



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Diabetes *Mellitus* no contexto da Hemocromatose Hereditária

Diabetes *Mellitus* in the context of Hereditary Hemochromatosis

Cristiana Silva Domingues

Orientado por: Mestre Cristina Paula Barbosa Arteiro Romero Antelo

Revisão Temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

**Porto, 2017**



## Resumo

A hemocromatose hereditária caracteriza-se por ser uma doença genética autossômica recessiva, comum em caucasianos. A predisposição fisiopatológica para o aumento anormal da absorção de ferro, potencia a sua acumulação com eventuais danos em órgãos múltiplos, com o desenvolvimento de complicações clínicas como doenças hepáticas, cardiomiopatias ou Diabetes *Mellitus*.

A fisiopatologia da diabetes associada à hemocromatose hereditária e à sobrecarga de ferro está, ainda, pouco clarificada. A evidência sugere que a diabetes como consequência da hemocromatose, resulta da sobrecarga de ferro no pâncreas, que conduz à insulinoresistência e destruição das células  $\beta$  pancreáticas, com alteração da homeostasia glicêmica. O diagnóstico precoce da hemocromatose e o tratamento adequado da sobrecarga de ferro podem protelar ou prevenir lesões endócrinas e prolongar a vida dos indivíduos diagnosticados. A flebotomia está postulada como o tratamento de primeira linha, essencial para o controlo da hemocromatose, e permitir uma esperança de vida normal a estes indivíduos.

Doenças como a diabetes e a hemocromatose não são passíveis de serem tratadas apenas com a dieta. Contudo, aliados à terapêutica clínica, os conselhos alimentares adequados e individualizados, permitem a estes doentes potenciar a sua saúde e qualidade de vida. A prevalência de diabetes entre os doentes com hemocromatose tem tendência a diminuir, quer pelo estudo hematológico e genético simplificado que permite um diagnóstico precoce, quer pelo tratamento atempado e adequado para o controlo da doença.

## Palavras-Chave

Hemocromatose Hereditária; Sobrecarga de Ferro; Diabetes *Mellitus*; Alimentação

### **Abstract**

Hereditary hemochromatosis is characterized as being an autosomal recessive genetic disease, common in Caucasians. The pathophysiological predisposition to the abnormal increase of the iron absorption, promote its accumulation with possible damages in multiple organs, with the development of clinical complications such as liver diseases, cardiomyopathies or diabetes mellitus.

The pathophysiology of diabetes associated to the hereditary hemochromatosis and iron overload is still unclear. Evidence suggests that diabetes as a consequence of hemochromatosis, is the outcome of iron overload in the pancreas, which leads to insulin resistance and destruction of pancreatic  $\beta$  cells with altered glycemic homeostasis. Early diagnosis of hemochromatosis and appropriate treatment of iron overload may delay or prevent endocrine lesions and prolong the lives of diagnosed individuals. Phlebotomy is postulated as the first-line treatment, essential for the control of hemochromatosis, and to allow a normal life expectancy for these subjects.

Diseases such as diabetes and hemochromatosis can not be treated with diet alone. Nevertheless, along with clinical therapy, adequate and individualized dietary advice allows these patients to enhance their health and quality of life. The prevalence of diabetes among patients with hemochromatosis is likely to decrease, both by simplified hematological and genetic study allows early diagnosis, and by timely and adequate treatment for disease control.

### **Keywords**

Hereditary Hemochromatosis; Iron Overload; Diabetes *mellitus*; Eating.

## Índice

|  |     |
|--|-----|
| Resumo.....                                    | i   |
| Abstract.....                                  | ii  |
| Índice.....                                    | iii |
| Lista de Abreviaturas .....                    | iv  |
| Introdução .....                               | 1   |
| Genética.....                                  | 2   |
| Epidemiologia.....                             | 3   |
| Fisiopatologia .....                           | 5   |
| Manifestações Clínicas e Diagnóstico.....      | 7   |
| Tratamento .....                               | 9   |
| Recomendações Alimentares e Nutricionais ..... | 11  |
| Conclusões .....                               | 15  |
| Referências Bibliográficas.....                | 16  |

## **Lista de Abreviaturas**

AASLD – Associação Americana para o Estudo do Fígado

DM – Diabetes *Mellitus*

DRI - Ingestão Alimentar de Referência

EASL – Associação Europeia para o Estudo do Fígado

EUA – Estados Unidos da América

HH – Hemocromatose Hereditária

ST – Saturação de Transferrina

## Introdução

A Hemocromatose é uma doença definida por uma alteração congénita no metabolismo do ferro, e explicada pela sobrecarga deste mineral nos tecidos orgânicos. A sua acumulação nas células parenquimatosas de órgãos, tais como, o fígado, coração ou pâncreas, danifica as estruturas, induzindo o seu compromisso funcional, e conseqüente condição clínica<sup>(1)</sup>. A hemocromatose diferencia-se em 3 configurações principais: Hemocromatose primária ou hereditária, secundária ou adquirida, e neonatal. Contudo, nesta revisão, apenas a primeira temática será abordada. A hemocromatose hereditária (HH) caracteriza-se por ser uma doença genética autossômica recessiva comum em caucasianos<sup>(2)</sup>, associada a mutações patogénicas diferentes de pelo menos cinco genes conhecidos - hemocromatose (HFE), hemocromatose juvenil (HFE2), peptídeo antimicrobiano hepcidina (HAMP), recetor de transferrina 2 (TfR2), e transportador regulador de ferro (SLC40A1)<sup>(3-5)</sup>, que, de alguma forma, se relacionam com a homeostasia do ferro. A causa mais prevalente da HH, superior a 80%, é a mutação no gene HFE, identificado em 1996, no cromossoma seis<sup>(6)</sup>, C282Y, ou de acordo com a nova nomenclatura: p.Cys282Tyr<sup>(7)</sup>. A severidade dos fenótipos relacionados com a HH, são variáveis de acordo com o gene envolvido<sup>(8, 9)</sup>.

