



Revisão

Sobrecarga de ferro e diabetes *mellitus*



Sofia Gouveia*, Cristina Ribeiro e Francisco Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 18 de abril de 2013

Aceite a 10 de março de 2014

On-line a 18 de junho de 2014

Palavras-chave:

Sobrecarga de ferro

Hemocromatose hereditária

Diabetes *mellitus*

Secreção de insulina

Insulinorresistência

R E S U M O

A sobrecarga de ferro pode ser atribuível a causas hereditárias ou secundárias.

A hemocromatose hereditária é a doença genética mais comum entre Caucásianos. Em Portugal, à semelhança da Europa, é mais frequente na região Norte.

A diabetes *mellitus* secundária à hemocromatose hereditária parece resultar da associação entre a diminuição da secreção de insulina e o agravamento da insulinorresistência. Não existe consenso relativamente ao mecanismo primordial.

Aporte de ferro elevado, saturações de transferrina aumentadas e homozigotia para a mutação C282Y associam-se a aumento de risco para a diabetes *mellitus* tipo 1.

É recomendável que as reservas de ferro sejam avaliadas em doentes com diabetes *mellitus*, na medida em que o diagnóstico precoce de sobrecarga de ferro poderá evitar as complicações subsequentes.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Iron overload and diabetes *mellitus*

A B S T R A C T

Iron overload might be ascribable to hereditary or secondary causes.

Hereditary hemochromatosis is the most common genetic disorder among Caucasians. In Portugal, likewise in Europe, it is more frequent in the North.

Diabetes due to hereditary hemochromatosis seems to result from a decrease in insulin secretion and increase in insulin resistance. No consensus was reached on what concerns to the main mechanism.

High iron intake, increased transferrin saturation and C282Y homozygosity are associated with increased risk for type 1 diabetes *mellitus*.

It is advisable to assess iron stores in patients with diabetes *mellitus*, as long as an early diagnosis of iron overload may prevent subsequent complications.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Iron overload

Hereditary hemochromatosis

Diabetes *mellitus*

Insulin secretion

Insulin resistance

Introdução

A hemocromatose hereditária é a causa genética mais comum de sobrecarga de ferro. Ainda que a penetrância seja reduzida, a morbimortalidade nos indivíduos afetados é significativa^{1–5}.

Alguns estudos sustentam que a hemocromatose hereditária e outras formas de sobrecarga de ferro podem constituir um fator de risco para a diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1)^{6–8}.

Os autores pretendem caracterizar a hemocromatose hereditária e o impacto da doença em Portugal, bem como rever a evidência científica relativa à fisiopatologia da diabetes *mellitus* secundária à hemocromatose e à associação entre hemocromatose e DMT1.

Etiologia da sobrecarga de ferro. Causas hereditárias e adquiridas

A hemocromatose hereditária ligada ao gene HFE é a causa genética mais comum de sobrecarga de ferro. Considerando indivíduos de ascendência norte-europeia, verificou-se que em 85–90% dos casos hereditários de sobrecarga de ferro está implicada a

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: sofiamgouveia@gmail.com (S. Gouveia).

homozigotia para a mutação C282Y do gene HFE; os heterozigotos compostos C282Y/H63D (3-5% dos casos) e C282Y/S65C são minoritários. Os restantes 10 a 15% de casos de sobrecarga de ferro primária são consequência de mutações dos genes que codificam a hemojuvelina (HJV), a hepcidina (HAMP), o recetor 2 de transferrina (TFR2) e a ferroportina (SLC40A1), configurando formas de hemocromatose hereditária não atribuíveis ao gene HFE^{1,2,4,6,9}.

Consoante a mutação implicada, a hemocromatose hereditária pode ser classificada em tipo 1 (gene HFE), 2A (gene HJV), 2B (gene HAMP), 3 (gene TFR2) e 4 (gene SLC40A1). Todas as formas são de transmissão autossômica recessiva, à exceção da hemocromatose hereditária tipo 4 (autossômica dominante)⁹⁻¹¹.

Apesar dos órgãos-alvo da acumulação de ferro serem comuns a qualquer tipo de hemocromatose hereditária, o fenótipo inicial é determinado pela mutação implicada e inerente magnitude da sobrecarga. O coração e as glândulas endócrinas têm maior concentração de mitocôndrias e menor capacidade antioxidante do que o fígado, sendo por isso mais suscetíveis a lesões mediadas pela sobrecarga de ferro a curto/médio prazo³.

Nas formas de hemocromatose juvenil (tipo 2; genes HJV e HAMP) verifica-se um aumento súbito e significativo dos níveis de ferro plasmático, o que justifica um quadro de insuficiência cardíaca e endócrina (hipogonadismo, diabetes *mellitus*) antes dos 20-30 anos de idade. Por oposição, a hemocromatose hereditária tipo 1 (gene HFE) caracteriza-se por sobrecarga de ferro gradual e prolongada, o que motivará também lesão hepática e início das manifestações clínicas numa fase mais avançada da vida, entre os 40 e os 50 anos de idade (para o sexo masculino). A hemocromatose hereditária tipo 3 (manifestações clínicas iniciais entre os 30 e os 40 anos) e tipo 4 (faixa etária afetada prolonga-se dos 10 aos 80 anos) condicionam fenótipos intermédios relativamente aos descritos previamente^{3,11}.

As causas de hemocromatose hereditária e de sobrecarga de ferro secundária encontram-se enumeradas na [tabela 1](#)^{2,3,9-11}.

