

Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial

Jose Boccio, Jimena Salgueiro, Alexis Lysionek, Marcela Zubillaga, Cinthia Goldman, Ricardo Weill y Ricardo Caro

Laboratorio de Radioisótopos, Laboratorio de Isótopos Estables Aplicados a Biología y Medicina,
Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires, Argentina

RESUMEN. El hierro es un micronutriente esencial que interviene en numerosos procesos bioquímicos y fisiológicos. En este trabajo se discuten los aspectos más relevantes de su metabolismo con el fin de lograr una mayor comprensión de la importancia que posee este micronutriente sobre la salud humana.

Palabras clave: Hierro, metabolismo, absorción, anemia.

SUMMARY. Iron metabolism: current concepts of an essential micronutrient. Iron is an essential micronutrient involved in multiple biochemical and physiological process. In this review we discuss the most relevant aspect of its metabolism in order to reach a better comprehension of the relevant roll that this micronutrient plays in human health.

Key words: Iron, metabolism, absorption, anaemia.

Antecedentes históricos

El hierro es el metal más abundante en el universo, y el cuarto elemento en frecuencia en la corteza terrestre. Se lo encuentra naturalmente en el suelo, formando parte de diversos minerales, en el agua y en muchos alimentos (1,2).

La coexistencia del hierro con el hombre desde el comienzo de la historia de la humanidad, ha llevado al hombre a darle distintos usos, que van desde la forja del hierro, que significó un hito en la historia de la humanidad, hasta su utilización como medicamento, ya que formó parte de las recetas médicas más antiguas, como en el papiro de Eber en Egipto, 1500 años A.C., donde el óxido férrico era utilizado como unguento para el tratamiento de la calvicie, o en Grecia, 1200 años A.C., donde era mezclado con vino como tratamiento de la impotencia masculina. También Susruta, médico indio contemporáneo de Buda, 500 años A.C., menciona los efectos beneficiosos de distintos preparados de hierro sobre la salud humana (3).

En la Edad Media y Renacimiento, se utilizó al hierro para el tratamiento de ciertas enfermedades, pero sin mucho conocimiento de causa. Recién en el siglo XVI se relacionó la deficiencia de hierro con una enfermedad llamada "enfermedad verde" o clorosis (nombre que se le asignaba a la anemia ferropénica en esa época debido al color verdoso-amarillento que adquiría la piel de quienes la padecían), que afectaba a las mujeres adolescentes y cuyos síntomas eran decaimiento, cansancio y palidez. La primera persona en utilizar el hierro como medicamento específico en el tratamiento de la clorosis fue Sydenham, quien a su vez eliminó las sangrías y purgas que se utilizaban comúnmente en esa época (3,4).

En 1713, Lemery y Geoffry demostraron por primera vez que el hierro se encontraba presente en las cenizas de la sangre, relacionando directamente a este tejido con dicho metal, estableciendo de esta manera las bases científicas en la terapéutica de su deficiencia. En 1832 el médico francés Pierre Blaud inició el tratamiento de la clorosis mediante la administración de hierro por vía oral, utilizando una píldora compuesta por sulfato ferroso y carbonato de potasio, la cual fue denominada "píldora de Blaud". Posteriormente durante muchos años y hasta el último decenio del siglo XIX se siguió tratando la clorosis según los principios de Sydenham y Blaud. Sin embargo, Bunge, uno de los primeros científicos en cuantificar el hierro del organismo y de muchos alimentos, menospreció la píldora de Blaud la cual se venía usando en forma masiva en esa época, ya que al analizar las heces de las personas que consumían dichas píldoras encontró hierro en las mismas, interpretando por lo tanto que el hierro de las píldoras no se absorbía. Además, como consecuencia de las teorías vitalistas imperantes en esa época, Bunge creía que ninguna forma de hierro inorgánica podía ser precursor de la sangre. Si bien la teoría de Bunge fue atacada por numerosos científicos antes que acabara el siglo, en 1920 volvió a tener vigencia cuando Whipple y colaboradores demostraron que el hígado cocido era más eficaz que el carbonato ferroso en la regeneración de la sangre. Sin embargo en 1932, Castle y colaboradores demostraron la eficacia del hierro inorgánico en la regeneración de la hemoglobina, cuando el mismo era administrado por vía parenteral a pacientes con anemia hipocrómica (3,4).

En 1937, McCance y Widdowson, comenzaron a realizar los primeros trabajos sobre balance de hierro, los que sugerían

una absorción y eliminación limitadas de este metal. El mismo año, Heilmeyer y Plotner midieron las concentraciones plasmáticas de hierro y postularon su mecanismo de transporte. Estos estudios fueron completados por Laurell en 1947, quien denominó transferrina a la proteína plasmática de transporte de hierro, nomenclatura utilizada en la actualidad. Recién en 1943, con el advenimiento de las técnicas nucleares aplicadas al estudio del metabolismo humano, Hahn y colaboradores, mediante la utilización de isótopos radioactivos del hierro, pudieron cuantificar su absorción y demostraron la capacidad reguladora que posee la mucosa intestinal en la absorción de este metal, y en 1950, Huff y colaboradores, completan estos estudios determinando la distribución, el metabolismo y el balance del hierro en el organismo humano, conceptos que siguen vigentes en la actualidad (3,4).