Apesar de ser uma doença potencialmente fatal, o diagnóstico precoce da HH e o tratamento apropriado, pode restabelecer a expectativa de vida normal, diminuir sintomas, e prevenir lesões endócrinas. Nesse sentido, é importante que na prática clínica, o médico esteja devidamente informado e desperto para a doença. Os resultados de um estudo multicêntrico da Federação Europeia de Associações

de Doentes com Hemocromatose, baseado num questionário online realizado entre novembro de 2011 e julho de 2012, com o objetivo de avaliar as perspetivas sobre a informação da doença dos doentes com hemocromatose, mostra que a maioria dos indivíduos apontaram os médicos especialistas como a sua principal fonte de informação e, em menor percentagem, os médicos de família<sup>(10)</sup>.

A eficácia na prevenção de patologias secundárias à HH, envolve orientações práticas de orientação clínica, para o despiste precoce da doença. Tanto a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), como a Associação Americana para o Estudo do Fígado (AASLD), expõem diretrizes claras para avaliação e diagnóstico diferencial da HH. No contexto de HH, podem surgir manifestações clínicas, mais ou menos precoces. O fenótipo da doença é estabelecido pela acumulação de ferro, resultando na lesão de órgãos alvo<sup>(11)</sup>. O pâncreas quando afetado, conduz à lesão das células  $\beta$  com prejuízo na secreção da insulina<sup>(12, 13)</sup>. O desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* (DM), secundária à HH, atinge até 65% dos doentes diagnosticados, com uma etiologia provavelmente multifatorial<sup>(11, 14)</sup>. Os mecanismos que podem contribuir para a condição de hiperglicemia e diabetes, são o acúmulo de ferro nas células  $\beta$  pancreáticas que promove a sua lesão, por apoptose, e que potencia a diminuição da capacidade secretora de insulina e ainda a predisposição genética.

## **Genética**

Nos Estados Unidos da América (EUA), mais de um milhão de habitantes, possuem mutações genéticas para a HH, uma das principais causas da sobrecarga de ferro<sup>(15)</sup>. A mutação homozigótica C282Y/C282Y no gene HFE, é necessária, mas não é suficiente, por si só, para desenvolver alterações clínicas ou bioquímicas<sup>(16)</sup>. Prevaecem três mutações genéticas principais relacionadas

com a HH. A mais frequente, e que mais expressa características clínicas da doença, é a homozigotia do polimorfismo C282Y, onde ocorre a substituição de uma cisteína por uma tirosina no aminoácido 282, do gene HFE. Menos frequentes são as mutações H63D e S65C. A mutação C282Y parece ter surgido na Europa continental, há cerca de 6.000 anos. Autores como Kathleen *et al*, em 2016, defendem que a dieta neolítica, originária do clima quente e seco do Médio Oriente, foi mantida pelos agricultores migrados para o ambiente frio e húmido do norte da Europa. O alelo nocivo C282Y, surge como adaptação a este novo clima e pode ter evoluído como uma vantagem seletiva a essas condições. A dispersão do alelo pode ter sido, uma adaptação de uma alimentação baseada na caça e recoleção de alimentos ricos em ferro, para uma alimentação sustentada em cereais cultivados e laticínios, pobres nesse mineral<sup>(17-19)</sup>.

Sendo a HH, uma doença genética autossómica recessiva, é perentório que num indivíduo, existam dois genes mutados para a expressão da doença. A possibilidade de um descendente ter 100% de probabilidade de homozigotia para determinada mutação, ocorre, quando ambos os pais são homozigóticos para essa mesma mutação. Caso, ambos os ascendentes sejam homozigóticos para diferentes mutações genéticas, p.e. C282Y e H63D, os descendentes serão heterozigóticos compostos, C282Y/H63D, também com risco aumentado para a sobrecarga de ferro, embora com menor severidade.

### **Epidemiologia**

A hemocromatose, em tempos reconhecida como a “maldição celta”, pela crença da sua origem nos povos Celtas, é hoje comum em indivíduos brancos, com ascendência no norte da Europa. Aproximadamente 1 em cada 11 indivíduos são

heterozigóticos para a mutação C282Y, no gene HFE, e cerca de 1 em 200 indivíduos são homozigóticos para a mesma mutação<sup>(14)</sup>. Uma meta-análise com 32 estudos e, com um total de 2802 indivíduos de ascendência europeia com hemocromatose, divulgada pela EASL, mostrou que cerca de 81% são homozigóticos para o polimorfismo de C282Y no gene HFE<sup>(14)</sup>. Em concordância, um estudo de rastreio da prevalência da hemocromatose, em grande escala, *The Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study* (HEIRS), realizado com uma amostra multiétnica com mais de 100 mil indivíduos, submetidos a testes de avaliação de ferritina sérica, saturação de transferrina (ST) e mutações do gene da hemocromatose HFE, concluiu que os brancos não hispânicos representam a maior prevalência de indivíduos de homozigóticos, seguidos dos nativos americanos, hispânicos, negros, oriundos das ilhas do Pacífico e asiáticos<sup>(20)</sup>. Em Portugal, a frequência alélica de portadores da mutação C282Y, apresenta uma distribuição entre 0,33% na Madeira e 5,8% no norte do país<sup>(21)</sup>. Uma razão possível para esta variação, será pelo número médio de gestações a termo entre as mulheres desta região, ser maior. Durante a gravidez, ocorre um aumento das necessidades de ferro e esta mutação parece evitar, assim, uma condição de anemia ferropénica nestas mulheres<sup>(22)</sup>.

