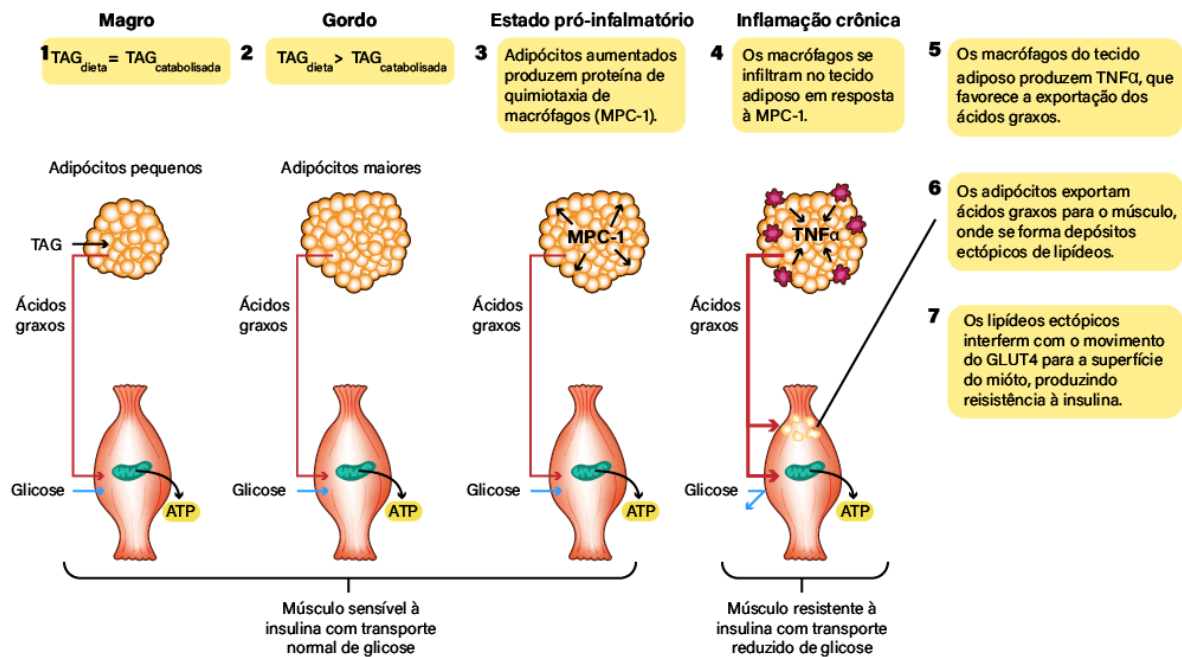
Além disso, o fator de risco mais importante para o DM2 é o aumento da adiposidade, que pode ser observado por níveis elevados de índice de massa corporal (IMC) (acima de 25kg/m^2) (DeFronzo *et al.*, 2015). Em contrapartida, independente do peso corporal, a presença de certos alimentos na dieta está associada com menor risco de desenvolvimento do DM2, sendo eles: maior ingestão de cereais integrais, vegetais de folhas verdes, nozes e café; menor consumo de grãos refinados, carne vermelha e processada e bebidas açucaradas; e ingestão moderada de álcool (DeFronzo *et al.*, 2015). A inatividade física é um fator comportamental chave para o aumento do risco e o comportamento sedentário (ficar diversas horas sentado por dia) também está associado ao aumento do risco (DeFronzo *et al.*, 2015). De Fronzo *et al.* (2015) traz estudos que demonstram que tanto a curta duração do sono (≤ 5 horas por noite) quanto a longa (≥ 9 horas por noite) estão associadas ao risco aumentado, assim como o trabalho em turnos rotativos. Por último, o tabagismo também é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de DM2, independente do peso corporal e de outros fatores de risco (DeFronzo *et al.*, 2015).

Percebe-se, portanto, que a DM2 está relacionada a diversos fatores modificáveis de estilo de vida e hábitos de vida. Logo, mais de 90% dos casos de DM2 poderiam ser prevenidos seguindo uma dieta saudável, mantendo um IMC menor ou igual a 25 kg/m^2 , se exercitando por pelo menos 30 minutos por dia, evitando fumar e consumindo álcool em moderação (DeFronzo *et al.*, 2015).

O diagnóstico de sobrepeso e obesidade é um achado comum em indivíduos com DM2, o que causa e/ou agrava a resistência à insulina; ainda, grande parte daqueles indivíduos com DM que não tem obesidade pelo critério do IMC possuem uma proporção maior de gordura

corporal na região abdominal (indicando a presença de gordura visceral) se comparada com as pessoas sem diabetes (Figura 3) (World Health Organization, 2019).

Figura 3 – Efeito da adiposidade na resistência à insulina.



Fonte: Cox e Nelson (2014).

A obesidade e a falta de atividade física levam à resistência à insulina que, juntamente com uma predisposição genética, exigem mais das células β , levando a uma falha na sua função e a um declínio progressivo na secreção de insulina (DeFronzo *et al.*, 2015). A resistência à insulina começa a acontecer muitos anos antes do DM2 estar instalado e não está presente apenas nos músculos e no fígado, que são os dois tecidos responsáveis pela maior parte da utilização de glicose após a ingestão de carboidratos, mas também nos tecidos adiposo, renal, trato gastrointestinal, vascular, cerebral e células β pancreáticas (DeFronzo *et al.*, 2015).

A secreção de insulina pode refletir o tamanho das reservas de gordura e o equilíbrio do fluxo de energia, ou seja, o nível de glicose no sangue (Cox; Nelson, 2014). Além de sua função endócrina em vários tecidos, a insulina também age no sistema nervoso central, mais especificamente no hipotálamo, para inibir a ingestão de alimento (Cox; Nelson, 2014). Os receptores de insulina dos neurônios orexigênicos do núcleo arqueado inibem a liberação de Neuropeptídeo Y (NPY), e os receptores de insulina dos neurônios anorexigênicos estimulam a produção de hormônio estimulante de alfa-melanócitos (α -MSH), reduzindo, dessa forma, o influxo de combustível e aumentando a termogênese (Cox; Nelson, 2014). A insulina também

envia sinais ao músculo, ao fígado e ao tecido adiposo para aumentarem a conversão de glicose em acetil-CoA, fornecendo o material de partida para a síntese de gordura (Cox; Nelson, 2014).

