

HEMOCROMATOSE E DIABETES MELITO: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

HEMOCHROMATOSIS AND DIABETES MELLITUS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Fernando Bourscheit, Karina Biavatti, Sandra Pinho Silveiro, Ticiano C. Rodrigues

RESUMO

**Introdução:** A hemocromatose é uma desordem caracterizada por armazenamento alterado de ferro. A forma adquirida da doença pode ser ocasionada por sobrecarga de ferro, alcoolismo, infecção pelo vírus da hepatite C, hepatite não-alcoólica e doença hepática crônica. A forma hereditária pode ser causada por diferentes mutações, sendo a C282Y e a H63D as mais frequentes. A hemocromatose é uma patologia que pode acometer diferentes órgãos, entre eles: coração, articulações, fígado, hipotálamo, hipófise, gônadas e pâncreas. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi relatar um caso de hemocromatose e revisar a literatura, com especial atenção para a associação de hemocromatose e diabetes melito. **Resultados:** Paciente 53 anos, masculino apresentou-se ao clínico geral com artralguas metacarpofalangeanas, tornozelos, joelhos, coxofemoral direita, lombar e cervical e queixas de astenia e emagrecimento. Entre 3 irmãos, um deles tinha diagnóstico de Hemocromatose Hereditária, com PCR demonstrando homozigose para C282Y. Trazia exames: TGO 128 U/l, TGP 231 U/l, fosfatase alcalina 258 U/l; ecografia abdominal com hepatomegalia e baço no limite superior da normalidade. Biópsia hepática demonstrou alargamento fibroso portal com hemosiderose intensa. Foi feito também o diagnóstico de diabetes melito. A pesquisa da mutação confirmou a mesma mutação familiar: homozigose para C282Y.

**Unitermos:** Hemocromatose; diabetes melito

ABSTRACT

**Background:** Hemochromatosis is a disorder characterized by iron storage amended. The acquired form of the disease can be caused by iron overload, alcoholism, infection by C virus hepatitis, non-alcoholic hepatitis and chronic liver disease. The hereditary form can be caused by different mutations, being the C282Y and H63D the most frequent, 83% of cases are homozigotous for C282Y and 4% are compound heterozygous (C282Y/H63D). Hemochromatosis is a condition that can affect several organs, including: heart, joints, liver, hypothalamus, pituitary, pancreas and gonads. **Objective:** This study was to report a case of hemochromatosis and review the literature, with special attention to the association of hemochromatosis and diabetes mellitus. **Results:** Patient 53 years, male presented to the doctor with arthralgia metacarpophalangeal, ankles, knees, coxofemoral right, and cervical and lumbar, complaints of fatigue and weight loss. Between 3 brothers, one of them had a diagnosis of hereditary hemochromatosis, with PCR demonstrating homozygous for C282Y. Labs: GOT 128 U/l, ALT 231 U/l, alkaline phosphatase 258 U/l, abdominal ultrasound with hepatomegaly and spleen at the upper limit of normal. Liver biopsy demonstrated portal fibrosis extension with hemosiderosis intense. It also made the diagnosis of diabetes mellitus. The research confirmed the same mutation of the changing family: homozygous for C282Y.

**Keywords:** Hemochromatosis; diabetes mellitus

Rev HCPA 2008;28(3):194-9

A hemocromatose foi descrita pela primeira vez em 1889 por Von Recklinghausen (1), para relatar uma desordem caracterizada por armazenamento alterado de ferro e presença de lesões em diversos órgãos. Em 1935, Sheldon demonstrou a natureza adquirida da doença (2) e, alguns anos após, identificou-se a etiologia genética da doença através das alterações no braço curto do cromossomo 6 (3,4).

A forma adquirida da doença pode ser ocasionada por sobrecarga de ferro decorrente de transfusões sanguíneas associadas a algumas patologias, entre elas: talassemia alfa e beta, síndrome mielodisplásica, anemia sideroblástica e anemias hemolíticas. Também a ingestão excessiva de ferro, alcoolismo, infecção pelo vírus

da hepatite C, esteato hepatite não-alcoólica e doença hepática crônica estão associadas à presença de hemocromatose (5).