A DM surge como uma complicação tardia no contexto de HH, com uma prevalência registada, entre 7% a 40%<sup>(23)</sup>. Um estudo nos EUA, revelou que a prevalência de alteração da homeostasia da glicose em indivíduos adultos com hemocromatose foi de 53% e que a prevalência de diabetes nesses indivíduos foi de 23%<sup>(24)</sup>.

De acordo com a EASL, a penetrância da HH em homozigotia para C282Y é de 13,5%, em que homens e mulheres têm a mesma probabilidade de apresentarem

homozigotia para uma mutação no gene HFE. Contudo, os homens são mais suscetíveis a complicações clínicas relacionadas com a sobrecarga de ferro, do que as mulheres, com 28% e 1% respetivamente<sup>(1, 2)</sup>.

### **Fisiopatologia**

O ferro é um mineral essencial a funções vitais do organismo, tais como, o transporte de oxigénio, formação de hemoglobina, síntese de ADN, e respiração celular. A sua origem pode ser exógena, quando o ferro é obtido através da alimentação, ou endógena, resultante da degradação dos eritrócitos senescentes, que fornecem cerca de 27mg de ferro, posteriormente reutilizado na eritropoiese. Em indivíduos saudáveis, a quantidade média de ferro mantida no organismo é, cerca de 4g a 5g<sup>(9)</sup>. A reserva de ferro a nível hepático pode variar de 300mg, para uma mulher durante o período menstrual, e 1g para um homem adulto. Contudo, num doente com hemocromatose, pode atingir 25g a 30g, porque não existe um mecanismo fisiológico de controlo compensatório, que permita a excreção do ferro em excesso<sup>(6)</sup>. O Homem expele cerca de 0,6mg/dia de ferro através das fezes, e, no caso particular das mulheres, cerca de 1,3mg/dia durante o período menstrual<sup>(25)</sup> e 1g de ferro, em caso de uma gravidez a termo<sup>(1)</sup>. Diariamente, o ferro é efetivamente eliminado, sobretudo pela descamação epidérmica contabilizando cerca de 1g a 2g/dia<sup>(9)</sup>. Hemorragias ocasionais e a doação de sangue são também formas de eliminação deste mineral.

Da quantidade total de ferro no organismo, cerca de 65% está na forma de hemoglobina, 4% na forma de mioglobina, 1% na forma de vários compostos heme, que promovem a oxidação intracelular, 0,1% está ligado à transferrina no plasma sanguíneo e, entre 15% a 30% é armazenado maioritariamente nas

células parenquimatosas do fígado, sobretudo sob forma de ferritina. O ferro é absorvido ao longo do intestino delgado, e no plasma sanguíneo liga-se com a  $\beta$ -globulina, *apotransferrina*, para dar origem à transferrina, proteína transportadora de ferro na corrente sanguínea. A qualquer altura, esta ligação pode ser quebrada e o ferro fica disponível para entrar nas células. No citoplasma, o ferro em quantidades variáveis, liga-se principalmente à *apoferritina*, dando origem à ferritina, proteína armazenadora de ferro<sup>(25)</sup>. Na alimentação que pode incluir cerca de 13g a 18 mg de ferro, apenas 1g a 2 mg são absorvidos, de acordo com as necessidades do organismo. Em contrapartida, um indivíduo com hemocromatose pode absorver até quatro vezes mais<sup>(14)</sup>. A regulação da absorção intestinal do ferro, está amplamente relacionada com a proteína da hemocromatose (HFE). Isto acontece, pela interação com o recetor da transferrina, e deteção da sua taxa de saturação, que sinaliza ao enterócito a necessidade de absorção de ferro no lúmen intestinal. Nos doentes com mutação no gene da HFE, esta regulação está comprometida, promovendo a acumulação de ferro no organismo<sup>(26)</sup>.

Nos últimos anos, a hepcidina é reconhecida como o principal regulador da homeostasia de ferro sistémico <sup>(3, 27, 28)</sup>, através de um circuito de feedback negativo em que a condição da sua expressão depende e controla os níveis de ferro no sangue<sup>(27)</sup>. Sintetizada sobretudo a nível hepático, é um peptídeo de 25 aminoácidos, circulante no plasma e excretado através da urina<sup>(29)</sup>. A hepcidina limita a absorção do ferro proveniente da dieta, e a sua libertação dos macrófagos, ligando-se à proteína transportadora do ferro – ferroportina - expressa em locais como a membrana basolateral dos enterócitos e a membrana plasmática dos macrófagos<sup>(30)</sup>. A hepcidina desencadeia a internalização e