Fuentes de hierro

Para comprender el metabolismo del hierro, es necesario conocer en primer término, como se encuentra en los alimentos, ya que los mismos son la fuente primaria y natural de este mineral y la forma en que se encuentre este elemento es un factor primario en el metabolismo de este vital mineral (5).

En los alimentos, el hierro se encuentra formando parte de dos grupos diferentes, uno de hierro hémico y otro de hierro no hémico (2). El hierro de tipo hémico, es el que forma parte de la hemoglobina, mioglobina, citocromos y muchas otras hemoproteínas, que se encuentran principalmente en los alimentos de origen animal. El grupo hemo presente en estas proteínas está formado por un anillo orgánico complejo, llamado protoporfirina, a la que se une un átomo de hierro divalente, el que forma 6 uniones coordinadas; cuatro de ellas se forman con la protoporfirina y de las dos restantes, una lo hace con el nitrógeno de la fracción proteica y la otra queda libre como sitio de unión para una molécula de oxígeno (6).

El hierro de tipo no hémico corresponde a aquel hierro que no se encuentra unido al grupo hemo; básicamente está formado por sales inorgánicas de este metal y el mismo se encuentra principalmente en los alimentos de origen vegetal, como así también en la mayoría de los preparados farmacéuticos utilizados en la terapia contra la deficiencia de este mineral (2,4).

Absorción del hierro

La absorción del hierro ocurre en el duodeno y yeyuno superior del sistema gastrointestinal. En el estómago, si bien no se produce la absorción de este elemento, el mismo contribuye a dicho proceso, a través de la secreción de ácido clorhídrico y enzimas, que ayudan no solo a liberar al hierro de la matriz alimentaria sino también a solubilizarlo, ya que

el ácido clorhídrico favorece la reducción de este catión a la forma ferrosa (7-9).

El proceso de absorción del hierro puede dividirse secuencialmente en las siguientes etapas:

1. Captación: En el lumen intestinal, el hierro ingerido, puede encontrarse en forma no hémica o hémica y dependiendo de ello, el mismo va a ser transferido desde el lumen intestinal hacia el interior del enterocito de diferente manera (10).

El hierro no hémico, para absorberse debe, en una primera etapa, encontrarse en forma soluble, ya que las formas insolubles no pueden ser absorbidas y son eliminadas juntamente con las heces. Las formas ferrosas del hierro son mucho más solubles que las férricas, ya que estas últimas precipitan rápidamente en el medio alcalino del intestino. Es por ello que el hierro que ha sido liberado por acción de las proteasas gástricas y pancreáticas se une a ligandos intraluminales que tienen como función estabilizar la forma ferrosa, manteniendo al hierro soluble y en consecuencia biológicamente disponible para ser captado y transferido al interior del enterocito (5,11).

Si bien existen algunas controversias con respecto a la identificación de este ligante específico, muchos autores concuerdan que podría tratarse de una glucoproteína a la cual han denominado mucina. Sinérgicamente a la función de la mucina hay otros ligadores de hierro de bajo peso molecular como la histidina, el ascorbato y la fructosa que potencian la captación enterocítica del hierro (12-14).

Posteriormente, esta proteína fijadora unida al hierro es captada por y/o cede el hierro que contiene a un transportador específico en la superficie luminal del enterocito llamada integrina. De esta forma el hierro es introducido al interior celular, donde es transferido a ligandos de bajo peso molecular o a una proteína similar a la transferrina llamada por algunos autores mobilferrina (10,11,15-18).

El hierro hémico, es soluble en medios alcalinos, razón por la cual no son necesarios los ligandos intraluminales. Con respecto a su mecanismo de captación existen algunas controversias respecto a la existencia de un transportador o receptor específico para este tipo de hierro. Sin embargo, una vez que este hierro es internalizado en el enterocito el hemo es degradado a hierro, monóxido de carbono y bilirrubina IXa por acción de la enzima hemo oxigenasa. El hierro liberado por este mecanismo se une a ligandos de bajo peso molecular o a una proteína similar a la transferrina, formando junto al hierro no hémico parte del pool común de hierro intracelular del enterocito (5,19,20).

2. Transporte y almacenamiento intra-enterocítico: Una vez que el hierro se encuentra en el interior del enterocito, éste no está libre sino unido a diferentes ligandos.

uno de ellos y tal vez el más relevante, es una proteína capaz de ligar dos átomos de hierro con una alta constante de afinidad y con características similares a la transferrina. A esta proteína se la ha denominado mobilferrina y es homóloga a la calreticulina pudiendo unir además de hierro, otros cationes como calcio, cobre y cinc. El hierro unido a esta proteína es transportado al polo basal del enterocito para ser posteriormente cedido a la transferrina. A la mobilferrina también se le ha asignado un potencial efecto modulador en la regulación de la absorción del hierro, interviniendo de esta forma en uno de los primeros pasos de la homeostasis en el metabolismo de este metal (17,21,22).