O tecido adiposo é um tecido metabolicamente ativo e não somente um reservatório de energia para o corpo humano. É um órgão endócrino importante, produzindo hormônios peptídicos conhecidos como adipocinas (Cox; Nelson, 2014). Esses hormônios podem agir localmente (ação autócrina e parácrina) ou sistemicamente (ação endócrina), levando informações para outros tecidos e para o cérebro sobre a adequação das reservas de energia (TAG) armazenadas no tecido adiposo (Cox; Nelson, 2014). Entre os hormônios produzidos pelo tecido adiposo estão a leptina e a adiponectina.

A leptina, ao alcançar o cérebro, age nos receptores hipotalâmicos e reduz o apetite. O receptor de leptina é expresso principalmente em regiões do cérebro que regulam o comportamento alimentar, os neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo. A função da leptina é conduzir a mensagem de que as reservas de gordura são suficientes e promover uma redução na captação de combustível e um aumento no gasto de energia. A leptina também estimula o sistema nervoso simpático aumentando a pressão sanguínea, a frequência cardíaca e a termogênese, pelo desacoplamento das mitocôndrias dos adipócitos marrons (Cox; Nelson, 2014).

A adiponectina, outro hormônio peptídico produzido quase exclusivamente no tecido adiposo, é uma adipocina que sensibiliza outros órgãos para os efeitos da insulina, protege contra a aterosclerose e inibe respostas inflamatórias. A adiponectina circula no sangue e tem efeito potente sobre o metabolismo dos ácidos graxos e dos carboidratos no fígado e no músculo porque ela aumenta a captação de ácidos graxos pelos miócitos, a partir do sangue, e a taxa da β -oxidação no músculo; ela também bloqueia a síntese de ácidos graxos e a gliconeogênese nos hepatócitos e estimula a captação de glicose e seu catabolismo no fígado e no músculo. A adiponectina parece ser uma ligação importante entre o DM2 e seu mais importante fator de predisposição, a obesidade, uma vez que pessoas com obesidade ou DM2 possuem níveis sanguíneos de adiponectina mais baixos do que os controles sem presença de diabetes (Cox; Nelson, 2014).

O comportamento do tecido adiposo com relação ao excesso de energia ingerido pela pessoa tem um efeito importante na severidade e quantidade de complicações de saúde relacionadas à obesidade. Se o tecido adiposo subcutâneo não puder se expandir por hiperplasia das células adiposas (as razões para tal ainda são desconhecidas), as moléculas de triglicerídeos armazenadas vão primeiro contribuir para a hipertrofia de adipócitos (crescimento do tecido devido ao aumento das células) até que esses adipócitos hipertrofiados não consigam se

expandir, se rompem e isso gere uma invasão de macrófagos e/ou o aumento da liberação de adipocinas pró-inflamatórias e diminuição de liberação de adipocinas antiinflamatórias (adiponectina) como demonstrado na Figura 3 (González-Muniesa *et al.*, 2017).

Esses fenômenos contribuem para a criação de um ambiente pró-inflamatório e resistente à insulina em pessoas com obesidade. Além disso, à medida que a capacidade de expansão desses adipócitos hipertrofiados se torna saturada, o excesso de moléculas de triglicerídeos não tem para onde ir no tecido adiposo subcutâneo e passa a ser armazenado em locais indesejados como fígado, coração, rins e pâncreas (gordura ectópica) que, por sua vez, também gera um ambiente aterogênico, diabetogênico e inflamatório nas células (González-Muniesa *et al.*, 2017).

Nos adipócitos, a resistência à insulina e a inflamação levam à produção e liberação de ácidos graxos livres (AGL) e citocinas pró-inflamatórias que provocam resistência à insulina, como a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e resistina. A proteína 4 de ligação ao retinol (RBP4) aumenta e pode contribuir para a resistência à insulina; o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI1) não afeta a resistência à insulina, mas tem relação em complicações da obesidade como a aterosclerose acelerada e DM2 (DeFronzo *et al.*, 2015). Todos esses fatores contribuem para o acúmulo de metabólitos lipídicos tóxicos (diacilglicerol (DAG), ceramidas e acil-CoAs) em miócitos e hepatócitos, que prejudicam a sinalização da insulina (via IRS-fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)) e ativam vias inflamatórias (JUN amino quinase terminal (JNK), quinase I κ B (IKK) e proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK)), que prejudicam ainda mais a via de transdução do sinal da insulina (DeFronzo *et al.*, 2015). A disfunção mitocondrial que predispõe ao acúmulo de DAG e à ativação da proteína nuclear quinase C (PKC), bem como à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ao aumento do estresse do retículo endoplasmático (ER) exacerbam ainda mais a resistência à insulina (DeFronzo *et al.*, 2015).

Percebe-se, portanto, como a obesidade está diretamente ligada ao desenvolvimento da resistência à insulina e, subsequentemente, ao desenvolvimento do DM2.

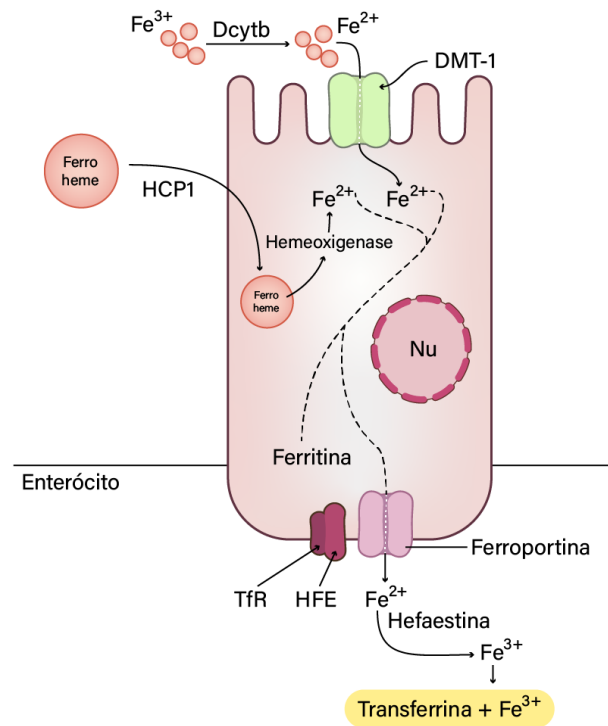
5 METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um mineral vital para a homeostase celular (Grotto, 2008). Ele é essencial para diversas funções como a eritropoiese, o transporte de oxigênio, a síntese, replicação e reparação do DNA e o metabolismo energético celular (Grotto, 2008; Hilton *et al.*, 2023). O ferro também é necessário para a síntese de hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, da mioglobina no tecido muscular e dos citocromos no fígado (Grotto, 2008). O ferro é um fator essencial inerente à sobrevivência, ao desenvolvimento e à diferenciação de células, tecidos e órgãos (Ni *et al.*, 2022).