degradação da ferroportina, inibindo o transporte de ferro dos enterócitos; diminuindo a liberação do mineral presente nos macrófagos; e limitando a liberação de ferro da reserva hepática<sup>(31, 32)</sup>. A expressão desta proteína é regulada por diferentes sinais, entre eles, sinais de aumento da atividade eritropoiética, para assegurar a mobilização e o aporte de ferro necessário para a eritropoiese, e sinais de resposta à concentração de ferro circulante, para prevenir a deficiência ou toxicidade do ferro<sup>(29)</sup>. O excesso de ferro no organismo, leva a um aumento da síntese de hepcidina, que reduz a absorção do mineral a nível intestinal e, bloqueia a saída de ferro do sistema retículo-endotelial, levando à sua diminuição em circulação<sup>(29)</sup>. Na presença de HH, a mutação do gene HFE compromete a síntese de hepcidina, e perpetua a absorção de ferro, que permanece inadequadamente elevada, mesmo quando as reservas de ferro estão saturadas<sup>(33)</sup>. O déficit de hepcidina, cada vez mais, é apontado como o mecanismo-chave que explica a sobrecarga de ferro na HH, com o aumento da concentração de ferro plasmático associado ao aumento da ST<sup>(34)</sup>, sendo esta característica um achado comum em todas as formas de HH<sup>(35)</sup>.

### **Manifestações Clínicas e Diagnóstico**

A sobrecarga de ferro é frequentemente indetetável até que a lesão orgânica surja, sendo por isso, citada na literatura como “assassino silencioso”<sup>(14)</sup>. Embora o diagnóstico e a prevenção da sobrecarga de ferro, em doentes geneticamente suscetíveis, sejam relativamente simples, os sintomas precoces não específicos, inclusive em indivíduos com níveis de ferro clinicamente normais, contribui para que alguns doentes, apenas sejam diagnosticados, após lesões irreversíveis<sup>(36)</sup>. As manifestações clínicas, surgem progressivamente na idade adulta, geralmente

entre a 4ª e 6ª década de vida, altura em que o excesso de ferro acumulado em alguns órgãos pode atingir os 20g a 40g<sup>(37)</sup>. Geralmente, os homens manifestam sintomas mais cedo do que as mulheres, devido aos ciclos menstruais e possíveis gestações durante a idade reprodutiva destas. Por esse motivo, as mulheres diagnosticadas com a mutação genética causadora da hemocromatose, podem não desenvolver sobrecarga de ferro com sintomas e complicações inerentes, até à idade da menopausa<sup>(38)</sup>.

Um doente assintomático, pode ser alvo de diagnóstico de hemocromatose quando reveladas análises hematológicas com valores alterados da cinética do ferro; numa avaliação da função hepática alterada; e/ou, na identificação por rastreio familiar ou populacional. Um doente com hemocromatose, uma vez sintomático, pode apresentar sintomas, mais ou menos específicos, como fadiga, astenia, apatia ou perda de peso involuntária. Sem o tratamento, podem surgir sintomas relacionados com órgãos alvo ou patologias, como dores abdominais secundárias à hepatomegalia; artralguas, nomeadamente metacarpofalângicas; DM; amenorreia; perda de líbido e impotência; arritmia e insuficiência cardíaca. Também podem surgir hiperpigmentação cutânea e alterações endócrinas, como o hipotireoidismo e o hipogonadismo<sup>(15)</sup>.

Em caso de suspeita de hemocromatose, geralmente, o primeiro teste de rastreio utilizado, é o estudo laboratorial do ferro sérico. A avaliação da ferritina, por si só, pode não traduzir uma correlação direta com a quantidade de ferro presente no organismo, uma vez que, a ferritina e todas as suas isoformas, como a proteína não ligada ao ferro, *apoferritina*, em processos inflamatórios, metabólicos ou neoplásicos, tais como a DM, o consumo de álcool ou necrose hepatocelular, podem exibir valores aumentados<sup>(39)</sup>. De acordo com o algoritmo de diagnóstico

delineado pela comissão científica Americana, *Iron Disorders Institute*, no caso da ferritina sérica aumentada ser persistente, está preconizado a avaliação da ST. Se esta for superior a 55% (sem suplementação com vitamina C, pelo menos há uma semana), deve ser feito novo teste, em simultâneo com a ferritina sérica, desta vez, em jejum. Perante fenótipos de ferro anormais, isto é, caso a ST seja >45% e a ferritina sérica esteja aumentada (>200 ng/mL para as mulheres e > 300 ng/mL para os homens), o critério de diagnóstico de hemocromatose é realizado pelo teste genético com homozigotia para o alelo C282Y ou heterozigotia para C282T/H63D do gene HFE<sup>(15)</sup>, que possibilita um diagnóstico mais preciso, e certamente mais precoce, do que o diagnóstico tradicional da tríade hiperpigmentação, diabetes e cirrose, descrita por Trousseau em 1865<sup>(40-42)</sup>. Este foi, possivelmente, um fator que terá concorrido para a diminuição da diabetes em indivíduos com hemacromatose nas últimas décadas<sup>(15, 41)</sup>. Tanto a AESL, como a AASLD, recomendam a realização do rastreio genético pelos familiares diretos dos doentes com HH<sup>(11)</sup>. O rastreio genético para mutações no gene HFE, na população geral, não está recomendado, pela penetrância dos fenótipos ser variável. No entanto, a monitorização das alterações precoces no metabolismo da glicose, parece ser prudente, em todos os doentes com mutações HFE<sup>(43)</sup>.