El hierro que no ha sido transferido a la transferrina pasa a formar parte de los depósitos intraenterocíticos como ferritina; este hierro muy probablemente se pierda con las heces cuando el enterocito muere y es consecuentemente descamado. Se ha observado que individuos con deficiencia de hierro poseen menor concentración de mRNA para ferritina, siendo estos valores elevados para aquellos individuos en los cuales se provocó una sobrecarga de este metal. De esta forma la ferritina intraenterocítica tendría una importante función en la regulación primaria de la absorción del hierro (5, 23-25).

3. Transferencia al plasma: El hierro que se encuentra en el interior del enterocito y que no se deposita como ferritina, es transferido a la transferrina, la cual lo distribuirá a los diferentes tejidos del organismo. El proceso de transferencia ocurre en el polo basal del enterocito donde, previa a la unión a la transferrina, el hierro debe ser oxidado a su forma férrica. En este proceso de oxidación esta involucrada una enzima cobre dependiente con actividad ferroxidasa I. Según algunos autores la ceruloplasmina estaría involucrada en este proceso; sin embargo existen algunas contradicciones al respecto (26-31).

Factores que modifican la absorción del hierro

La absorción del hierro puede estar afectada por la combinación de diferentes factores, como ser, el tipo de hierro ingerido, el estado nutricional del individuo para este elemento y la presencia de activadores y/o inhibidores de la absorción existentes en el lumen intestinal juntamente con el hierro (32-37).

El hierro de tipo no hémico se encuentra en mayor proporción en la dieta; su absorción será significativamente modificada por el estado nutricional de la persona para este elemento. Así, si un individuo posee sus depósitos agotados, existirá un aumento de la absorción de hierro y, si por el contrario sus depósitos están repletos, existirá una disminución de su absorción. También existen diferentes estados fisiológicos que producen un sustancial incremento en la absorción de este metal, como en el crecimiento y el

embarazo, como consecuencia de un aumento de la síntesis de nuevas biomoléculas que poseen hierro en su estructura (38-40).

Entre los factores que influyen en la absorción del hierro no hémico a nivel del lumen intestinal, tenemos aquellos que producen un aumento en la absorción, que son llamados activadores y aquellos que disminuyen la absorción llamados inhibidores (41).

Entre los activadores de la absorción se encuentran sustancias como el ácido ascórbico, que produce no solo la reducción del hierro a su forma ferrosa, sino también su quelación, manteniendo de esta forma al hierro soluble y biológicamente disponible para ser absorbido. También existen otros ácidos orgánicos que producen un aumento de la absorción de este tipo de hierro, como ser el ácido cítrico, málico y tartárico (36,42-45).

La carne también produce un aumento en la absorción del hierro pero el mecanismo por el cual ocurre aún no ha sido claramente establecido. Sin embargo, existen evidencias experimentales que sugieren que la composición en aminoácidos de las proteínas constitutivas de la carne sería un factor determinante, asignándole a la cisteína y a otros aminoácidos azufrados, como así también a los péptidos que los contienen dicho efecto promotor (46-51).

En los últimos años diversos estudios han demostrado que la vitamina A al igual que los beta-carotenos aumentan la solubilidad del hierro contenido en el alimento, además de disminuir el efecto inhibitorio que provocan los fitatos y polifenoles presentes en la dieta. Si bien, no se ha dilucidado el mecanismo por el cual estos compuestos producen dicho efecto, se supone que podría ocurrir a través de la formación de complejos que mantendrían soluble al hierro en el lumen intestinal, previniendo de esta forma los efectos inhibitorios de los taninos y polifenoles en la absorción del hierro (52-54).

Entre los inhibidores de la absorción se encuentran fundamentalmente los fitatos y taninos que están presentes en los alimentos de origen vegetal. Estos compuestos producen la quelación del hierro dentro del lumen intestinal generando compuestos insolubles de hierro e impidiendo de esta forma que el mismo se encuentre biológicamente disponible para ser absorbido (32,55-59).

Entre las proteínas que inhiben la absorción del hierro no hémico, encontramos una amplia variedad, tanto de origen animal como vegetal. Las proteínas de origen animal que poseen un efecto inhibitorio más significativo son la caseína, las proteínas del suero de la leche, la seroalbúmina bovina y las proteínas de la yema del huevo. De las proteínas de origen vegetal la más importante es una fracción derivada de la proteína de soja denominada 7S conglicina, que demostró poseer un efecto inhibitorio sobre la absorción del hierro no hémico similar al producido por los fitatos (47,60-63).

Los fosfatos y el calcio están presentes en muchos alimentos y son potenciales inhibidores de la absorción de hierro. Los fosfatos producen compuestos insolubles, principalmente con los iones férricos, inhibiendo consecuentemente su absorción (59,64-66).

