

BÖLÜM 12

DEMİR VE ENDOKRİN SİSTEMLERE OLAN ETKİLERİ

Dilek GENEŞ¹

GİRİŞ

Demir, insan vücudunda DNA sentezi ve oksijen taşınması gibi metabolik süreçleri düzenleyen ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde rol oynayan temel bir elementtir. Serum ferritini, vücudun demir depolarını gösteren belirteçtir, transferrin ise kanda demir taşıyan ana proteindir (1). Demirin biyoyararlanımı genellikle düşüktür. Demir emilimi ve metabolizması, metabolik ihtiyaçları karşılamak ve aşırı demir birikimine bağlı toksisiteyi önlemek amacıyla sıkı bir şekilde kontrol edilir. Demirin kana girişi, hepsidin tarafından sınırlanır. Yüksek hepsidin seviyeleri, demirin emilimini ve vücutta tutulmasını engeller. Hepsidin eksikliği, genetik bir demir birikim hastalığı olan hereditör hemokromatozise yol açar. Bu da tedavi edilmediğinde sürekli yüksek demir emilimiyle karakterize endokrin bozukluklara neden olabilir (2). Demirin vücutta fazla birikimi organ fonksiyon bozukluklarına da neden olabilir. Aşırı demir birikimi karaciğer, kalp, pankreas, tiroid ve merkezi sinir sistemi gibi organlarda hasara yol açabilir. Bu organ hasarlarının ana nedeni, aşırı demir varlığında ROS aşırı üretimidir (3). Ancak demir eksikliğinin de artmış ROS ile ilişkilendirildiği unutulmamalıdır (4). Demir eksikliği, dünya genelinde yaklaşık iki milyar insanı etkileyen en yaygın beslenme eksikliklerinden biridir. Özellikle gebe kadınlar ve çocuklar etkilenmektedir. Yeterli demir alımı, endokrin organların metabolizması için önemlidir. Demir, vücutta tüm hücrelerin düzgün işleyişi için hayati öneme sahiptir. Demir, oksijen ve elektron transferi ile birçok enzimin aktivitesine katılır (5).

Demirin pasif bir atılım mekanizması olmadığı için genetik faktörler, tekrarlayan kan transfüzyonları ve diğer hastalık durumları nedeniyle dışarıdan yüklenen demir kolayca birikebilir (3). Beta-talasemi majör (BTM), otozomal resesif olarak kalıtılan bir hemoglobin bozukluğudur (6). BTM'de endokrin fonksiyon bozukluğunun patogenezi çok faktörlüdür; demir yükü, kronik anemi ve hipoksiyi içermektedir (7). Kardiyak ve endokrin sistemler, hızlı demir birikimine özellikle hassastır. Muhtemel etiyoloji, bu hücrelerin

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD., dilekgenes21@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2309-9974

melerine ve torasik-lomber omurga röntgeni taramasına bağlı olarak %40–72 arasında değişir (6). BTM hastalarında osteoporoz özellikle erkek hastalar arasında daha belirgin olup endokrin bozukluklar (hipoparatiroidizm, diyabet, hipotiroidizm, hipogonadizm), GH/IGF-1 aksındaki bozulmalar, D vitamini eksikliği, kronik hipoksiye bağlı kalsiyum malabsorbsiyonu, demir yükü, kemik iliği hiperplazisi, malnütrisyon, karaciğer hastalığı, kardiyomiyopati ve transplantasyon gibi birçok faktöre bağlıdır (6,7). TBD, yaşam boyu kırık riskinin artmasına neden olur (6).

BTM’de kemik sağlığının değerlendirilmesine on yaşında başlanmalı, serum ve idrar kalsiyum-fosfat seviyeleri ile serum alkalen fosfataz, D vitamini ve paratiroid hormon düzeyleri yıllık olarak izlenmelidir. On yaşından itibaren her yıl bir kez DXA yapılmalı ve BMD değerlendirilerek vertebral kırık riski tahmin edilmelidir. Tedavi seçenekleri arasında D vitamini, kalsiyum takviyeleri ve hormonal tedavi yer alır. Osteoporoz saptanırsa, bisfosfonatlar tercih edilirken, osteoklast inhibisyonu için yeni ajanların (denosumab, teriparatid, sotatersept) kullanımı da önerilmektedir, ancak bu ajanların talasemi hastalarında etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (7).