## **Tratamento**

Perante o diagnóstico de HH, o tratamento deve ser feito, mesmo que o doente ainda não manifeste sintomas e/ou complicações inerentes à doença. De acordo com as Normas de Orientação Clínica da EASL, o tratamento de primeira linha para a HH, é a flebotomia, considerado um procedimento simples, inócuo e eficaz, suportada pela evidência, que permite eliminar o excesso de ferro do organismo e

controlar a sua sobrecarga. É realizada por punção venosa com colheita de sangue, mediante prescrição médica, e com uma duração aproximada de 60 minutos por sessão. Indicam a frequência do tratamento, de acordo com os critérios clínicos do doente. Este é um tratamento crónico, com a retirada de cerca de 400-500 mL de sangue (200-250mg de ferro), em cada sessão<sup>(1, 2)</sup>. É importante que estes doentes, estejam hidratados, para evitar a hipotensão ortostática<sup>(22)</sup>. O tratamento regular pelas flebotomias e o controlo da ST, pode prevenir e/ou retardar o desenvolvimento de complicações clínicas subjacentes à doença de base<sup>(44)</sup>. Nos doentes com DM, a flebotomia pode concorrer também para a melhoria do controlo glicémico<sup>(45)</sup>. Para além do tratamento padrão, existe a eritrocitaférese, uma técnica isovolémica, com remoção de eritrócitos e que reaproveita as proteínas plasmáticas, fatores de coagulação e plaquetas<sup>(46)</sup>.

Ainda que não deva ser encarado como tratamento formal da hemocromatose, a doação de sangue frequente, para além da retirada de sangue, leva à diminuição da sobrecarga de ferro, e demonstrou ser um fator protetor para o desenvolvimento da DM<sup>(47)</sup>. Contudo, após o diagnóstico da diabetes em doentes com HH, a EASL contraindica a doação de sangue<sup>(1)</sup>. Quando o tratamento por flebotomias não é possível, por questões de saúde ou religiosas, existem opções, que devem ser consideradas, tais como, a remoção farmacológica subcutânea de ferro com deferoxamina ou via parentérica, com um quelante oral altamente seletivo para o ferro, o deferasirox<sup>(15, 48)</sup>.

Têm surgido terapêuticas mais recentes, no tratamento da hemocromatose e doenças de sobrecarga de ferro. Preza *et al*, em 2011, desenvolveram um pequeno péptido, oral e biologicamente ativo, que mimetiza a hepcidina – minihepcidina - e que atua como agonista da proteína. Estudos laboratoriais com

ratos, mostraram reduzir a concentração de ferro sérico e evitar a acumulação de ferro hepático, indicando a eficácia das minihepcidinas. Estes resultados revelam-se auspiciosos para estudos futuros em seres humanos, uma vez que, as interações entre hepcidina e ferroportina entre estes animais e os humanos parecem ser muito similares<sup>(49, 50)</sup>.

### **Recomendações Alimentares e Nutricionais**

Tendo em conta a fisiopatologia da HH, torna-se importante abordar as implicações alimentares e nutricionais para estes doentes. As *DRIs* relativas ao ferro para um adulto saudável são de 8,0mg/dia para os homens e mulheres com idade superior aos 50 anos, e de 18,0mg/dia para as mulheres em idade fértil<sup>(51)</sup>. Nos indivíduos com hemocromatose, com a absorção de ferro aumentada até 30%<sup>(38)</sup>, doses elevadas de ferro (75mg/dia) podem ser tóxicas<sup>(51)</sup>. Por essa razão, é necessário que estes indivíduos complementem o tratamento, com o controlo da ingestão de ferro. Sabe-se que a forma como os alimentos são combinados e preparados, influencia a biodisponibilidade do ferro no organismo. O ferro heme, altamente biodisponível, presente nos alimentos de origem animal, é absorvido no intestino em 10 a 30% maior proporção, do que o ferro não heme, de origem vegetal, pouco biodisponível<sup>(52)</sup>.

Apesar disso, a literatura é pobre em estudos que indiquem o efeito benéfico adicional das intervenções alimentares e de restrição de ferro nestes doentes<sup>(34)</sup>. É discutida a importância de evitar o excesso de ferro mantendo uma alimentação saudável, variada e equilibrada<sup>(1)</sup>. A ingestão adequada de proteínas, da vitamina B12, e do ácido fólico, deve ser considerada, para compensar a eritropoiese aumentada, no tratamento com flebotomia<sup>(22)</sup>.

A biodisponibilidade do ferro é influenciada pelos vários constituintes dos alimentos, inibidores da absorção, tais como, o ácido fítico, os taninos, as fibras e o cálcio. A maioria do ferro proveniente dos alimentos, está na forma  $\text{Fe}^{3+}$ , que é reduzido a  $\text{Fe}^{2+}$  e depois absorvido<sup>(53)</sup>. Tudo o que impeça essa redução, diminui a absorção de ferro, por exemplo, a formação de complexos insolúveis com outros constituintes, como os taninos, fitatos e certas fibras<sup>(54, 55)</sup>.

O consumo de carne vermelha deve ser reduzido, pela elevada quantidade de ferro heme presente, assim como outros alimentos ricos em gordura animal, uma vez que, os lípidos presentes, quando combinados com ferro livre, podem ativar radicais livres, com efeito tóxico para as células.

O consumo de hortofrutícolas deve ser privilegiado, pela riqueza em fibras e antioxidantes essenciais que inibem a produção de radicais livres, e por incluírem ferro não heme, com baixa biodisponibilidade. Por exemplo, os espinafres contêm oxalatos que prejudicam a absorção de ferro contido neste hortícola<sup>(15)</sup>. Os compostos fenólicos como o ácido fenólico, flavonoides, e taninos são potentes inibidores da absorção de ferro e estão presentes na maioria dos alimentos de origem vegetal<sup>(54, 56)</sup>.