En el caso del calcio existen algunas contradicciones con respecto al grado de inhibición que produce en la absorción del hierro, como así también con respecto al mecanismo por el cual dicho efecto es ejercido. Minotti y col. (1993) estudiaron el efecto inhibitorio de diferentes fuentes de calcio en la absorción del hierro, demostrando que tanto la forma química en la que se encuentra el calcio como el estado fisiológico con respecto al hierro, son factores determinantes en el efecto inhibitorio que produce el calcio sobre la absorción de hierro (67-72).

Otros metales cercanos al hierro en la tabla periódica, potencialmente podrían tener un efecto negativo en la absorción del hierro. De ellos el más significativo es el cinc, ya que es frecuente la utilización de suplementos de cinc y hierro en determinadas condiciones fisiológicas como durante el embarazo y en niños que reciben fórmulas infantiles. Se ha demostrado que el cinc interfiere en la absorción del hierro sólo cuando su concentración molar es muy superior a la del hierro y ambos minerales son suministrados sin ningún alimento. Sin embargo, cuando ambos compuestos se administran en forma conjunta con los alimentos en dosis que están comprendidas dentro de los requerimientos nutricionales diarios, no se ha encontrado ninguna interacción recíproca en la absorción de los mismos (73-79).

En el caso del hierro hémico, si bien su proporción en el alimento es pequeña comparada con la del hierro no hémico, su absorción es elevada, por lo que la fracción en relación al hierro absorbido pasa a ser significativa. La absorción del hierro hémico es poco variable con respecto al estado nutricional del individuo para este mineral y los inhibidores de la absorción del hierro no hémico tienen poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de este tipo de hierro, a excepción del calcio que produce una disminución estadísticamente significativa de su absorción (41,80).

Transporte plasmático de hierro

El hierro iónico libre es sumamente tóxico, ya que en un medio acuoso rico en oxígeno, puede catalizar diferentes reacciones químicas cuyos productos son nocivos para las diferentes estructuras celulares. Por tal motivo, el hierro en el organismo se encuentra unido a diferentes ligandos (3,81-84).

La principal proteína de transporte plasmático de hierro es la transferrina. Esta es una proteína con un peso molecular de 80 kDa que posee dos sitios de unión para el hierro en su forma férrica y en condiciones fisiológicas normales se encuentra saturada en un 30% (3,85,86).

Esta proteína tiene como función el transporte del hierro desde el polo basal del enterocito hacia los diferentes tejidos

del organismo, con posterioridad a la absorción del hierro. También cumple la función de redistribuir el hierro en el organismo, fundamentalmente desde los depósitos a los tejidos que poseen una mayor demanda de este elemento (87-90).

La síntesis de esta proteína ocurre fundamentalmente en el hígado, aunque otros tejidos como riñón, cerebro, testículo y músculo fetal también sintetizan esta proteína. Si bien las concentraciones plasmáticas de hierro regulan la biosíntesis de la transferrina hepática, no ocurre lo mismo con la transferrina sintetizada en otros tejidos (91-93).

Existen otros ligandos como la hemopexina, ferritina, lactoferrina y los ligandos de bajo peso molecular, aún no del todo caracterizados, que si bien se encuentran en baja proporción, pueden hacer pequeños pero importantes aportes al transporte de hierro entre los tejidos (5,94).

Distribución de hierro en el organismo

La cantidad de hierro total en el organismo es de unos 30 a 40 mg por kilogramo de peso corporal. Este valor es variable y depende de diferentes factores como la edad del individuo, el sexo, el tipo de alimentación y el tejido u órgano estudiado, ya que el hierro no se distribuye homogéneamente en el cuerpo humano (2,4,5).

Desde el punto de vista funcional, el hierro en el organismo puede estar formando parte de dos grandes grupos, el de los compuestos de hierro esencial integrado fundamentalmente por la hemoglobina, mioglobina, citocromos y diferentes enzimas y el de los compuestos de hierro de depósito o almacenamiento como la ferritina y la hemosiderina (2,3,5).

Compuestos de hierro esenciales

Comprendido en este grupo de compuestos, se encuentra la hemoglobina, una de las proteínas que desde el punto de vista cuantitativo es la de mayor preponderancia, ya que contiene más del 65% del hierro total del organismo. Esta se encuentra contenida dentro de los hematíes y su función principal es la de transportar oxígeno desde los pulmones al resto de los tejidos. Esta proteína es un tetrámero formada por 4 cadenas de globina, cada una de ellas con un grupo hemo que contiene un átomo de hierro (2,6,5,95).

La mioglobina, otra proteína con hierro en su estructura, se encuentra en el músculo y está formada por una molécula de globina y un grupo hemo. Esta tiene como función la de transportar y almacenar oxígeno para ser utilizado durante el proceso de contracción muscular. Desde el punto de vista cuantitativo, la mioglobina contiene aproximadamente el 10% del total del hierro del organismo (2,6).

Los citocromos, otro grupo de moléculas con importantes funciones metabólicas, están formados básicamente por una molécula de globina y un grupo hemo. Los mismos se

encuentran principalmente en las mitocondrias y otras organelas celulares. Su función básica es la de intervenir en los procesos de transporte de electrones, como por ejemplo, en las mitocondrias donde intervienen en la producción oxidativa de energía, o en el caso del citocromo P 450 que interviene en los procesos de la degradación oxidativa de compuestos endógenos o de diferentes fármacos (2,4,6,96-100).