A Hemocromatose Hereditária (HH) - forma genética da doença - pode ser causada por diferentes mutações gênicas, sendo a C282Y e a H63D as mais frequentes- 83% dos casos de HH são homozigotas para a C282Y e 4% são compostos heterozigotos (C282Y/H63D) (6). A hemocromatose é uma patologia que pode acometer diferentes órgãos, entre eles: coração, articulações, fígado, hipotálamo, hipófise, gônadas e pâncreas (1). O objetivo deste estudo foi relatar um caso de Hemocromatose Hereditária (HH) e revisar a literatura, com especial atenção para a associação de hemocromatose e diabetes melito.

## RELATO DO CASO

CW, 53 anos, masculino, branco, de naturalidade inglesa e procedente de Esteio/RS, apresentou-se ao clínico geral em novembro de 1998 com artralguas metacarpofalangeanas, tornozelos, joelhos, articulação coxofemoral direita, coluna lombar e cervical. Também se queixava de astenia e emagrecimento. Além disso, relatava dor em quadrante superior direito, sustentada e sem irradiação. Paciente tabagista há 7 anos, negando consumo excessivo de álcool. Possuía história de hipertensão prévia. Filho de casal não consanguíneo. Mãe falecida aos 72 anos de idade por câncer de pulmão e o pai falecido aos 69 anos por câncer gástrico, 3 irmãos, um deles com diagnóstico de HH, com PCR demonstrando homozigose para C282Y. Ao exame físico, apresentava-se prostrado, apenas o exame do abdômen encontrava-se alterado: globoso, com hepatometria estimada em 13 cm em linha hemiclavicular direita. Trazia exames de setembro de 1998, os quais havia realizado para avaliação de dor em hipocôndrio direito, com os seguintes resultados: TGO 128 U/l (15-40 U/l), TGP 231 U/l (10-40 U/l), fosfatase alcalina 258 (40-129 U/l), bilirrubina total 0,6 mg/dl (0,3-1,2 mg/dl), bilirrubina indireta 0,2 mg/dl (0,1-0,7 mg/dl), amilase 112 U/l (20-104 U/l), lipase 6 U/l (13-60 U/l), VSG 13; (hemograma: hematócrito 46%, hemoglobina 14 g/dl; leucograma: 1% bastões, 66% segmentados, 2% monócitos e 31% linfócitos e um total de 7500 leucócitos. Foram realizados novos exames com dosagem de função hepática, marcadores virais (hepatite A, B e C, e anti-HIV), além de ecografia abdominal, esta última mostrou discreta hepatomegalia além de baço no limite superior da normalidade. Seguindo a investigação do paciente, e frente à hipótese de HH, foram dosadas a concentração de ferritina sérica e a saturação de transferrina, descritos na Tabela 1. Sendo o conjunto desses exames altamente sugestivo de hemocromatose, realizou-se biópsia hepática para confirmação diagnóstica, a qual demonstrou alargamento fibroso portal com hemossiderose intensa de localização predominantemente hepatocelular, sem a presença de cirrose. A pesquisa da mutação confirmou a mesma mutação familiar: homozigose para C282Y. Iniciou-se terapia com flebotomia semanal, com monitorização de hematócrito, hemoglobina e ferritina sérica. Ao atingir o nível ideal de ferritina (<50 µg/l), as flebotomias passaram a ser realizadas a cada 5 meses. Em 2002, quatro anos após o diagnóstico da hemocromatose, o paciente iniciou com episódios anginosos, sendo feito o diagnóstico de cardiopatia isquêmica. Também neste ano, iniciaram queixas de disfunção sexual. Entre 2004 e 2005 apresentou dois episódios de infarto agudo do miocárdio, sendo submetido a quatro angioplastias coronárias com colocação de stent e a duas cirurgias de revascularização miocárdica.

Ainda no ano de 2004, foi feito o diagnóstico de diabetes melito (DM), o paciente queixou-se de polidipsia, polifagia e poliúria progressivas. Desde o diagnóstico de DM, o controle glicêmico foi mantido apenas com o controle alimentar. Após queixas de tontura, foi realizado Holter de 24h, o qual demonstrou longos períodos de bloqueio AV de segundo grau tipo 2:1, sendo colocado marcapasso. Em 2007 o paciente foi encaminhado para a endocrinologia por descompensação do DM. Foi iniciada metformina com controle glicêmico adequado (glicemia = 102 mg/dl e teste A<sub>1c</sub> = 5,9 (4,5 - 6,4%), além de avaliação hormonal. ACTH 35,5 pg/ml (<46 pg/ml), FSH 4,2 mUI/ml (1,5-12,4 mIU/ml), LH 3,8 IU/ml (1,7-8,6 mUI/ml), TSH 1,3 µUI/ml (0,27-4,2 µUI/ml), cortisol 11,2 µ/dl (6,2-19,4 µ/dl) e testosterona total 3 ng/ml (3-10 ng/ml), microalbuminúria em amostra de urina 65,5 mg/l (<17 mg/l).