O feijão, é considerado uma boa fonte vegetal de ferro (5.8 a 8.5 mg/100g)<sup>(54, 56)</sup>, contudo, a quantidade de ferro presente, não está totalmente biodisponível. Assim, da mesma forma que o arroz, as sementes e nozes, o feijão é um dos alimentos que pela sua riqueza em fibra, prejudicam a absorção do ferro não heme e promovem uma digestão saudável<sup>(15, 54)</sup>. Os flavonoides presentes nas diferentes cascas coloridas dos feijões, parecem contribuir para a menor biodisponibilidade do ferro presente, quando comparado com o feijão branco<sup>(54)</sup>.

Os alimentos, bebidas ou suplementos com elevados teores de vitamina C, devem ser limitados, particularmente em simultâneo com outros alimentos ricos em ferro<sup>(15)</sup>. A vitamina C potencia a absorção do ferro mesmo na presença de fatores inibidores como fitatos, polifenóis e taninos, pela formação do quelato ferro-ascorbato, que é mais solúvel, e por isso, facilmente absorvido<sup>(52)</sup>. Tanto o ácido ascórbico quanto o ácido cítrico, se correlacionam com a capacidade de aumentar a absorção de ferro, tornando as frutas não cítricas, mais benéficas<sup>(57)</sup>.

O consumo excessivo de álcool potencia a absorção do ferro e amplifica as lesões hepáticas consequentes. O álcool estimula a síntese de ferritina e inibe a síntese de hepcidina que favorece a sobrecarga de ferro<sup>(34)</sup>. O consumo moderado de vinho tinto pode ser benéfico pelo seu conteúdo em taninos. Os polifenóis presentes no vinho, formam quelatos de ferro, diminuindo a sua biodisponibilidade. Acredita-se que esses quelantes formem complexos insolúveis com o ferro no lúmen intestinal.

A ingestão de chá ou café com moderação, nas refeições, pode ser indicada pelo conteúdo em polifenóis, potentes inibidores na absorção de ferro<sup>(58)</sup>.

Crustáceos crus (ostras, camarões e mexilhão), devem ser evitados, pelo risco de contaminação com a estirpe bacteriana *vibrio vulnificus*, que prolifera em ambientes ricos em ferro, condição que pode ser fatal para doentes com HH e sobrecarga de ferro<sup>(59, 60)</sup>.

Suplementos vitamínicos com ferro, geralmente preparados para potenciar a sua absorção, não devem ser ingeridos, assim como, alimentos fortificados em ferro, nomeadamente, alguns tipos de pão ou cereais de pequeno almoço.

O aconselhamento alimentar dos indivíduos com HH, tornam-se ainda mais peculiares quando apresentam DM. Os alimentos e bebidas açucaradas, devem

ser evitados, porque a glicose e a frutose afetam a biodisponibilidade do ferro, pela capacidade de formarem complexos solúveis, rapidamente absorvidos através da mucosa intestinal<sup>(61)</sup>.

O cálcio é considerado um competidor significativo da absorção de ferro e quando presente em quantidade apreciável nas refeições, pode diminuir a sua biodisponibilidade. Uma opção, é aumentar a ingestão de cálcio em simultâneo com alimentos ricos em ferro<sup>(62)</sup>.

De acordo com a EASL, os indivíduos diagnosticados através de rastreios familiares, mas que não apresentam sobrecarga de ferro significativa, podem seguir as recomendações alimentares de uma alimentação saudável e ser vigiados com resultados analíticos periódicos.

Na culinária devem ser evitados os utensílios de ferro fundido, que podem libertar partículas de ferro para os alimentos durante a cozedura, pelo efeito das características químicas dos alimentos. A força desta noção, levou a que alguns investigadores pensassem que, o consumo elevado de cerveja produzida em tambores de aço, em algumas comunidades Africanas, seria responsável pela elevada prevalência de sobrecarga de ferro nessas regiões<sup>(63)</sup>. Pereira, *et al*, em 2014, num estudo para avaliação do efeito de diferentes métodos culinários na retenção de ferro em feijões após cocção, mostraram que o método menos eficaz, entre a cozedura em panela normal vs. panela de pressão, com feijão previamente demolhado e não demolhado, é a cozedura sob pressão com feijão não demolhado. Os autores indicam que a perda mineral durante a cozedura, não está relacionada com a destruição, mas com a extração do ferro na água de cozedura<sup>(56)</sup>. Sem muitos estudos na área, é pertinente a aposta na investigação.

## Conclusões

Esta revisão elucida sobre a complexidade da pressuposta relação bidirecional, entre a sobrecarga de ferro e o desenvolvimento da DM. O diagnóstico e o início da terapêutica precoces, são decisivos para a diminuição de morbidades e mortalidade associadas; para a melhoria da qualidade de vida e redução dos custos de saúde com estes doentes. O tratamento atempado e adequado, resulta num prognóstico favorável para o doente. Embora a mutação C282Y seja frequente, a expressão da doença não é tão comum, e muitos homocigóticos não chegam a desenvolver sobrecarga de ferro ou lesões de órgãos alvo, e por isso, o rastreio genético para o gene HFE da hemocromatose, não é recomendado na população geral. Seriam interessantes novos estudos de coorte, envolvendo os diferentes polimorfismos e a sua associação com os níveis de ferro, ferritina e hepcidina, e o desenvolvimento da DM secundária à HH. Mais estudos sobre a hepcidina, como regulador *major* da homeostasia do ferro, poderá ser uma oposta futura para o conhecimento dos mecanismos metabólicos e o tratamento de patologias associadas ao metabolismo e sobrecarga de ferro.