En muchas enzimas también podemos encontrar al hierro formando parte de su estructura. En ellas el hierro se puede encontrar bajo la forma de hemo, como en el caso de las catalasas y peroxidasas, o como hierro no hemo, en la deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida adenina reducido. Si bien el contenido total del hierro en las enzimas representa apenas un 3 %, fisiológicamente su presencia resulta indispensable, ya que dichas enzimas serían metabólicamente inactivas en ausencia de este metal (2, 5, 6, 101-103).

Compuestos de hierro de depósito

El hierro que no es momentáneamente utilizado en los diferentes procesos metabólicos es almacenado. Su cantidad varía entre 0 a 15 mg por kg de peso corporal, siendo dependiente de diversos factores fisiológicos y nutricionales (4,5).

Los principales tejidos de almacenamiento de este metal son el hígado, que contiene el 60% del hierro de depósito, mientras que en las células del sistema reticuloendotelial y el tejido muscular se encuentra el 40% restante. El hierro en los depósitos está unido a proteínas específicas, la ferritina contiene el 95% del hierro hepático mientras que su forma degradada la hemosiderina el 5% restante (2,5,104).

La ferritina es una proteína cuya función consiste en almacenar hierro dentro de la célula. Está formada por 24 subunidades polipeptídicas y posee un peso de 20-22 kDa. Existen dos isoformas, una denominada L, de 20 kDa, que se encuentra fundamentalmente en hígado y la otra denominada H, de 22 kDa, que predomina en el corazón. La biosíntesis de ambas subunidades está regulada por las concentraciones intracelulares de hierro y el stress oxidativo, entre otros factores (105-110).

La ferritina posee la capacidad de contener hasta 4500 átomos de hierro por molécula aunque en condiciones normales se la encuentra saturada en un 20%. El hierro dentro de esta proteína se encuentra almacenado principalmente como fosfato hidratado polimolecular y óxido férrico entre otras formas complejas de compuestos inorgánicos de hierro (111-114).

El hierro, en su forma ferrosa, ingresa a la molécula de ferritina mediante la utilización de poros específicos presentes en la misma; posteriormente en el interior de la molécula, el hierro es oxidado a su forma férrica, en un proceso en el cual la relación estequiométrica del Fe (II) con el O₂ es cercana a

3,8 en presencia de ceruloplasmina. Finalmente, el Fe (III) forma parte del núcleo de cristalización en el interior de la ferritina. Cada una de las cadenas (H y L) de ferritina, cumplen una función cooperativa durante este proceso de incorporación del hierro, teniendo la cadena L mayor capacidad promotora en la formación de los núcleos de cristalización que la cadena H, mientras la cadena H posee mayor capacidad que la cadena L para inducir la oxidación del Fe(II) mediada por la presencia de O₂/ceruloplasmina. Cuando existe la necesidad de liberar hierro desde los depósitos, el hierro, en un primer paso, es reducido a su forma ferrosa en el interior de la molécula de ferritina, para posteriormente ser liberado a través de los poros de la misma. En este proceso de reducción existen evidencias que involucrarían al ácido ascórbico y al mononucleótido de flavina reducido, como mediadores de dicho proceso (109, 114-120).

Cuando el contenido de hierro de la molécula de ferritina es de aproximadamente unos 4000 átomos por molécula, la misma es degradada por las enzimas lisosomales para formar la hemosiderina. Esta proteína es insoluble y posee un contenido de hierro de aproximadamente un 40% de su peso, con una composición que corresponde a formas químicas del hierro menos reactivas que las presentes en las moléculas de ferritina (82,109,112,121,122).

Ciclo biológico del hierro

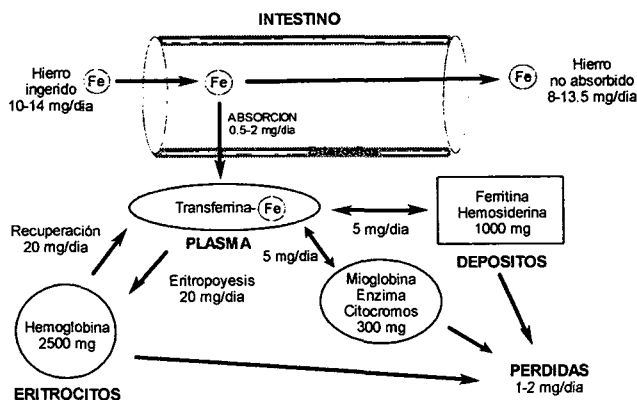
En condiciones normales, la cantidad de hierro ingerida es de aproximadamente unos 10-14 mg por día. En el duodeno y en la porción superior del intestino delgado se absorben unos 0,5 a 2 mg, dependiendo de diferentes factores; así por ejemplo, la absorción es de aproximadamente 1mg por día para un hombre adulto y de unos 2 mg por día para una mujer en edad reproductiva, ya que sus requerimientos son superiores como consecuencia de las mayores pérdidas ocasionadas por los sangrados menstruales (4,5).