Dada a importância do ferro no funcionamento celular, alterações na sua homeostase impactam e geram consequências em todo organismo. A deficiência de ferro pode acarretar em prejuízos no transporte de oxigênio e replicação do DNA, sendo a anemia a manifestação mais relevante (Grotto, 2008). Por outro lado, o excesso de ferro também é prejudicial, uma vez que o ferro livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio que são tóxicas e atacam componentes celulares incluindo proteínas, lipídeos e DNA (Grotto, 2008; Hilton *et al.*, 2023; Chifman *et al.*, 2014).

Um indivíduo adulto tem no seu organismo cerca de 3-5g de ferro (Chifman *et al.*, 2014; Grotto, 2008), sendo cerca de 60% na forma de Hb, 10% na mioglobina muscular e o restante estocado no fígado nos hepatócitos e macrófagos reticuloendoteliais (Chifman *et al.*, 2014). O ferro utilizado no organismo é proveniente de duas fontes: da alimentação e da reciclagem de hemácias (Grotto, 2008). O ferro inorgânico ou ferro não-heme (Fe^{3+}) está disponível em diversos alimentos sendo suas principais fontes os vegetais e cereais e ele é absorvido pelos enterócitos duodenais (Grotto, 2008; Chifman *et al.*, 2014). Para ser transportado pela membrana celular do enterócito pelo transportador de membrana DMT-1, o Fe^{3+} precisa ser reduzido a Ferro heme (Fe^{2+}), processo que acontece por meio da ação da ferriredutase Cybrd1 (DcytB) (Figura 4) (Grotto, 2008; Chifman *et al.*, 2014). O mecanismo de absorção do ferro heme não é totalmente compreendido (Chifman *et al.*, 2014), mas se dá pela quebra das Hb e mioglobinas contidas na carne vermelha (Grotto, 2008), que liberam o Fe^{2+} .

Figura 4 – Absorção do ferro não-heme no enterócito duodenal.



Fonte: Grotto (2008).

A reciclagem de hemácias, segunda fonte de ferro para o organismo, é feita pelos macrófagos (Grotto, 2008; Chifman *et al.*, 2014). Macrófagos recapturam ferro de eritrócitos danificados e senescentes fazendo primeiro a fagocitose desses eritrócitos e então catabolizando o heme usando a heme oxigenase para liberar o ferro (Chifman *et al.*, 2014). Como a maior parte do ferro no organismo está associada à molécula de HB, a fagocitose e a degradação de hemácias representam uma fonte importante de ferro diária (cerca de 25 a 30mg/dia) (Grotto, 2008). O Fe^{2+} também pode ser estocado no próprio macrófago na forma de ferritina ou pode ser exportado pela ferroportina (Grotto, 2008). Por este motivo, a ferritina tem sido descrita como um marcador de inflamação crônica ou aguda e de ativação dos macrófagos M1 (Plays *et al.*, 2021). Um aumento significativo da ferritina sérica pode indicar a ativação do sistema monócito-macrófago, que é parte crucial da tempestade inflamatória de citocinas (Plays *et al.*, 2021).

O ferro fica estocado nas células reticuloendoteliais do fígado, baço e medula óssea, no formato de ferritina e hemossiderina (Grotto, 2008). A ferritina é uma proteína citosólica cujas principais funções são oxidar e sequestrar o excesso de ferro em um núcleo mineral de ferrihidrita (Chifman *et al.*, 2014). A ferritina é um polímero composto de 24 subunidades de

cadeias pesadas (Ferritina H) e cadeias leves (Ferritina L) de polipeptídeos (Grotto, 2008; Plays *et al.*, 2021; Chifman *et al.*, 2014; Theil, 2003). A ferritina vem sendo caracterizada como proteína citosólica, mas ela também está presente em outros compartimentos celulares como o núcleo, mitocôndria, lisossomos e uma pequena parte no sêrum celular (Plays *et al.*, 2021). A composição da subunidade de ferritina depende do tipo de célula e status fisiológico e pode acumular até 4500 átomos de ferro (Grotto, 2008; Plays *et al.*, 2021; Chifman *et al.*, 2014). Uma vez que o átomo livre de ferro pode promover a formação de espécies reativas, a ferritina é crucial para prevenir danos celulares causados por ele e por manter o excesso desse mineral na sua forma não reativa (Chifman *et al.*, 2014).

O metabolismo do ferro é regulado em um nível sistêmico pela hepcidina, um peptídeo produzido principalmente pelos hepatócitos, que se liga à ferroportina, o único exportador de ferro não-heme (Gammella *et al.*, 2017; Hilton *et al.*, 2023). A hepcidina é expressa em menor grau em outros tecidos, incluindo as células β pancreáticas e o tecido adiposo (Hilton *et al.*, 2023). Ela é liberada em resposta ao aumento da saturação de ferro da transferrina sérica, aumento dos estoques de ferro hepático ou em caso de inflamação (Hilton *et al.*, 2023). A hepcidina gera um *feedback* negativo para reduzir a disponibilidade do ferro causando a degradação do transportador de ferroportina, reduzindo assim a absorção do ferro nos enterócitos e inibindo a liberação desse mineral nos enterócitos duodenais, macrófagos e hepatócitos (Chifman *et al.*, 2014; Hilton *et al.*, 2023). Altos valores de hepcidina reduzem a absorção de ferro e vice-versa (Chifman *et al.*, 2014).

A hepcidina é regulada principalmente pela via de sinalização BMP/SMAD: proteínas ósseas morfogênicas (BMPs) fosforilam SMAD1/5/8 que, ao ligar no SMAD4, translocam para o núcleo para ativar os genes alvo, incluindo a hepcidina (Hilton *et al.*, 2023). A citocina pró-inflamatória IL-6 induz a produção de hepcidina pela fosforilação do STAT3, ou seja, em resposta a infecções e inflamações a hepcidina aumenta, causando o sequestro do ferro como uma defesa contra as bactérias siderofílicas, cujo crescimento e virulência são exacerbados na presença de ferro (Hilton *et al.*, 2023). A regulação da absorção e reciclagem do ferro, dependente da hepcidina, determina a quantidade de ferro que circula ligada à transferrina de forma segura (Gammella *et al.*, 2017).