Seria aliciante, uma avaliação prospetiva da alimentação dos indivíduos com HH, com predisposição para a acumulação de ferro, e compreender a sua influência no desenvolvimento de condições clínicas. A genética tem um papel de destaque na HH, contudo a área da nutrição parece ter um papel relevante nas complicações possíveis, como a DM. Das recomendações gerais para que os indivíduos diagnosticados se mantenham saudáveis, é de salientar, que grande parte se relacionam diretamente com a alimentação. O nutricionista, surge assim, como um possível aliado no controlo da sobrecarga de ferro e na prevenção do desenvolvimento de contextos clínicos associados.

## Referências Bibliográficas

1. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *Journal of Hepatology*. 2010; 53(1):3-22.
2. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54(1):328-43.
3. Brissot P, Loreal O. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries. *J Hepatol*. 2016; 64(2):505-15.
4. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010; 32:469-75.
5. Wang Y, Du Y, Liu G, Guo S, Hou B, Jiang X, et al. Identification of novel mutations in HFE, HFE2, Tfr2, and SLC40A1 genes in Chinese patients affected by hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol*. 2017; 105(4):521-25.
6. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int*. 2016; 36 Suppl 1:116-23.
7. Brissot P, Cavey T, Ropert M, Gaboriau F, Loreal O. Hemochromatosis: a model of metal-related human toxicosis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016
8. Malekzadeh MM, Radmard AR, Nouroozi A, Akbari MR, Amini M, Navabakhsh B, et al. Juvenile Hemochromatosis, Genetic Study and Long-term Follow up after Therapy. *Middle East J Dig Dis*. 2014; 6(2):87-92.
9. Gozzelino R, Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(1):14-1.
10. Teixeira E, Borlido-Santos J, Brissot P, Butzeck B, Courtois F, Evans RW, et al. The importance of the general practitioner as an information source for patients with hereditary haemochromatosis. *Patient Education and Counseling*. 2014; 96(1):86-92.
11. Vanclooster A, Wollersheim H, Vanhaecht K, Swinkels D, Aertgeerts B, Cassiman D, et al. Key-interventions derived from three evidence based guidelines for management and follow-up of patients with HFE haemochromatosis. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16(1):573.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1:S81-90.
13. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*. 2013; 17(3):329-41.
14. Gunton J, Lalwani A. The Bronze Killer: Haemochromatosis and Diabetes. 2014; 17(2):34-39.
15. What every medical professional needs to know about hemochromatosis. *Iron Disorders Institute*; 2008; 8-2.
16. de Tairac M, Roth MP, Jouanolle AM, Coppin H, le Gac G, Piperno A, et al. Genome-wide association study identifies TF as a significant modifier gene of iron metabolism in HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2015; 62(3):664-72.
17. Heath KM, Axton JH, McCullough JM, Harris N. The evolutionary adaptation of the C282Y mutation to culture and climate during the European Neolithic. *Am J Phys Anthropol*. 2016; 160(1):86-101.
18. Kasvosve I. The evolutionary adaptation of hemochromatosis associated mutations during the Neolithic. *Am J Phys Anthropol*. 2017; 162(2):393-94.
19. Heath KM, Axton JH, McCullough JM, Harris N. Reply to Delanghe, Speeckaert, and De Buyzere: "The evolutionary adaptation of hemochromatosis associated mutations during the Neolithic". *Am J Phys Anthropol*. 2016; 161(3):532-33.

20. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(17):1769-78.
21. Gouveia S, Ribeiro C, Carrilho F. Avaliação do impacto da sobrecarga de ferro na diabetes mellitus tipo 1. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2016; 11(1):30-33.
22. Nunes C. Um caso de hemocromatose primária [Hemocromatose Primária; Hemocromatose Hereditária; Fadiga; Macrocitose]. 2010. 2010; 26(6):-489.
23. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Andersen HU, Tybjaerg-Hansen A, Frandsen M, Birgens H, et al. Elevated transferrin saturation and risk of diabetes: three population-based studies. *Diabetes Care*. 2011; 34(10):2256-8.
24. McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006; 49(7):1661-9.
25. Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica In: Elsevier, editor. 12 ed. 2011; 1443-887.
26. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008; 30:390-97.
27. Casanovas G, Banerji A, d'Alessio F, Muckenthaler MU, Legewie S. A multi-scale model of hepcidin promoter regulation reveals factors controlling systemic iron homeostasis. *PLoS Comput Biol*. 2014; 10(1):e1003421.
28. Xu Z, Sun W, Li Y, Ling S, Zhao C, Zhong G, et al. The regulation of iron metabolism by hepcidin contributes to unloading-induced bone loss. *Bone*. 2017; 94:152-61.
29. Porto G, Oliveira S, JP P. Hepsidina: a molécula chave na regulação do metabolismo do ferro. 2012; 19:32-22.
30. Finberg KE. Regulation of systemic iron homeostasis. *Curr Opin Hematol*. 2013; 20(3):208-14.
31. Hare DJ. Hepsidin: a real-time biomarker of iron need. *Metallomics*. 2017
32. Vyoral D, Jiri P. Therapeutic potential of hepcidin - the master regulator of iron metabolism. *Pharmacol Res*. 2017; 115:242-54.
33. Phan F, Vatieer C, Vauloup-Soupault C, Poitou C, Bouillot JL, Oppert JM, et al. Diabetes remission after bariatric surgery in obese patients with haemochromatosis. *Diabetes Metab*. 2017; 865:3-1.
34. Bardou-Jacquet E, Ben Ali Z, Beaumont-Epinette MP, Loreal O, Jouanolle AM, Brissot P. Non-HFE hemochromatosis: pathophysiological and diagnostic aspects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38(2):143-54.
35. Porto G, Brissot P, Swinkels DW, Zoller H, Kamarainen O, Patton S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(4):479-95.
36. de Graaff B, Neil A, Sanderson K, Yee KC, Palmer AJ. Quality of life utility values for hereditary haemochromatosis in Australia. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016; 14(1):31.
37. Biavatti K, Bourscheit F, Silveiro SP, Rodrigues TC. Hemochromatosis and diabetes mellitus: case report and literature review. 2008; 28(3): 149-9.
38. Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Clearinghouse*. 2014; 14: 7-2.