Una vez que el hierro es absorbido por los enterocitos de la mucosa intestinal, éste pasa a plasma donde es transportado por la transferrina a los diferentes tejidos y órganos. Como se observa en la figura 1, la mayor recirculación interna del hierro ocurre entre el plasma, las células del sistema reticuloendotelial y la médula ósea eritroide, donde en esta última, son sintetizados los eritrocitos para posteriormente ser liberados a circulación (123,124).

En el ser humano, los glóbulos rojos han cumplido con su vida útil luego de unos 120 días de vida, razón por la cual son reconocidos por las células del sistema reticuloendotelial como eritrocitos viejos y son destruidos. En este proceso, la fracción proteica de la hemoglobina es degradada en sus aminoácidos constitutivos y el grupo hemo es degradado por acción de la hemoxigenasa, liberando al hierro. La mayor parte de este hierro es rápidamente liberado al plasma donde

la transferrina lo transporta hasta la médula eritroidea para ser reutilizado en la biosíntesis de nuevas moléculas de hemoglobina, que posteriormente son incorporadas a los eritrocitos nuevos (2,5,125).

FIGURA 1
Ciclo biológico del hierro. Distribución e intercambio entre los distintos compartimentos.



Fuente: Finch y col. (123).

La transferrina también transporta al hierro a otros tejidos que necesitan este metal para la realización de los distintos procesos metabólicos, ya que muchas biomoléculas presentes en ellos, como la mioglobina, citocromos y algunas enzimas requieren hierro en su estructura para ser metabólicamente activas. En este caso la velocidad de recambio entre el hierro de estas estructuras y el plasma es muy variable y su esperanza de vida depende principalmente de la velocidad de recambio de la estructura subcelular a la que están asociadas (2,126).

Con la finalidad de mantener las concentraciones plasmáticas de hierro dentro de un rango constante, existe un intercambio permanente de hierro entre la transferrina y los depósitos de hierro, formados por la ferritina y la hemosiderina, así, luego de una ingesta abundante de este metal la transferrina transportará una cantidad significativa de hierro a los órganos de depósitos, si por el contrario, existe una demanda de dicho metal por algún tejido, la transferrina tomará hierro de los depósitos para transferirlo a dicho tejido (126,127).

En el caso particular del hierro, y a diferencia de lo que ocurre con el resto de los minerales trazas, la homeostasis de este elemento en el organismo es regulada a través de su absorción y no de su eliminación o excreción. Sin embargo, existen pérdidas de este metal a través de enterocitos que se descaman, de eritrocitos extravasados, productos biliares de la degradación del hemo, etc. Se calcula que estas pérdidas para el hombre adulto y las mujeres postmenopáusicas son

de alrededor de 1 mg por día, mientras que para las mujeres en edad reproductiva y como consecuencia de los sangrados menstruales, estos valores oscilan entre 1,5 mg a 2 mg de hierro por día, en promedio, dependiendo en muchos casos del método anticonceptivo que se utilice, ya que se sabe que los dispositivos intrauterinos aumentan el sangrado y en consecuencia las pérdidas de hierro, mientras que los anticonceptivos orales reducen esta pérdidas (3,128-132).

Por otra parte, el embarazo está asociado con un costo de aproximadamente 1 g de hierro, lo que produce una pérdida de hierro significativa para el organismo, sobre todo en los casos de embarazos repetidos. También existen otras situaciones particulares en las cuales existen pérdidas de hierro, como en el caso de las hemorragias, infección por parásitos hematófagos, utilización de algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas, donaciones de sangre, etc (4,5).

Metabolismo celular del hierro

La captación celular del hierro se efectúa mediante un receptor de transferrina (RTf). El receptor de transferrina es una glucoproteína con un peso molecular de 180 kDa, que está constituido por dos subunidades iguales de 95 kDa, cada una de las cuales posee 760 aminoácidos y están unidas por dos puentes disulfuro (133,134).

Cada subunidad tiene la capacidad de unir una molécula de transferrina. La afinidad del RTf es sustancialmente mayor para la transferrina diférrica que para la apotransferrina, siendo sus constantes de disociación (Kd) de $1,1 \times 10^{-8}$ M y $4,6 \times 10^{-6}$ M respectivamente. Sin embargo, la concentración plasmática de transferrina es del orden de $30-40 \times 10^{-6}$ M; esta situación implica que a dicha concentración los RTf de la superficie celular se encuentran saturados. Por ello la captación celular del hierro está regulada por el número de RTf presentes en la superficie, valor que dependerá del estado intracelular para el hierro. Así por ejemplo, aquellos tejidos metabólicamente activos, donde aumentan los requerimientos intracelulares de hierro existirá un mayor número de RTf en la superficie celular, valor que aumentará ya sea a través de la síntesis de nuevos RTf o por aumento en la velocidad de translocación de dicho receptor. De esta manera aproximadamente 1/3 de la masa total de los RTf está presente en la superficie de la célula (135-138).

