



Obesidade e Anemia de Inflamação

SCHMIDT, Eveline Cristiane Batista

RESUMO

A inflamação crônica de baixo grau (ICBG) identificada no organismo obeso tem sido relacionada com alterações na regulação do ferro. Inclusive, recentemente, foi identificado um perfil de anemia que vem sendo observado em indivíduos obesos, denominada Anemia de Inflamação (AI). Estudos têm demonstrado que o mecanismo para tal desfecho pode estar na interação entre um hormônio chamado Hpcidina (Hpn) e a proteína transportadora de ferro Ferroportina (FPN), cujo mecanismo pode ser descrito da seguinte forma: o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias decorrentes da ICBG, notadamente, de Interleucina-6 (IL-6) gera o aumento na expressão de Hpn, que é central no controle da absorção e da distribuição do ferro no organismo. Em situações de homeostasia, a Hpn se liga à FPN orquestrando a absorção e a liberação desse importante mineral, nos enterócitos e macrófagos reticuloendoteliais, respectivamente. Todavia, estudos demonstram que em situações de inflamação o desbalanço entre Hpn e FPN é capaz de comprometer a homeostase do ferro. A presente pesquisa espera contribuir para a compreensão acerca da relação entre a obesidade e a homeostase do ferro, abordando o mecanismo narrado. Para tanto, em nosso referencial teórico abordaremos os seguintes tópicos: obesidade e anemia de inflamação; ferro e sua aquisição; regulação do ferro e hepcidina.

PALAVRAS-CHAVE: obesidade, inflamação, anemia, ferro, hepcidina

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade como um “acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde”. A obesidade é, portanto, fator de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, distúrbios imunológicos e doença hepática gordurosa não alcoólica (Kawai; Autieri; Scalia, 2021). Além disso, um processo de inflamação crônica de baixo grau foi identificado no organismo obeso (Pararasa; Bailey; Griffiths, 2015; Pérez *et al.*, 2016).

Destaca-se, ainda, que a obesidade tem sido correlacionada à desregulação do ferro no organismo e a uma maior incidência de anemia, denominada Anemia da Inflamação (AI), considerado o segundo tipo de anemia mais prevalente no mundo (Kassebaum *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2015).

Diante disso, é importante compreendermos de que modo a obesidade se relaciona com a homeostase do ferro e quais são os mecanismos envolvidos nesse processo.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Obesidade e Anemia de Inflamação

A obesidade e a anemia são problemas de saúde pública em países de baixa e média economia (OMS, 2019).



Alterações na disponibilidade de ferro estão presentes em diferentes condições patológicas, em especial na anemia. A obesidade, por sua vez, é definida pelo excesso de Tecido Adiposo Branco (TAB) (Yang *et al.*, 2021), o qual tem função secretora e possui estreita relação com o estado pró-inflamatório crônico descrito em obesos e explica parte das alterações metabólicas desencadeadas pela obesidade (Maurizi *et al.*, 2018).

Pesquisas têm demonstrado que o estado pró-inflamatório da obesidade, notadamente a maior expressão de Interleucina 6 (IL-6) causa alterações na homeostase do ferro e está relacionado à anemia de inflamação (Ausk; Loannou, 2012; Muckenthaler, *et al.*, 2016; Sangkhae; Nemeth, 2017; Arshad, 2017).

O aumento na prevalência de anemia de inflamação tem sido observado e demanda atenção, visto que o ferro é crucial para o bom funcionamento do organismo, em razão de seu papel vital no metabolismo, crescimento e diferenciação celular. Assim, a efetiva comunicação entre sítios de absorção, utilização, estoques e excreção do ferro são fundamentais tanto em termos moleculares quanto sistêmicos (Cheng *et al.*, 2012; Kassebaum *et al.*, 2014; Weiss; Ganz; Goodnough, 2019).

Destaca-se que a anemia está associada ao aumento da mortalidade de mulheres e crianças, diminuição da produtividade em pessoas adultas e ao declínio no desenvolvimento cognitivo em indivíduos em desenvolvimento (Chaparro; Suchdev, 2019).