39. Lim A, Speechley M, Adams PC. Predicting C282Y homozygote genotype for hemochromatosis using serum ferritin and transferrin saturation values from 44,809 participants of the HEIRS study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 28(9):502-4.
40. Marjot T, Collier J, Ryan JD. What is HFE haemochromatosis? *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016; 77(6):C91-5.
41. Barton JC, Barton JC, Adams PC, Acton RT. Risk Factors for Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Diabetes in 248 HFE C282Y Homozygotes Identified by Population Screening in the HEIRS Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016; 14(2):94-101.
42. Barton JC, Acton RT. Diabetes in HFE Hemochromatosis. *J Diabetes Res*. 2017; 2017:9826930.
43. Creighton Mitchell T, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep*. 2014; 14(5):488.
44. Kim KH, Oh KY. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *Journal of Blood Medicine*. 2016; 7:139-44.
45. Houschyar KS, Ludtke R, Dobos GJ, Kalus U, Broecker-Preuss M, Rapp T, et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med*. 2012; 10:54.
46. Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, Nieman FH, Noord PA, Janssen MC, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion*. 2016; 56(1):261-70.
47. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem*. 2005; 51(7):1201-5.
48. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Interventions for hereditary haemochromatosis: an attempted network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017; 3:Cd011647.
49. Andrews NC. Closing the iron gate. *N Engl J Med*. 2012; 366(4):376-7.
50. Preza GC, Ruchala P, Pinon R, Ramos E, Qiao B, Peralta MA, et al. Minihepcidins are rationally designed small peptides that mimic hepcidin activity in mice and may be useful for the treatment of iron overload. *J Clin Invest*. 2011; 121(12):4880-8.
51. Mahan KL, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. In. 13 ed.; 2013. 1, p. 792 - 933.
52. Fantini AP, Canniatti-Brazaca SG, Souza MC, Mansi DN. Disponibilidade de ferro em misturas de alimentos com adição de alimentos com alto teor de vitamina C e de cisteína. *Food Science and Technology (Campinas)*. 2008; 28:435-39.
53. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 307(4):G397-409.
54. Pereira EJ, Carvalho LMJ, Dellamora-Ortiz GM, Cardoso FSN, Carvalho JLV. Effect of different home-cooking methods on the bioaccessibility of zinc and iron in conventionally bred cowpea (*Vigna unguiculata* L. Walp) consumed in Brazil. *Food & Nutrition Research*. 2016; 60(1):29082.
55. Singh A, Bains K, Kaur H. Relationship of dietary factors with dialyzable iron and in vitro iron bioavailability in the meals of farm women. *Journal of food science and technology*. 2016; 53(4):2001-8.

56. Pereira EJ, Carvalho LMJ, Dellamora-Ortiz GM, Cardoso FSN, Carvalho JLV, Viana DS, et al. Effects of cooking methods on the iron and zinc contents in cowpea (*Vigna unguiculata*) to combat nutritional deficiencies in Brazil. *Food & Nutrition Research*. 2014; 58(1):20694.
57. Milward EA, Baines SK, Knuiman MW, Bartholomew HC, Divitini ML, Ravine DG, et al. Noncitrus fruits as novel dietary environmental modifiers of iron stores in people with or without HFE gene mutations. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(5):543-9.
58. Lavin SR, Chen Z, Abrams SA. Effect of tannic acid on iron absorption in straw-colored fruit bats (*Eidolon helvum*). *Zoo biology*. 2010; 29(3):335-43.
59. Barton JC, Acton RT. Hemochromatosis and *Vibrio vulnificus* wound infections. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009; 43(9):890-3.
60. Arezes J, Jung G, Gabayan V, Valore E, Ruchala P, Gulig PA, et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(1):47-57.
61. Christides T, Sharp P. Sugars Increase Non-Heme Iron Bioavailability in Human Epithelial Intestinal and Liver Cells. *PLoS One*. 2013; 8(12).
62. Singh A, Bains K, Kaur H. Relationship of dietary factors with dialyzable iron and in vitro iron bioavailability in the meals of farm women. *Journal of food science and technology*. 2016; 53(4):2001-08.
63. Kröger-Ohlsen MV, Trúgvason T, Skibsted LH, Michaelsen KF. Release of Iron into Foods Cooked in an Iron Pot: Effect of pH, Salt, and Organic Acids. *Journal of Food Science*. 2002; 67(9):3301-03.