5.1 METABOLISMO DO FERRO, OBESIDADE E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Como discutido anteriormente, a obesidade está diretamente ligada ao desenvolvimento da resistência à insulina e, subsequentemente, ao desenvolvimento do DM2.

Já é bem estabelecido que pessoas com obesidade tem valores séricos baixos de ferro. Adultos com obesidade tem maior risco de ter deficiência de ferro e isso pode ser parcialmente explicado pelos padrões dietéticos desses indivíduos. A combinação problemática do sobrepeso e obesidade concomitante com a subnutrição e deficiência de micronutrientes já são reconhecidas como um problema de saúde pública. No entanto, pessoas com obesidade possuem níveis elevados de hepcidina que aumentam com o aumento do IMC, sugerindo que os níveis séricos de ferro não são puramente resultado das fontes nutricionais ou de diluição (Hilton *et al.*, 2023).

Outro possível mecanismo que explica o status do ferro na obesidade central (obesidade que concentra o acúmulo de gordura visceral na região central do corpo) é sua associação com uma inflamação sistêmica leve e um ambiente pró-inflamatório, com a liberação de adipocinas como leptina, TNF, resistina e IL-6 (González-Muniesa *et al.*, 2017; Hilton *et al.*, 2023). Como mencionado, a IL-6 regula positivamente a hepcidina diretamente pela sinalização do STAT3 no fígado (Hilton *et al.*, 2023). A expressão da hepcidina também aumenta no tecido adiposo na obesidade (Hilton *et al.*, 2023).

A quantidade de ferro ingerida e de seus estoques pode influenciar o peso corporal alterando a taxa metabólica basal; pessoas e animais com deficiência de ferro têm um controle de glicose e termorregulação prejudicados (Hilton *et al.*, 2023). Pessoas com obesidade tem maior deposição de ferro no hipotálamo, região do encéfalo que desempenha um papel crucial no apetite e na regulação central da ingestão de alimentos (Hilton *et al.*, 2023). A sobrecarga e a deficiência de ferro também regulam a leptina, gerando efeitos no apetite e na regulação central de ingestão de alimentos (Hilton *et al.*, 2023; Harrison *et al.*, 2023).

A sobrecarga de ferro é um fator de risco para diabetes observado especialmente nas síndromes de sobrecarga de ferro, como a talassemia e a hemocromatose (HH) (Simcox e McClain, 2013; Hilton *et al.*, 2023), mas também está associada em condições não patológicas (Simcox e McClain, 2013). A sobrecarga de ferro também está associada a outras complicações como esteatose hepática não alcoólica, doenças de Parkinson e Alzheimer, câncer de colo e mama e doenças cardiovasculares (Harrison *et al.*, 2023). O ferro desempenha um papel direto e causal na patogênese do diabetes mediado tanto pela falência das células β quanto pela resistência à insulina (Simcox e McClain, 2013).

As talassemias são anemias hemolíticas hereditárias causadas pela síntese deficiente da cadeia α (como na α -talassemia) ou das cadeias β -globulinas (como nas β -talassemias) que constituem o tetrâmero da Hb adulta (Hilton *et al.*, 2023). Pacientes com talassemia tem sobrecarga de ferro devido ao grande número de transfusões necessárias para manter níveis adequados de eritrócitos bem como por uma maior absorção de ferro (Simcox e McClain, 2013).

O risco aumentado de diabetes também foi observado em outras situações que são necessárias grandes quantidades de transfusões, como após o transplante de medula óssea, apesar da interpretação desses estudos ser complicada pelos efeitos adicionais na produção e secreção de insulina dos agentes quimioterápicos como os glicocorticóides e asparaginase (Simcox e McClain, 2013; Harrison *et al.*, 2023). Cerca de 20-30% dos pacientes com β -talassemia possuem diabetes, caracterizada tanto pela resistência à insulina quanto pela deficiência relativa de insulina devido a falência das células β (Hilton *et al.*, 2023).

A hemocromatose é uma síndrome autossômica recessiva que gera uma desordem da homeostase do ferro, caracterizada pelo aumento da absorção intestinal do ferro e liberação do ferro pelos macrófagos, levando a um *pool* de ferro circulante expandido como resultado do aumento da saturação da transferrina (Zoller *et al.*, 2022). A maior parte dos pacientes com hemocromatose são homozigotos para uma mutação no gene HFE que resulta na substituição do C282Y na proteína HFE (Simcox e McClain, 2013). A proteína HFE normal é parcialmente necessária para a estimulação do ferro para a liberação de hepcidina e na sua ausência sua expressão é reduzida, o que aumenta a absorção do ferro pelo organismo mesmo com uma concentração alta do ferro (Simcox e McClain, 2013). Essa condição leva a um acúmulo de ferro no organismo que normalmente se manifesta no fígado e, se não tratado, pode resultar em fibrose, cirrose e câncer hepático (Zoller *et al.*, 2022). Outras manifestações comuns da hemocromatose são diabetes, osteoporose, artropatias, cardiomiopatias, pigmentação da pele e falência das gônadas (Zoller *et al.*, 2022; Limdi e Crampton, 2004). A prevalência de diabetes é de 13-22% e tolerância à glicose diminuída é de 18-30% em pacientes com HH (Simcox e McClain, 2013).

Os indivíduos com HH e que possuem diabetes apresentam resistência à insulina, mas a grande maioria desses indivíduos (80%) também tem diagnóstico de obesidade (Simcox e McClain, 2013). Simcox e McClain (2013) trazem a hipótese de que uma possível interpretação desses dados é que a própria HH é diabetogênica principalmente devido à diminuição da secreção de insulina, enquanto a obesidade gera a partir de um mecanismo independente a resistência à insulina, e essa combinação resulta assim no diabetes. Indivíduos com HH não conseguem gerar um aumento da secreção de insulina devido à disfunção nas células β gerada pela deposição de ferro nestas células e, subsequentemente, sua morte celular (Miao *et al.*, 2023) e, portanto, são altamente propensos a desenvolver diabetes quando resistentes à insulina (Simcox e McClain, 2013). Consistente com esta hipótese, as anormalidades na secreção de insulina, mas não a sensibilidade à insulina melhora quando pessoas com HH são submetidas a flebotomia (Simcox e McClain, 2013; Hilton *et al.*, 2023).