2.2 Ferro e sua aquisição

O ferro é um mineral vital para várias funções do organismo, quais sejam, transporte de oxigênio, síntese de DNA e metabolismo energético, síntese de Hemoglobina (Hb) e eritropoiese (Wijayanti; Katz, 2004).

O ferro pode ser adquirido de duas formas, a) por meio da dieta e b) por meio da reciclagem do ferro proveniente das hemácias senescentes. O ferro é absorvido em todas as porções do intestino delgado. O ferro proveniente da dieta é encontrado em duas formas: ferro heme e ferro não-heme. O primeiro, na forma ferrosa (Fe^{2+}), de origem animal, encontrado na hemoglobina e mioglobina; o segundo, de origem vegetal na forma férrica (Fe^{3+}) (Roughead *et al.*, 2002; Grotto, 2008).

Além disso, grande demanda de ferro é suprida por meio da reciclagem do ferro proveniente de hemácias senescentes. Em humanos, as hemácias têm meia vida de 120 dias e, após esse período, são fagocitadas pelos macrófagos reticuloendoteliais do fígado e do baço e o ferro proveniente



desse processo é reciclado e, posteriormente, reutilizado pelo organismo (Muckenthaler, *et al.*, 2017).

2.3 Regulação do ferro e hepcidina

A Hepcidina (Hpn) é um hormônio peptídico central na homeostase do ferro e exerce essa regulação por meio da sua ligação ao exportador de ferro transmembrana Ferroportina (FPN), causando a sua internalização e a sua degradação lisossomal, inibindo a absorção de ferro no duodeno, onde a FPN é necessária para entregar o ferro dietético absorvido à circulação. Nos macrófagos reticuloendoteliais do fígado e do baço, a Hpn bloqueia a liberação do ferro reciclado de eritrócitos senescentes para o plasma (Ganz; Nemeth, 2012; Sttofel, *et al.*, 2020).

Logo, em situações em que as concentrações de ferro estão adequadas, o complexo Hpn-FPN atua de forma a garantir a sua manutenção. Por outro lado, em situações de deficiência deste mineral, ocorre a redução da atividade da Hpn. Todavia, Em condições de rompimento da homeostase energética, tais como, na obesidade e anorexia, já foram encontradas concentrações elevadas de Hpn, as quais tem impacto sobre a homeostase do ferro, diminuindo a sua biodisponibilidade (Del Giudice, 2009; Wang; Babitt, 2019).

Logo, a elevação da Hpn resulta na inibição da atividade da FPN, ocorrendo o sequestro do ferro pelos enterócitos e macrófagos e o seu armazenamento pela ferritina. Nesse sentido, pesquisas têm demonstrado que o estado pró-inflamatório da obesidade causa alteração na homeostase do ferro, na qual há redução na quantidade de transferrina e ferro circulante, diminuição de reticulócitos, todavia, observa-se a manutenção das concentrações normais ou até mesmo elevadas de ferritina (Ausk; Loannou, 2012; Muckenthaler, *et al.*, 2016; Sangkhae; Nemeth, 2017; Arshad, 2017).

3. METODOLOGIA

Utilizando diferentes combinações de palavras incluindo os termos “*obesidade e deficiência de ferro*”, “*anemia de inflamação*”, “*ferro e hepcidina*”, foram rastreados artigos. A busca de referências se limitou a artigos publicados na base de dados PubMed®, no idioma inglês e de acesso gratuito. Após a leitura dos artigos, foram eliminados aqueles considerados fora do escopo da pesquisa. Por fim, foi realizada a revisão do material.



4. ANÁLISES E DISCUSSÕES

Considerando o quadro exposto, verifica-se que a obesidade não se restringe à expansão do tecido adiposo branco, mas também se relaciona a inúmeras condições deletérias à saúde.

A anemia de inflamação tem sido observada mais frequentemente em indivíduos obesos, o que demonstra que há uma incorreção ao se atribuir à obesidade *status* oposto ao da desnutrição, visto que ambas as condições podem coexistir em um mesmo organismo.