Tabela 1: Principais exames laboratoriais

	Resultados (referências)
TGO	128 (15-40 U/l)
TGP	231 (10-40 U/l)
Fosfatase alcalina	258 (40-129 U/l)
Marcadores virais	Negativos
Ferritina	4045 (30 a 400 µg /l)
Saturação da transferrina	85 (20-50%)

TGO: aspartato aminotransferase

TGP: alanina aminotransferase

## DISCUSSÃO

A HH é transmitida por traço autossômico recessivo, sendo uma doença comum na população caucasiana descendente de europeus. Sua prevalência é de um caso para cada 200-500 habitantes (5,7) e coincidentemente nosso paciente é europeu. Mutações no gene da hemocromatose (HFE) estão associadas à redução da entrada do ferro sérico nas células das criptas duodenais, causando deficiência relativa de ferro e aumentando conseqüentemente sua absorção luminal (5). Com a absorção de ferro inapropriadamente aumentada, há uma sobrecarga de ferro no fígado, pâncreas, coração e em outros órgãos, ocorrendo prejuízo de suas funções. A HH foi classicamente descrita como uma tríade caracterizada por cirrose, hiperpigmentação cutânea e diabetes melito (8). Desde a identificação da genotipagem, o fenótipo da HH tornou-se bastante variado, desde as formas mais graves até discretas elevações da transferrina sem sobrecarga de ferro ou depósito em órgãos (8). As manifestações clínicas geralmente iniciam entre os 40 e 60 anos de idade, quando 20 - 40 gramas de excesso de ferro já se acumularam nos órgãos (9). Os sintomas mais comuns são letargia e fraqueza (70-80%), artralgia (40-50%), redução da libido (20-40%), dor abdominal (20-60%) e

queixas cardíacas (15-40%). Os sinais físicos mais comumente encontrados são hepatomegalia (50-90%), hiperpigmentação cutânea (50-80%), e artropatia (70%) (10-16). A artropatia inicia geralmente em articulações metacarpofalangeanas (17). O hipogonadismo pode ser explicado por disfunção hipotalâmica, hipofisária ou gonadal (18), levando à redução da potência sexual em mais de 35% dos homens e amenorréia em 15% das mulheres (19). As anormalidades cardíacas ocorrem em 15-40% dos casos, sendo que as manifestações clássicas são insuficiência cardíaca congestiva e arritmias, com alterações no ECG em 35% dos pacientes (19). Complicações cardíacas possivelmente se relacionam com a deposição de ferro no miocárdio e sistema de condução. Nosso paciente apresentou importantes manifestações cardiovasculares. A fibrose hepática pode evoluir para cirrose, insuficiência hepática e hepatocarcinoma (12,14,19,20). Este último desenvolve-se em 30% dos pacientes com cirrose (19,21) e deve ser suspeitado em pacientes com deterioração clínica, rápido crescimento hepático, dor ou ascite (5). O diagnóstico e tratamento precoces são as alternativas para reduzir a morbidade e mortalidade da maioria destas complicações.

#### HEMOCROMATOSE E DIABETES MELITO

Em relação ao DM, a prevalência na hemocromatose varia entre 7-40% dependendo da população estudada (22,23). A patofisiologia do DM associada com HH e a sobrecarga de ferro são pobremente compreendidas, e há evidências sugerindo tanto a deficiência de insulina quanto a resistência à ação da insulina como fatores envolvidos no processo da doença (24, 25). Recentemente um estudo observou 53% de prevalência de alteração na homeostase glicêmica entre pacientes com hemocromatose (8). Destes, metade já possuía DM, sendo que todos estes pacientes estavam com excesso de peso, o que parece sugerir que a resistência à ação da insulina está associada à obesidade e/ou ao dano hepático e contribui decisivamente para a expressão da doença.

Em uma revisão histórica de homocigotos para HH, as prevalências de alteração da glicose de jejum e de DM em pacientes maiores que 40 anos de idade, foram de 13% e 26%, respectivamente. Cirrose ou fibrose hepática foi encontrada em 88% dos diabéticos e em 40% dos pacientes não-diabéticos, com importante diferença estatística entre os grupos. Isto pode representar uma simples associação baseada no fato de que exposições a altos níveis de ferro por longos períodos podem danificar tanto o fígado quanto as células-beta em paralelo (8).