Una vez que la transferrina que posee hierro (TfFe) se une al RTf en la superficie de la célula, el complejo RTf-TfFe es captado por la célula por endocitosis. En este proceso la fracción citoplasmática del receptor juega un rol esencial en el proceso de internalización del complejo RTf-TfFe, estando este proceso de internalización regulado por la activación de la proteína quinasa C. Dentro del endosoma existe un cambio de pH a valores cercanos a 5,5 mediado por una bomba de protones ATP-dependiente, que produce

una disminución de la afinidad de la transferrina por el Fe. También existe una unión de Cl^- a un sitio de fijación de aniones del complejo que facilita la separación del Fe, como así también existe un proceso reductivo del hierro férrico a su forma ferrosa, que disminuye aún más la afinidad de la transferrina por este metal. Este último proceso puede estar mediado por el ácido ascórbico o enzimáticamente a través de una enzima endosomal NADH dependiente. Recientemente se ha demostrado que los grupos fosfato y pirofosfato también facilitan la liberación del hierro unido a la transferrina. Este efecto se ha observado no solo a pH ácido sino también a pH de 7,4, evidenciando de esta forma un mecanismo secundario de liberación del hierro del complejo RTf-TfFe. Por otra parte, se ha observado que la liberación del primer átomo de hierro por la transferrina diférrica produce un cambio en la estabilidad del complejo RTf-TfFe como consecuencia de la interacción transferrina-receptor que desestabiliza la unión del átomo de hierro restante, facilitando de esta manera la liberación del mismo (88,139-152).

Posteriormente, la fracción del endosoma que contiene hierro se separa y el hierro de su interior es transferido al citoplasma de la célula, este proceso aparentemente podría estar mediado por la bomba de protones ATP-dependiente. Una vez que el hierro se encuentra en el citoplasma éste se une a proteínas fijadoras de hierro o a ligandos de bajo peso molecular. Este hierro, posteriormente se podrá unir a las proteínas reguladoras de hierro, integrarse a las estructuras de las proteínas que poseen hierro o formar parte de los depósitos celulares de este metal (5,153-156).

La otra parte del endosoma que contiene el complejo apoTf-RTf se dirige al aparato de Golgi para ser empacado junto a RTf recién sintetizados. Estas vesículas se dirigen a la membrana de la célula con la que se fusionan poniendo en contacto los complejos apoTf-RTf con el espacio extracelular. A pH del espacio extracelular (7,4) disminuye sustancialmente la afinidad del RTf por la apoTf y esta última es liberada para que pueda cumplir nuevamente sus funciones. Este ciclo dura aproximadamente unos 10 minutos y el mismo puede repetirse unas 100 veces hasta que la transferrina o su receptor sean degradados (5).

Funciones bioquímicas y fisiológicas

Las principales funciones biológicas que posee el hierro, se basan en sus propiedades oxidoreductoras, ya que los estados de oxidación del hierro van desde -2 a $+6$, la interconversión entre estos estados de oxidación le otorgan a este elemento propiedades fisicoquímicas particulares que le permite participar en la transferencia de electrones como así también la de unirse en forma reversible a diferentes ligandos como ser los átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Esta característica le confiere a este elemento propiedades

biológicas especiales que le permite participar en un gran número de procesos bioquímicos, generalmente a través de su asociación con diversas biomoléculas, especialmente las proteínas, muchas de las cuales poseen actividad enzimática (1,2,5).

Entre las proteínas que se encuentran asociadas con este elemento están aquellas que contienen hierro en su estructura como: la hemoglobina y la mioglobina; enzimas que contienen hierro ligado a azufre; enzimas que contienen hierro bajo la forma de hemo y enzimas que contienen hierro pero no bajo la forma hemo, ni asociada al azufre (5,3,6).

Estas características particulares del hierro, sumadas a la gran variedad y diversidad de estructuras biológicas a las cuales se encuentra asociado, hace que este elemento intervenga en múltiples y vitales procesos bioquímicos y fisiológicos como por ejemplo: el transporte y almacenamiento de oxígeno a través de la hemoglobina; en el metabolismo muscular, al formar parte de la mioglobina que permite el pasaje del oxígeno desde los eritrocitos a las mitocondrias del músculo. Bajo la forma de hemo forma parte del sitio activo de los citocromos, los que intervienen en múltiples y variadas vías metabólicas como las relacionadas con el metabolismo energético, con el sistema enzimático microsomal P-450, el que participa en la síntesis de diversos esteroides como la aldosterona, corticosterona, pregnenolona, vitamina D_3 , etc. Este sistema también interviene en la degradación de distintos metabolitos, drogas, fármacos y diferentes sustancias tóxicas. Por otra parte, el hierro, al formar parte de casi todas las oxidasas de los mamíferos, demuestra la variedad de procesos metabólicos y fisiológicos en los cuales este elemento está involucrado (3-5, 98,157, 158).