KAYNAKLAR

1. Feng J, Shan X, Wang L, Lu J, Cao Y, Yang L. Association of Body Iron Metabolism with Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Women of Childbearing Age: Results from the China Adult Chronic Disease and Nutrition Surveillance (2015). *Nutrients*. 2023; 15(8): 1935.
2. Charlebois E, Pantopoulos K. Nutritional Aspects of Iron in Health and Disease. *Nutrients*. 2023; 15(11): 2441.
3. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008; 88(1): 7-15.
4. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*. 2013; 17(3): 329-41.
5. Szklarz M, Gontarz-Nowak K, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E. “Ferrocrinology”-Iron Is an Important Factor Involved in Gluco- and Lipocrinology. *Nutrients*. 2022; 14(21): 4693.
6. Carsote M, Vasiliu C, Trandafir AI, et al. New Entity-Thalassemic Endocrine Disease: Major Beta-Thalassemia and Endocrine Involvement. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(8): 1921.
7. Evangelidis P, Venou TM, Fani B, Vlachaki E, Gavrilaki E; on behalf of the International Hemoglobinopathy Research Network (INHERENT). Endocrinopathies in Hemoglobinopathies: What Is the Role of Iron?. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(22): 16263.
8. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010; 139(2): 393-408.e4082.
9. Tsilionis V, Moustakli E, Dafopoulos S, et al. Reproductive Health in Women with Major β -Thalassemia: Evaluating Ovarian Reserve and Endocrine Complications. *Metabolites*. 2024; 14(12): 717.
10. Miao R, Fang X, Zhang Y, Wei J, Zhang Y, Tian J. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Dis*. 2023; 14(3): 186.
11. Fernández-Real JM, McClain D, Manco M. Mechanisms Linking Glucose Homeostasis and Iron Metabolism Toward the Onset and Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(11): 2169-76.

12. Fillebeen C, Lam NH, Chow S, Botta A, Sweeney G, Pantopoulos K. Regulatory Connections between Iron and Glucose Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20): 7773.
13. Marku A, Galli A, Marciani P, Dule N, Perego C, Castagna M. Iron Metabolism in Pancreatic Beta-Cell Function and Dysfunction. *Cells.* 2021; 10(11): 2841.
14. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2012; 122(10): 3529-40.
15. Pauk M, Kufner V, Rumenovic V, et al. Iron overload in aging *Bmp6*^{-/-} mice induces exocrine pancreatic injury and fibrosis due to acinar cell loss. *Int J Mol Med.* 2021; 47(4): 60.
16. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, et al. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders. *J Gen Intern Med.* 2018; 33(12): 2230-6.
17. Harrison AV, Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the Pathophysiology of Diabetes. *Annu Rev Physiol.* 2023; 85: 339-62.
18. Simcox JA, Mitchell TC, Gao Y, et al. Dietary iron controls circadian hepatic glucose metabolism through heme synthesis. *Diabetes.* 2015; 64(4): 1108-19.
19. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes.* 2002; 51(8): 2348-54.
20. Miranda MA, St Pierre CL, Macias-Velasco JF, et al. Dietary iron interacts with genetic background to influence glucose homeostasis. *Nutr Metab (Lond).* 2019; 16: 13.
21. Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac Disease and the Thyroid: Highlighting the Roles of Vitamin D and Iron. *Nutrients.* 2021; 13(6): 1755.
22. Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron-Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4): 3393.
23. Roussou P, Tsagarakis NJ, Kountouras D, Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Beta-thalassemia major and female fertility: the role of iron and iron-induced oxidative stress. *Anemia.* 2013; 2013: 617204.
24. Tvrdá E, Peer R, Sikka SC, Agarwal A. Iron and copper in male reproduction: a double-edged sword. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32(1): 3-16.