Os dados sobre a frequência de HH em pacientes com DM 2 são controversos. Há alguns relatos de aumento significativo na frequência de

mutações nas populações de pacientes com diabetes (26,27), enquanto outros estudos não demonstraram esta associação positiva (28-30).

Em subgrupos de pacientes diabéticos, principalmente em homens brancos, aqueles com início tardio de DM associado à deficiência de insulina, ou nos indivíduos com função hepática anormal, artropatia ou hipogonadismo, deve ser realizado screening para HH. No entanto, o screening generalizado não é recomendado, uma vez que a prevalência de HH em diabéticos é estimada em 1-2% (8). Devem ainda ser confirmadas as fortes indicações de que a prevalência de DM estaria significativamente elevada em pacientes com HH comparando-se com populações de controle (8). A favor desses dados, um estudo italiano reportou que a HH é 43 vezes mais provável em indivíduos com uma combinação de doença hepática e DM (31), e um estudo dinamarquês encontrou um aumento significativo na homocigose C282Y em indivíduos com início tardio de DM tipo I (32). Assim, pacientes com HH que apresentam as características descritas acima devem realizar a pesquisa de hiperglicemia, preferencialmente com teste de tolerância oral a glicose (8). Nosso paciente já apresentava indicação para rastreamento precoce do DM no momento do diagnóstico da HH, mas este não chegou a ser realizado.

Em relação à associação entre HH e complicações crônicas do DM, há controvérsia na literatura. Enquanto alguns relatos sugerem um efeito protetor da hemocromatose para as complicações do DM (33), outros demonstram um efeito metabólico e vascular adverso que poderia ser atribuído à sobrecarga de ferro (34-36). A mutação H63D e a C282Y têm sido associadas a um risco independente para nefropatia diabética (35) e retinopatia proliferativa (36). Estes dados são resultados de pequenos estudos transversais. Recentemente, estas associações foram estudadas de maneira longitudinal (37). Não ocorreu associação entre a presença de mutação e complicações micro- e macrovasculares em 1245 pacientes com DM tipo 2, assim como a mutação não foi associada com mortalidade de origem cardiovascular ou geral (37).

Após a suspeita clínica de HH, os primeiros exames a serem realizados são ferritina sérica e saturação de transferrina. Esses exames juntos apresentam valor preditivo negativo de 97% (38). Se a saturação de transferrina for superior a 45% e a ferritina estiver elevada, o paciente deve ser submetido a genotipagem, que tornou-se disponível a partir de 1996. Antes disso, o diagnóstico era feito apenas por biópsia hepática. Se o resultado for homocigoto para C282Y o diagnóstico de HH está confirmado. Caso esses pacientes tenham mais de 40 anos, ferritina sérica maior que 1000 ou transaminases elevadas, devem ser submetidos à biópsia hepática como avaliação prognóstica através da determinação da presença de fibrose

hepática. Entretanto, se o genótipo encontrado for heterozigoto composto C282Y/H63D, heterozigotos C282Y ou não-C282Y devem-se excluir outras doenças hepáticas ou hematológicas, com auxílio, se necessário, de biópsia hepática (39).

Pacientes com diagnóstico confirmado de hemocromatose devem ser submetidos a flebotomias semanais com retirada de 500 ml de sangue (correspondente a 250 mg de ferro). Quando se atingem níveis de ferritina sérica <50 ng/ml, as flebotomias provavelmente poderão ser feitas a cada 3-4 meses, a fim de manter estáveis os níveis de ferritina (40). Há evidências de que a instituição da flebotomia antes do surgimento da cirrose reduz a morbidade e mortalidade da HH (41). Algumas manifestações clínicas como fadiga, pigmentação cutânea, necessidades de uso de insulina em indivíduos diabéticos e dor abdominal são amenizados por flebotomia, mas outras como artropatia, hipogonadismo, cirrose e aumentado risco de hepatocarcinoma parecem não ser afetadas pelo tratamento (42). Embora a HH apresente alguns critérios da OMS para realização de screening populacional, como período assintomático antes da manifestação de doença, segurança e custo-efetividade do tratamento, ainda não há evidência suficiente para recomendar o screening populacional (43- 50).