Podemos observar diferenças importantes entre as patologias: a hemocromatose é caracterizada por valores baixos de hepcidina, enquanto na sobrecarga de ferro devido às transfusões (ou excesso proveniente da dieta) os níveis de hepcidina são altos (Harrison *et al.*, 2023).

Os hepatócitos desempenham dupla função no metabolismo do ferro porque servem como principal local de estoque de ferro no organismo, mas também regulam o ferro sérico secretando a hepcidina (Miao *et al.*, 2023). Miao *et al.* (2023) sugerem que a disfunção na síntese de hepcidina pelos hepatócitos também desempenha um papel na patogênese do DM2 e suas complicações, uma vez que uma expressão insuficiente de hepcidina resulta em uma sobrecarga de ferro que, por sua vez, aciona uma produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que causam dano nas células β levando a resistência insulínica.

Hilton *et al.* (2023) pontua como parece ser contraintuitivo que a obesidade esteja associada a um risco de deficiência de ferro e é obviamente, um risco para a síndrome metabólica, enquanto que o excesso de ferro esteja associado a um risco metabólico. Os autores explicam que isso pode ser parcialmente explicado pela distribuição do ferro: o tecido adiposo e o fígado são sensíveis aos valores de deposição de ferro e a deficiência sérica do ferro não necessariamente reflete o status desse mineral nos tecidos corporais.

DM2 e obesidade são doenças marcadas pela inflamação crônica e ambiente pró-inflamatório (González-Muniesa *et al.*, 2017; DeFronzo *et al.*, 2015). Além disso, pode-se observar que há extensa e intrincada relação entre estas doenças e o metabolismo do ferro. Tanto a deficiência de ferro quanto a sobrecarga estão conectadas com a obesidade e a diabetes e vice-versa.

6 METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO E DA B12

Ácido fólico, também conhecido como folato e vitamina B9, é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B (Sijilmassi, 2019). O folato é uma vitamina essencial uma vez que ela não pode ser sintetizada pelo corpo humano, devendo ser obtida através da alimentação ou suplementação (Sijilmassi, 2019). O folato é um micronutriente essencial para o funcionamento normal das células, desempenhando um papel crucial em prevenir defeitos na formação do tubo neural, está envolvido em algumas formas de anemia e diversas outras condições de saúde como doenças cardiovasculares e câncer (Scaglione e Panzavolta, 2014).

O ácido fólico desempenha um papel crucial no metabolismo de um carbono (1C) (Scaglione e Panzavolta, 2014), metabolismo que compreende uma série de vias metabólicas interligadas as quais incluem os ciclos da metionina e do folato, essenciais para a função celular e que fornecem unidades 1C (grupos metil) para a síntese de DNA, poliaminas, aminoácidos, creatina e fosfolipídios (Clare *et al.*, 2019). Esse processo é necessário para várias funções, incluindo: síntese de precursores de purina e pirimidina para ácidos nucleicos; metabolismo de aminoácidos como metionina, serina, glicina e histidina; e criação de agentes metiladores necessários para o metabolismo e a expressão gênica (Scaglione e Panzavolta, 2014).

Folato é o termo genérico utilizado para uma família de compostos incluindo o ácido fólico e seus derivados como 5-metiltetra-hidrofolato (5-MTHF), 5-formiltetra-hidrofolato (ácido folínico), 10-formil-THF, 5,10-metileno-THF e THF não substituído (Scaglione e Panzavolta, 2014).

Os estoques de folato em um humano adulto variam de 5 a 30 mg e a recomendação de ingestão diária depende da idade, sexo e se há gravidez, mas é normalmente de 400 µg/dia para adultos e 600 µg/dia durante a gravidez (Socha *et al.*, 2020).

A deficiência de folato está associada a diversos fatores, entre eles: baixa ingestão, má absorção, aumento da demanda, uso de medicamentos que interfiram no seu metabolismo e fatores genéticos. A baixa ingestão de folato é uma das principais causas de sua deficiência e está associada a uma dieta pobre de alimentos fontes dessa vitamina (folhas verdes, frutas, castanhas, ovos e carnes), condição que é mais observada em países do sul global (Socha *et al.*, 2020; Ebara *et al.*, 2017; Malouf *et al.*, 2008). Já em países do norte global, a deficiência de folato está associada mais comumente com o alcoolismo, devido à má absorção e à ingestão alimentar reduzida (Socha *et al.*, 2020; Koury *et al.*, 2004; Ebara *et al.*, 2017; Malouf *et al.*, 2008).

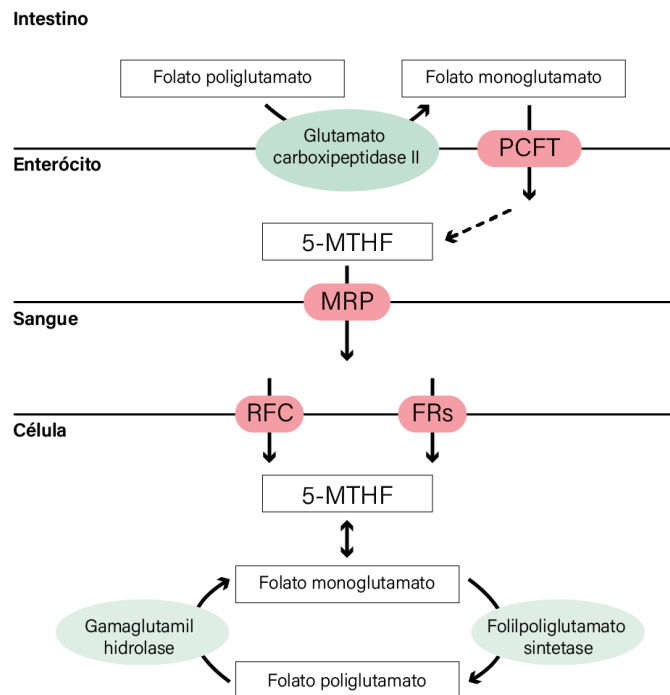
A absorção do folato ocorre principalmente no duodeno e jejuno proximal (Shulpekova *et al.*, 2021; Scaglione e Panzavolta, 2014). Os folatos poliglutamatos, encontrados nos alimentos, precisam primeiramente ser hidrolisados em monoglutamatos pela enzima glutamato carboxipeptidase II antes da sua absorção, processo que ocorre nos enterócitos presentes na borda em escova do intestino delgado (Shulpekova *et al.*, 2021). A hidrólise e a absorção são otimizadas em um pH baixo, fornecido pelos transportadores intestinais de Na^+/H^+ (Shulpekova *et al.*, 2021).