As carências de minerais em indivíduos obesos podem se justificar pelo aumento no consumo de alimentos ultraprocessados, os quais apesar de ofertarem alta densidade energética, são pobres em nutrientes. Contudo, a deficiência de ferro observada no indivíduo obeso parece estar fortemente relacionada a esse estado de inflamação crônica de baixo grau e à maior expressão de hepcidina.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os dados obtidos por meio da literatura, é possível verificar a correlação entre obesidade e distúrbios na regulação do ferro, principalmente a anemia de inflamação, podendo se justificar pela interação entre IL-6, Hepcidina e Ferroportina, conforme mecanismo apresentado.

REFERÊNCIAS

ARSHAD, M. et al. Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 1, n. 55, p. 1–5, 2016.

AUSK, K. J.; IOANNOU, G. N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. **Obesity Journal**, v. 16, n. 10, p. 2356–2361, 2008.

CHAPARRO CM, SUCHDEV PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. **The New York Academy of Sciences**. 2019.

CHENG, HL; BRYANT, C; COOK, R; O'CONNOR, H; ROONEY, K; STEINBECK, K. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. **Obesity Reviews**. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-789X.2011.00938.x..>

DEL GIUDICE, E M; SANTORO, N; AMATO, A; BRIENZA, C; CALABRÒ, P; WIEGERINCK, E T; CIRILLO, G; TARTAGLIONE, N; GRANDONE, A; SWINKELS, D W; PERRONE, L. Hepcidin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 12, p. 5102–5107, 1 dez. 2009.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and iron homeostasis. **Biochimica Et Biophysica Acta**, [s. l.], v. 1823, n. 9, p. 1434–1443, 2012.



GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, p. 390–397, out. 2008.

KASSEBAUM, N. J.; JASRASARIA, R.; NAGHAVI, M.; WULF, S. K.; JOHNS, N.; LOZANO, R.; REGAN, M.; WEATHERALL, D.; CHOU, D. P.; EISELE, T. P.; FLAXMAN, S. R.; PULLAN, R. L.; BROOKER, S. J.; MURRAY, C. J. L. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. **Blood**, [s. l.], v. 123, n. 5, p. 615–624, 2014.

KAWAI, T.; AUTIERI, M. V.; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**, [s. l.], v. 320, n. 3, p. C375–C391, 2021.

MAURIZI, G.; DELLA GUARDIA, L.; MAURIZI, A.; POLONI, A. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation. **Journal of Cellular Physiology**, [s. l.], v. 233, n. 1, p. 88–97, 2018.

MUCKENTHALER, M. U.; RIVELLA, S.; HENTZE, M. W.; GALY, B. A Red Carpet for Iron Metabolism. **Cell**, [s. l.], v. 168, n. 3, p. 344–361, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The global burden of chronic. [s.l.], 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-andoverweight> Acesso em: 23/04/2019

PARARASA, C.; BAILEY, C. J.; GRIFFITHS, H. R. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. **Biogerontology**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 235–248, 2015.

ROUGHEAD, Z K (FARIBA); ZITO, C A; HUNT, J R. Initial uptake and absorption of nonheme iron and absorption of heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76, n. 2, p. 419–425, ago. 2002.

SANGKHAE, V; NEMETH, E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. **Advances in Nutrition**, v. 8, n. 1, p. 126–136, jan. 2017.

STOFFEL, N. U. *et al.* The effect of central obesity on inflammation, hepcidin, and iron metabolism in young women. **International Journal of Obesity**, v. 44, n. 6, p. 1291–1300, 2020.

WANG, C-Y.; BABITT, J. L. Liver iron sensing and body iron homeostasis. **Blood**, v. 133, n. 1, p. 18–29, 3 jan. 2019.

WEISS, G.; GANZ, T.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of inflammation. **Blood**, [s. l.], v. 133, n. 1, p. 40–50, 2019.

WIJAYANTI N, KATZ N, IMMENSCHUH. Biology of heme in health and disease. **Curr Med Chem**. 2004;11(8):981-6.

YANG, Y.; QIAN, J.; LI, B.; LU, M.; LE, G.; XIE, Y. Metabolomics Based on ¹H-NMR Reveal the Regulatory Mechanisms of Dietary Methionine Restriction on Splenic Metabolic Dysfunction in Obese Mice. **Foods**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. 2439, 2021.

ZHAO, L. *et al.* Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. **Obesity reviews**, v. 16, n. 12, p. 1081–1093, 2015.