Por outro lado, em parentes de primeiro grau de pacientes com HH, o screening inicial deve ser realizado entre 18 e 30 anos de idade, período em que a hemocromatose torna-se evidente através dos testes de sobrecarga de ferro, mas danos graves a órgãos provavelmente ainda não ocorreram (50 - 53). Nosso paciente possuía história familiar de HH, mas seu diagnóstico só foi realizado em estágio mais avançado da doença. Outra doença endócrina parece estar presente neste paciente, como hipogonadismo central, possivelmente por depósito de ferro hipofisário, já que tanto a clínica quanto o laboratório são compatíveis. O manejo da reposição de testosterona em pacientes com hipogonadismo e doença isquêmica é controverso e deve ser individualizado.

Em conclusão, a HH é uma doença comum, sendo o DM mais comum nestes pacientes que na população em geral.

A pesquisa de HH em pacientes com DM tipo 2 não é justificada pela literatura recente (37, 50, 54). Esta deve ser realizada apenas em pacientes com fraqueza, fadiga, artropatia, hepatopatia ou doença cardíaca, infertilidade ou irregularidade menstrual atípica ou não justificada, independente da presença de DM (37).

## REFERÊNCIAS

1. Von Recklinghausen F.D., Haemochromatose U, Der Versammlung T, Naturforscher D, Heidelberg A, 1889, pp. 324-5.
2. Sheldon J. Haemochromatosis, Oxford Univ. Press, London, 1935.
3. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. Gut 1976; 17: 332-4.
4. Simon M, Le Mignon L, Fauchet R, Yaouanq J, David V, Edan G, Bourel M. A study of 609 HLA haplotypes making for the haemochromatosis gene: (1) mapping of the gene near the HLA-A locus and characters required to define a heterozygous population and (2) hypothesis concerning the underlying cause of haemochromatosis-HLA association. Am J Hum Genet 1987; 41:89-105.
5. Bacon BR, Powel LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and Haemochromatosis: at the crossroads. Gastroenterology 1999; 116:193-207
6. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996; 13: 399-408.
7. Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJ. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. Genet Test 2000; 4:183-98.
8. McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, Kushner JP. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. Diabetologia 2006; 49: 1661-9
9. Sheldon JH. Haemochromatosis. London, Oxford University Press, 1935.
10. Olynyk JK, Bacon BR. Hereditary Haemochromatosis, Detecting and Correcting Iron Overload. Postgrad Med 1994; 96: 151-65.
11. Adam PC, Kertesz AE, Valberg JS. Clinical presentation of haemochromatosis: changing scene. Am J Med 1991; 90: 445-9.
12. Adams PC, Speechley M, Kertesz A E. Long-term survival analysis in hereditary haemochromatosis. Gastroenterology 1991; 101: 368-372.
13. Edwards CG, Cartwright GE, Skolnick ME, et al. Homozygosity for haemochromatosis: clinical manifestations. Ann Intern Med 1980; 93: 519-25.
14. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary haemochromatosis. N Engl J Med 1985; 313:1256-62.
15. Huaux JF, Geubel A, Koch MC, et al. The arthritis of haemochromatosis. A review of 25 cases with special reference to chondrocalcinosis, and a comparison with patients with primary hyperparathyroidism and controls. Clin Rheumatol 1986; 5: 317-24.
16. Olynyk J, Hall F, Ahern M, et al. Screening for genetic haemochromatosis in a rheumatology clinic. Aust NZ J Med 1994; 24: 22-5.
17. Farawwi R, Harth M, Kertesz A, Bell D. Arthritis in haemochromatosis. J Rheumatol 1993; 20:448
18. Waheed A, Parkkila S, Saarnio J, Fleming RE, Zhou XY, Tomatsu S, Britton RS, Bacon BR, Sly WS. Association of HFE protein with transferrin receptor in