Tabela 1
Causas de sobrecarga de ferro

| |
|--|
| Hemocromatose hereditária |
| <i>Por mutação do gene HFE</i> |
| Hemocromatose hereditária tipo 1 |
| <i>Por outro tipo de mutação</i> |
| Hemocromatose hereditária tipo 2A (gene HJV) |
| Hemocromatose hereditária tipo 2B (gene HAMP) |
| Hemocromatose hereditária tipo 3 (gene TFR2) |
| Hemocromatose hereditária tipo 4 (gene SLC40A1) |
| Sobrecarga de ferro secundária |
| <i>Doença hepática crónica</i> |
| Hepatite B e C |
| Hepatopatia alcoólica |
| Esteatose hepática não-alcoólica |
| Porfiria cutânea tardia |
| Shunt portocava |
| <i>Anemia associada a sobrecarga de ferro</i> |
| Talassemia major |
| Anemia sideroblástica |
| Anemia aplásica |
| Anemia hemolítica crónica |
| Deficiência de piruvato cinase |
| <i>Sobrecarga de ferro parentérica</i> |
| Administração parentérica de ferro |
| Transfusão de concentrado eritrocitário |
| Hemodiálise de longa duração |
| <i>Multifatoriais</i> |
| Atransferrinemia congénita |
| Aceruloplasminemia |
| Sobrecarga de ferro neonatal/hemocromatose aloimune neonatal |
| Sobrecarga de ferro africana/siderose de Bantu |

Hemocromatose hereditária tipo 1

A hemocromatose hereditária é a doença genética mais comum entre Caucasianos; é particularmente frequente em indivíduos com ascendência nórdica ou celta, com uma prevalência estimada de um caso por cada 220-250 pessoas. Esta patologia é menos frequente nos restantes grupos étnicos^{2,3}.

Numa população caucasiana adulta, as frequências alélicas das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE são respetivamente estimadas em 6,2, 14 e 0,5%. A mutação H63D é a mais comum, sendo a sua frequência relativamente similar nas diferentes populações de origem caucasiana. Por oposição, a frequência alélica da mutação C282Y é maior nas populações do norte da Europa, estando descritas frequências da ordem dos 7,8% na Noruega e 12,75% na Irlanda, muito superiores às registadas em Portugal^{1,9,11,12}.

A homozigotia H63D e a heterozigotia composta C282Y/H63D ou C282Y/S65C associam-se a sobrecarga ligeira de ferro. A heterozigotia C282Y ou H63D não condiciona habitualmente sobrecarga de ferro. Contudo, os indivíduos com os referidos genótipos podem desenvolver manifestações clínicas (nomeadamente hepáticas) caso apresentem outras entidades que se constituam como cofatores de risco para a sobrecarga de ferro (hepatopatia alcoólica, esteatose hepática não-alcoólica, hepatite B ou C, porfiria cutânea tardia, shunt portocava, anemia com sobrecarga de ferro, obesidade)^{1,2,5}.

Como consequência da deposição de ferro em diferentes órgãos, podem surgir manifestações hepáticas (hepatomegalia, insuficiência hepática, cirrose, carcinoma hepatocelular), cardiovasculares (arritmias, miocardiopatia, insuficiência cardíaca), osteoarticulares (condrocalcinose, osteoporose, artrite séptica, poliartrite simétrica com atingimento preferencial da 2.^a e 3.^a articulações metacarpo-falângicas), cutâneas (hiperpigmentação, atrofia cutânea, porfiria cutânea tardia) e endocrinológicas (diabetes *mellitus*, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipo ou hipertiroidismo). Os doentes podem ainda referir queixas inespecíficas de astenia e perda de peso. A homozigotia C282Y aparenta associar-se a aumento de risco de cancro colorrectal (ambos os sexos) e cancro da mama (no sexo feminino)^{1-5,9,10}.

Cerca de 70% dos homozigotos C282Y apresentam alterações da cinética de ferro e até 10% desenvolvem uma complicação atribuível à hemocromatose. A probabilidade de um doente desenvolver sintomas é superior em indivíduos com antecedentes de etilismo e do sexo masculino (28% dos homens vs. 1% das mulheres homozigotas C282Y desenvolvem manifestações clínicas). As perdas menstruais (ou as hemorragias de privação) e gestações (um grama de ferro é removido por cada gestação de termo) minimizam a acumulação de ferro e atrasam a progressão da doença no sexo feminino^{1,2,9}.

O algoritmo de diagnóstico proposto pela American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) estabelece que a população-alvo de rastreio para a hemocromatose deve englobar indivíduos com história familiar de hemocromatose, sintomas ou alterações bioquímicas e/ou imagiológicas que sugiram sobrecarga de ferro (p. ex. alterações das provas hepáticas, hepatomegalia, cardiomegalia). Caso apresentem saturação de transferrina igual ou superior a 45% e/ou ferritina elevada devem ser submetidos a estudo do gene HFE (após confirmação da elevação da saturação de transferrina numa avaliação em jejum)².

Em doentes com hemocromatose que ainda não desenvolveram cirrose e/ou diabetes *mellitus* secundária à doença, a taxa de sobrevivência é semelhante à da população geral. Portanto, doentes com hemocromatose hereditária e evidência de sobrecarga de ferro devem ser tratados precocemente com recurso a flebotomias (ou, em caso de intolerância ou contra-indicação, alvo de tratamento com o quelante de ferro desferroxamina), cuja regularidade deve ser adaptada individualmente em função da resposta à terapêutica^{1,2,4,9,10}.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3278348>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3278348>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)