A absorção dos monoglutamatos de folato (Figura 5) ocorre através de mecanismos passivos e mediados por transportadores, sendo que a absorção passiva ocorre principalmente em altas doses de folato (Scaglione e Panzavolta, 2014).

A absorção mediada por transportadores ocorre predominantemente no intestino delgado, no duodeno, através de três sistemas: transportador de folato acoplado a prótons (PCFT), receptores de folato (FRs) e o transportador de folato reduzido (RFC) (Scaglione e Panzavolta, 2014). O transportador de folato reduzido (RFC) é a principal via de transporte para a maioria das células, entregando folato do plasma para o espaço intracelular. Existem três isoformas de receptores de folato (FRs), α , β e γ . Os FRs tem alta afinidade pelo ácido fólico e 5-metil-THF e baixa afinidade pelos outros tipos de folato (Shulpekova *et al.*, 2021).

De acordo com Shulpekova *et al.* (2021), o transportador de folato acoplado a prótons (PCFT) tem papel fundamental na absorção do folato e funciona como um importador de folato-próton, uma vez que mais de dois prótons são co-transportados com cada ânion bivalente de folato para contabilizar com a carga positiva do complexo PCFT-folato-próton. PCFT pode ser considerado como um transportador apical epitelial clássico, expresso em grande quantidade nos enterócitos (maior expressão encontrada no jejuno e duodeno), túbulos renais, hepatócitos, placenta e retina (Shulpekova *et al.*, 2021; Field *et al.*, 2018).

Figura 5 – Absorção do folato.



Fonte: Ebara (2017).

Condições que afetam a absorção de nutrientes no intestino delgado como a doença celíaca e a síndrome inflamatória intestinal também podem levar à deficiência de folato (Socha *et al.*, 2020). Williamson *et al.* (2022) pontua que há diversas evidências sugerindo que o excesso de ácido fólico, especialmente suplementado na forma sintética, reduz a atividade da enzima metilenotetrahydrofolato redutase (MTHFR), levando a níveis elevados de folato não metabolizado na corrente sanguínea e potencialmente exacerbando sua deficiência. Alguns medicamentos interagem com o metabolismo do folato e podem causar sua deficiência, como a metformina, medicamento usado para controlar a glicose sanguínea em pacientes com DM2 (Malouf *et al.*, 2008). Algumas condições fisiológicas aumentam a demanda por folato, tornando os indivíduos mais suscetíveis à deficiência, incluindo a gravidez, anemia hemolítica, puberdade e presença de eczemas (Socha *et al.*, 2020; Koury *et al.*, 2004; Ebara *et al.*, 2017).

A deficiência de folato está associada a diversas condições de saúde como doenças cardiovasculares, câncer, defeitos na formação do tubo neural, sendo que a apresentação mais comum é a anemia megaloblástica. O folato é responsável pela remetilação da homocisteína na síntese para metionina, purina e pirimidina e metilação da citosina no DNA e nas histonas, causando doenças crônicas causadas por certas anormalidades na síntese de proteínas, síntese do DNA e expressão gênica (Ebara *et al.*, 2017).

No caso da anemia megaloblástica, problemas na síntese de DNA levam à inibição da maturação dos precursores eritropoiéticos, resultando em uma produção ineficaz de células vermelhas e um aumento do volume médio celular das células vermelhas (VCM) além de hemólise intramedular e, como consequência, eritrócitos grandes e anormais aparecem na medula óssea (Ebara *et al.*, 2017; Socha *et al.*, 2020). Além da deficiência de folato, seja pela ingestão deficiente ou problemas no seu metabolismo, a deficiência das vitaminas B6 e B12 também causam a elevação na homocisteína, logo, também estão associadas ao surgimento da anemia megaloblástica (Ebara *et al.*, 2017) uma vez que aumento dos níveis de homocisteína e do folato na forma metiltetrahydrofolato leva a uma depleção dos tetrahydrofolatos usados na síntese de tiamina e purina (Smith *et al.*, 2018).

A vitamina B12 ou cobalamina, é uma vitamina essencial produzida por microrganismos e é obtida quase exclusivamente através de alimentos de origem animal (Socha *et al.*, 2020; Tran *et al.*, 2016). Ela é solúvel em água e mesmo em altas doses não é considerada tóxica (Tran *et al.*, 2016). A B12 possui um papel importante no metabolismo celular, especialmente nos processos de síntese de DNA, metilação e metabolismo mitocondrial (Green *et al.*, 2017).

Sua deficiência está associada à anemia megaloblástica como mencionado anteriormente, mas também à anemia perniciosa e outras doenças como problemas neurológicos, sintomas cardiovasculares e acidúria metilmalônica (MMA), não se limitando a estes (Smith *et al.*, 2018). No organismo humano, ela funciona como um co-fator essencial para duas enzimas: metionina sintase e L-metilmalonil-coA mutase, ambas direta ou indiretamente envolvidas no metabolismo da homocisteína (Hcy) (Paniz *et al.*, 2005).

Tanto a vitamina B12 quanto o folato são necessários para a síntese de metionina, na qual um grupo metil é transferido do metiltetrahydrofolato para a homocisteína pela metionina sintase com o metil-B12 atuando como uma coenzima para formar a metionina (Green *et al.*, 2017). O tetrahydrofolato resultante pode então ser devolvido para o *pool* do folato e estar disponível para a produção de metileno-tetrahydrofolato, a forma necessária para a síntese *de novo* da timidina (necessária para a replicação e reparo do DNA) (Green *et al.*, 2017). A B12 também está envolvida na conversão do metilmalonil-CoA em succinil-CoA pela enzima metilmalonil-CoA mutase com o adenosil-B12 como cofator (Green *et al.*, 2017). A deficiência da B12 faz com que os substratos dessas reações, a homocisteína e o ácido metilmalônico, tenham seus níveis elevados (Green *et al.*, 2017).

A recomendação dietética diária (RDA) da B12 é de 2-3 µg/dia e ela é facilmente obtida por aqueles que comem grandes quantidades de produtos de origem animal ou fazem

uso de suplementos (Smith *et al.*, 2018; Green *et al.*, 2017). Boas fontes alimentares dessa vitamina incluem carnes, fígado, peixes, ovos, mariscos e laticínios (Smith *et al.*, 2018; Socha *et al.*, 2020; Tran *et al.*, 2016). Dessa maneira, vegetarianos e veganos estão mais suscetíveis à deficiência de B12, sendo o grupo dos veganos mais preocupante porque obtém apenas cerca de 0-0,25 µg/dia (Green *et al.*, 2017). Além dos grupos que excluem alimentos de origem animal voluntariamente por questões éticas, culturais, religiosas ou pessoais, a baixa ingestão desses alimentos pode ser involuntária pela baixa acessibilidade desses produtos (Green *et al.*, 2017).