- crypt enterocytes of human duodenum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1579-84.
19. Nierdau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long term survival in patients with hereditary haemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110:1107.
  20. Powel LW, Yapp TR. Hemochromatosis. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 211-28
  21. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, Jouanolle H, Campion JP, Launois B, Halliday JW. Primary liver cancer in genetic haemochromatosis: clinical pathological and pathogenic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104:228-34.
  22. Buyschaert M, Paris I, Selvais P, Hermans MP. Clinical aspects of diabetes secondary to idiopathic haemochromatosis in French-speaking Belgium. *Diabetes Metab* 1997; 23:308-13
  23. Moirand R, Adams PC, Bicheler V, Brissot P, Deugnier Y. Clinical features of genetic hemochromatosis in women compared with men. *Ann Intern Med* 1997; 127:105-10
  24. Hramiak IM, Finegood DT, Adams PC (1997) Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin Invest Med* 1997; 20:110-8
  25. Mendler MH, Turlin B, Moirand R. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117:1155-63
  26. Kenny S, Aubert RE, Geiss LS (1995) Prevalence and incidence of non-insulin-dependent diabetes. In: Health Nlo, Diseases NloDaDaK (eds) National Diabetes Data Group. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland, pp 47-68
  27. Kwan T, Leber B, Ahuja S, Carter R, Gerstein HC. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene. *Clin Invest Med* 1998; 21:251-7
  28. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24:1187-91
  29. Braun J, Donner H, Plock K, Rau H, Usadel KH, Badenhoop K. Hereditary haemochromatosis mutations (HFE) in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41:983-4
  30. Sampson MJ, Williams T, Heyburn PJ. Prevalence of HFE (hemochromatosis gene) mutations in unselected male patients with type 2 diabetes. *J Lab Clin Med* 2000; 135:170-3
  31. Conte D, Manachino D, Colli A. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128:370-3
  32. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet* 2001; 358:1405-9
  33. Pirart J, barkier P. Protective effects of hemochromatosis against senile and diabetic angiopathies. *Diabetologia* 1971; 7: 227-36.
  34. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1978-83.
  35. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000; 24: 1187-91.
  36. Peterlin B, Globocnik PM, Makuc J, Hawlina M, Petrovic D. Ahemochromatosis-causing mutation C282Y is a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *J Hum Genet* 2003; 48: 646-9.
  37. Davis TME, Beily J, Davis WA, Olynyk JK, Jeffrey GP, Rossi E, Boyder G, Bruce DG. Prevalence, Characteristics, and Prognostic Significance of HFE Gene Mutations in Type 2 Diabetes. The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2008; 31:1795-801.
  38. Basset ML, Halliday JW, Ferris RA, Powell LW. Diagnosis of Haemochromatosis in young subjects. Predictive accuracy of biochemical screening test. *Gastroenterology* 1984; 87:628-33.
  39. Adams P, Brissot P, Powell LM. EASL. International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000; 33:485-504.
  40. Brittenham GM, Weiss G, Brissot P, Laine F, Guillygomarc'h A, Guyader D, Moirand R, Deugnier Y. Clinical consequences of new insights in the pathophysiology of disorders of iron and heme metabolism. *Hematology* 2000:39-50.
  41. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long term survival on patients with hereditary haemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110:1107.
  42. Tavill AS. Diagnosis and Management of Haemochromatosis. AASLD. Practice Guidelines. *Hepatology* 2001; 33:1321-8.
  43. Falize L, Guillygomarch A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; 44: 472-7.
  44. Powell L, Dixon J, Ramm G, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med* 2006; 166: 294-301.
  45. Burke W, Thomson E, Khoury MJ. Consensus Statement. Hereditary hemochromatosis: Gene discovery and its implications for population-based screening. *JAMA* 1998; 280:172.
  46. Cogswell ME, McDonnell SM, Khoury MJ, Franks AL, Burke W, Brittenham G. Iron overload, public health, and genetics: evaluating the evidence for hemochromatosis screening. *Ann Intern Med* 1998;129: 971-9
  47. Reyes M, Khoury M. Screening for Iron Overload Due to Hereditary Hemochromatosis. US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/hemochromatosis/screening.htm](http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/hemochromatosis/screening.htm). Accessed April 8, 2008.

48. Schmitt, B, Golub, RM, Green, R. Screening primary care patients for hereditary hemochromatosis with transferrin saturation and serum ferritin level: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005; 143:522.
49. Qaseem A, Aronson M, Fitterman N, et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005; 143:517.
50. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006; 145:209-23.
51. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000; 343:1529.
52. El-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132:261.
53. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318:1355.
54. Acton RT, Barton JC, Passmore LV, Adams PC, Speechley MR, Dawkins FW, Sholinsky P, Reboussin DM, McLauren GD, Harris EL, bent TC, Vogt TM, Castro O. Relationships of serum ferritin, transferritin saturation, and HFE mutations and self-reported diabetes in the hemochromatosis and iron Overload Screening (HEIRS) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2084-9.

*Recebido: 20/09/2008*

*Aceito:22/11/2008*