O mecanismo de absorção da B12 dietética é complexo e envolve proteínas de ligação que facilitam sua absorção, incluindo a haptocorrina (HC), o fator intrínseco (FI) e a transcobalamina (TC) (Socha *et al.*, 2020; Smith *et al.*, 2018). A vitamina B12 é liberada pela digestão de proteínas de origem animal no estômago pelo suco gástrico e pela pepsina, sendo então capturada pela HC (Paniz *et al.*, 2005). A HC, produzida na saliva e no estômago, se liga à B12 em um complexo que não interage no estômago com o FI, secretado pelas células gástricas parietais (Socha *et al.*, 2020; Paniz *et al.*, 2005). É somente quando o complexo B12-HC chega no duodeno, onde a tripsina e outras enzimas pancreáticas clivam a haptocorrina e deixam a B12 livre que ela se ligue ao fator intrínseco, formando um complexo capaz de resistir às enzimas proteolíticas da luz intestinal (Socha *et al.*, 2020; Paniz *et al.*, 2005). Posteriormente, o complexo B12-FI se liga aos receptores na superfície da mucosa dos enterócitos do íleo, de onde é transportado para a circulação, e então a B12 se liga à transcobalamina II (TC-II) (Socha *et al.*, 2020). Quando a B12 chega na circulação conectada à TC-II, receptores específicos internalizam a vitamina na forma de complexo TC-B12 em células-tronco hematopoiéticas (e outros tipos de células) com a subsequente degradação lisossomal da transcobalamina, deixando enfim a B12 livre e disponível para o metabolismo celular (Socha *et al.*, 2020; Paniz *et al.*, 2005).

Em países do norte global, o maior fator de risco para o desenvolvimento da deficiência da B12 é a doença autoimune anemia perniciosa, causada por uma produção ineficiente de fator intrínseco pelas células parietais gástricas (Green *et al.*, 2017). Outros fatores de risco importantes para o desenvolvimento da deficiência dessa vitamina são cirurgias gastrointestinais como o bypass gástrico e a remoção da parte terminal do íleo, os quais comprometem sua absorção como discutido acima (Green *et al.*, 2017).

Em países do sul global, por sua vez, a deficiência de B12 está mais associada a uma ingestão baixa de alimentos ricos em B12 de origem animal, mas também possivelmente a infecções e infestações gastrointestinais e interações hospedeiro-microbiota (Green *et al.*,

2017). Outros fatores de risco que contribuem para a deficiência dessa vitamina incluem a infecção por *H. pylori*, o supercrescimento bacteriano intestinal, a ingestão alimentar inadequada, o alcoolismo, o tabagismo e o uso prolongado de medicamentos como inibidores da bomba de prótons (omeprazol, por exemplo), antagonistas do receptor de histamina H2 e metformina (Green *et al.*, 2017).

6.1 METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO, B12 E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Como discutido anteriormente, a deficiência de B12 e de ácido fólico elevam os níveis de homocisteína, um aminoácido produzido pela quebra da metionina. A concentração elevada de homocisteína no plasma sanguíneo (hiperhomocisteinemia) está associada à superprodução de radicais livres, indução do estresse oxidativo, comprometimento das funções mitocondriais, inflamação sistêmica e aumento do risco de doenças cardiovasculares como infarto do miocárdio, doença vascular periférica, aterosclerose e acidente vascular cerebral (Koklesova *et al.*, 2021; El-Khodary *et al.*, 2022).

Além da hiperhomocisteinemia aparecer na deficiência de B12 e de ácido fólico, ela também está associada ao diabetes, uma vez que os níveis de Hcy em pacientes com DM2 são elevados se em comparação com indivíduos que não apresentam quadro de diabetes (El-Khodary *et al.*, 2022). Em pacientes com diabetes, a hiperhomocisteinemia está associada com a resistência à insulina, a dislipidemia e o mau controle da doença (El-Khodary *et al.*, 2022). A hiperhomocisteinemia resulta em uma piora da DM2, porque induz a disfunção reversível das ilhotas das células β e inibição da secreção de insulina (El-Khodary *et al.*, 2022).

Os efeitos da hiperhomocisteinemia também estão associados a uma piora na DM2 porque, como visto anteriormente, a DM2 e a obesidade induzem um ambiente pró-inflamatório e a progressão da DM2 e seu mau controle está associado a diversos problemas vasculares como a retinopatia diabética e a doença vascular periférica (Defronzo *et al.*, 2015; El-Khodary *et al.*, 2022).

A metformina, medicamento usado no controle do DM2, também está associada à deficiência tanto do folato quanto da vitamina B12 por interações através de mecanismos desconhecidos até o momento (Green *et al.*, 2017; Malouf *et al.*, 2008).

Percebe-se que há extensa e intrincada relação entre os metabolismos do ácido fólico e da vitamina B12 e que suas deficiências estão relacionadas ao aumento da homocisteína. Esta, por sua vez, tem diversas implicações na DM2 porque seus efeitos potencializam os efeitos da própria doença.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade são doenças marcadas pela inflamação crônica e pelo ambiente pró-inflamatório, resultantes de diversas alterações no metabolismo do organismo, em especial a desregulação hormonal, que inclui insulina, glucagon, hepcidina, leptina e adiponectina como discutido anteriormente.

Além disso, pode-se observar que há extensa e intrincada relação entre estas doenças e o metabolismo do ferro, do ácido fólico e da vitamina B12. Tanto a deficiência de ferro quanto a sobrecarga estão conectadas com a obesidade e a diabetes e vice-versa. A deficiência de ácido fólico e B12, por sua vez, está relacionada com o aumento da homocisteína que tem diversas implicações na DM2 por potencializar os efeitos dessa doença. A homocisteína elevada pode acontecer na presença da DM2 isoladamente e também na deficiência da vitamina B12 e ácido fólico. Por outro lado, a DM2 e a obesidade intensificam o quadro inflamatório e afetam os metabolismos de micronutrientes essenciais como o ferro, o ácido fólico e a vitamina B12.

Esses micronutrientes estão entrelaçados com os mecanismos que são afetados pela DM2 e obesidade, podendo tanto piorar complicações dessas doenças quanto serem fatores protetores. Dada suas conexões, esses micronutrientes também podem ser preditivos do avanço e da gravidade da DM2, uma vez que esta é uma doença silenciosa e que progride lentamente. Uma definição mais do papel do ferro, ácido fólico e B12 associado ao desenvolvimento do diabetes e obesidade ajudaria a entender melhor desfechos em saúde para pacientes com essas doenças e possíveis intervenções nutricionais ou clínicas.

Por último, deve-se considerar a possibilidade de que as deficiências de ácido fólico, ferro e B12 em pessoas com DM2 e obesidade podem estar associados também à dieta desses indivíduos. Um dos fatores associados ao desenvolvimento da obesidade e consequentemente da DM2 é uma alimentação inadequada, ou seja, rica em grãos refinados, carne vermelha e processada, bebidas açucaradas e pobres em vegetais, frutas, legumes e cereais integrais. Esse padrão dietético também é um fator de risco para a deficiência do ferro, ácido fólico e B12 por conter poucos alimentos que são fontes desses elementos. Estudos futuros devem explorar intervenções dietéticas específicas e seu impacto na regulação metabólica e na redução de complicações relacionadas à DM2 e obesidade, contribuindo para avanços no cuidado nutricional e clínico desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diabetes (diabetes mellitus)**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>. Acesso em: 4 abr. 2024.

CHIFMAN, Julia *et al.* A Systems Biology Approach to Iron Metabolism. **A Systems Biology Approach To Blood**, [S.L.], p. 201-225, 2014. Springer New York. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2_10.

CLARE, Constance E. *et al.* One-Carbon Metabolism: linking nutritional biochemistry to epigenetic programming of long-term development. **Annual Review Of Animal Biosciences**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 263-287, 15 fev. 2019. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-animal-020518-115206>.

COX, Michael M.; NELSON, David L.. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1250 p.

DEFRONZO, Ralph A. *et al.* Type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-22, 23 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.

EBARA, Shuhei *et al.* Nutritional role of folate. **Congenital Anomalies**, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 138-141, 25 jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cga.12233>.

EL-KHODARY, Noha M. *et al.* Folic acid effect on homocysteine, sortilin levels and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. **Nutrition & Diabetes**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-8, 22 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41387-022-00210-6>.

GAMMELLA, Elena *et al.* The transferrin receptor: the cellular iron gate. **Metallomics**, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 1367-1375, 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1039/c7mt00143f>.

GONZÁLEZ-MUNIESA, Pedro *et al.* Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-18, 15 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>.

GREEN, Ralph *et al.* Vitamin B12 deficiency. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-20, 29 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>.

GROTTO, Helena Z. W.. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 390-397, out. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842008000500012>.

FIELD, Martha S. *et al.* Nuclear Folate Metabolism. **Annual Review Of Nutrition**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 219-243, 21 ago. 2018. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034441>.

HARRISON, Alexandria V. *et al.* Iron and the Pathophysiology of Diabetes. **Annual Review Of Physiology**, [S.L.], v. 85, n. 1, p. 339-362, 10 fev. 2023. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-022522-102832>.

HILTON, Catriona *et al.* Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 47, n. 7, p. 554-563, 7 abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-023-01299-0>.

KOKLESOVA, Lenka *et al.* Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. **Epma Journal**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 477-505, 11 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13167-021-00263-0>.

KOURY, Mark J. *et al.* NEW INSIGHTS INTO ERYTHROPOIESIS: the roles of folate, vitamin b12, and iron. **Annual Review Of Nutrition**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 105-131, 14 jul. 2004. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306>.

LIMDI, J.K.; CRAMPTON, J.R.. Hereditary haemochromatosis. **Qjm**, [S.L.], v. 97, n. 6, p. 315-324, 19 maio 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hch065>.

MALOUF, Reem *et al.* Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 1, n. 4, p. 1-65, 8 out. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004514.pub2>.

MIAO, Runyu *et al.* Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities. **Cell Death & Disease**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 1-9, 8 mar. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-023-05708-0>.

NI, Shuo *et al.* Iron Metabolism and Immune Regulation. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 13, p. 1-11, 23 mar. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.816282>.

PANIZ, Clóvis *et al.* Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 323-334, out. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442005000500007>.

PLAYS, Marina *et al.* Chemistry and biology of ferritin. **Metallomics**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 1-18, 21 abr. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/mtomcs/mfab021>.

RODACKI, Melanie *et al.* Classificação do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, [S.L.], 2022. <http://dx.doi.org/10.29327/557753.2022-1>.

SCAGLIONE, Francesco; PANZAVOLTA, Giscardo. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. **Xenobiotica**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 480-488, 4 fev. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/00498254.2013.845705>.

SIJILMASSI, Ouafa *et al.* Folic acid deficiency and vision: a review. **Graefe'S Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology**, [S.L.], v. 257, n. 8, p. 1573-1580, 27 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-019-04304-3>.

SIMCOX, Judith A.; MCCLAIN, Donald A.. Iron and Diabetes Risk. **Cell Metabolism**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 329-341, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.007>.

SHULPEKOVA, Yulia *et al.* The Concept of Folic Acid in Health and Disease. **Molecules**, [S.L.], v. 26, n. 12, p. 3731, 18 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26123731>.

SMITH, A. David *et al.* Vitamin B12. **Advances In Food And Nutrition Research**, [S.L.], v. 83, n. 1, p. 215-279, 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.005>.

SOCHA, Daniel S. *et al.* Severe megaloblastic anemia: vitamin deficiency and other causes. **Cleveland Clinic Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 87, n. 3, p. 153-164, mar. 2020. Cleveland Clinic Journal of Medicine. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072>.

TRAN, Mai Thanh Quynh *et al.* Cellular uptake of metallated cobalamins. **Metallomics**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 298-304, 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1039/c5mt00272a>.

WILLIAMSON, Jessica M. *et al.* High Folate, Perturbed One-Carbon Metabolism and Gestational Diabetes Mellitus. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 19, p. 3930, 22 set. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14193930>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Classification of diabetes mellitus**. Geneva: Who, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>. Acesso em: 28 mar. 2024.

ZOLLER, Heinz *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. **Journal Of Hepatology**, [S.L.], v. 77, n. 2, p. 479-502, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>.

ZACCARDI, Francesco *et al.* Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. **Postgraduate Medical Journal**, [S.L.], v. 92, n. 1084, p. 63-69, 30 nov. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133281>.