Parámetros bioquímicos relacionados con el estado del hierro

Existen diferentes parámetros que están relacionados con el metabolismo del hierro y que reflejan el estado del organismo para este elemento. Entre los de mayor relevancia se encuentran:

Hemoglobina: La hemoglobina es el pigmento rojo que se encuentra en los hematíes, cuya función principal está relacionada con el transporte de oxígeno. Siendo el hierro un componente esencial de la misma su contenido variará de acuerdo con el estado para este elemento. Así, por ejemplo, una concentración baja de hemoglobina produce hipocromía, la cual es una característica relacionada con la anemia por deficiencia de hierro. El uso de la hemoglobina como un indicador del estado del hierro posee algunas limitaciones debido a que existen determinadas condiciones que afectan la misma, como en el caso de la deshidratación, procesos inflamatorios crónicos, policitemia, hábito de fumar,

infección crónica, hemorragias, deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico, malnutrición proteico-energética, embarazo y hemoglobinopatías. Al considerar los valores normales para este parámetro es necesario tener en cuenta las variaciones existentes que dependen de la edad, el sexo y la raza de la persona, ya que estos valores presentan pequeñas pero significativas variaciones en cada caso en particular (159,160).

Hematocrito: El hematocrito es determinado en sangre total mediante la utilización de capilares heparinizados, luego de ser centrifugados hasta obtener un paquete celular de volumen constante. El valor del hematocrito se expresa como porcentaje del paquete de células rojas, valor que se obtiene por comparación de la altura del paquete de células rojas con respecto a la altura total de la columna formada por células rojas y plasma. Los valores normales del hematocrito están tabulados y dependen de la edad, sexo y raza del individuo (159). La utilización del hematocrito para determinar el estado del hierro posee algunas desventajas como consecuencia de la baja sensibilidad y especificidad que posee el método, ya que al igual que en el caso de la determinación de la concentración de la hemoglobina, el mismo es afectado por diferentes factores. Otra desventaja de este método es la falta de precisión, especialmente cuando se utilizan muestras obtenidas de sangre capilar. Sin embargo pese a estas limitaciones, el hematocrito tiene como ventaja el de ser un método económico, simple y rápido (159,160).

Índices eritrocitarios: Estos índices están constituidos por: el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH). Estos parámetros sirven para determinar el tamaño, el contenido y la concentración de hemoglobina de los glóbulos rojos, pudiéndose calcular a partir de la determinación de los valores de concentración de hemoglobina, hematocrito y número de glóbulos rojos. El VCM es el volumen medio de los eritrocitos y se calcula como la relación entre el valor del hematocrito y el número de células rojas. La HCM es el contenido promedio de hemoglobina de los eritrocitos y se calcula como la relación entre el valor de la concentración de hemoglobina y el número de células rojas. La CCMH es la concentración media de hemoglobina en un volumen determinado de glóbulos rojos y se calcula como la relación entre la concentración de hemoglobina y el valor del hematocrito. Los valores normales de estos parámetros están tabulados y varían fundamentalmente en función de la edad y el sexo del individuo. Las desviaciones de estos parámetros con respecto a sus valores normales son especialmente útiles para la caracterización de los distintos tipos morfológicos de anemias (159,160).

Ferremia, capacidad de fijación de hierro total (CFHT) y porcentaje de saturación de transferrina: La ferremia y la CFHT son parámetros que se relacionan con el intercambio de hierro entre el sistema reticuloendotelial y la médula ósea. La transferrina es la principal proteína relacionada con el transporte de hierro en sangre. Como consecuencia de ello, el contenido de hierro en el suero refleja el número de átomos de hierro unidos a la transferrina. Cada molécula de transferrina puede unir hasta dos átomos de hierro, razón por la cual la CFHT está relacionada con la fracción de sitios libres que posee la transferrina para el transporte de hierro; en consecuencia el porcentaje de saturación de la transferrina puede calcularse como la relación entre la ferremia y la CFHT multiplicada por 100. Estos tres parámetros son particularmente útiles para diferenciar los estados deficitarios de hierro de causas nutricionales con respecto de aquellos que son consecuencia de diferentes patologías, asociadas a procesos de infección e inflamación crónicos. Los valores normales para estos parámetros están tabulados y dependen fundamentalmente de la edad y sexo del individuo. Sin embargo es necesario tener en cuenta que diversos factores como las variaciones circadianas, el uso de contraceptivos orales, enfermedades crónicas y otros factores pueden modificar los valores de los mismos (159, 160).

Ferritina sérica: La ferritina sérica se encuentra en equilibrio con su forma intra-celular y es proporcional al contenido de hierro de los depósitos. Existe una relación entre el contenido de hierro de los depósitos y las concentraciones séricas de ferritina. Así, aproximadamente unos 8-10 mg de hierro en los depósitos es equivalente a 1 µg/l de ferritina sérica. Diferentes factores como la infección aguda o crónica, deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico, consumo excesivo de alcohol, leucemia, enfermedades hepáticas, etc., producen un aumento significativo de este parámetro. Sin embargo, los valores bajos de ferritina sérica, menores a 12 µg/l, están asociados a un déficit de hierro en los depósitos, no habiéndose detectado valores falsamente reducidos como consecuencia de otra causa. Los valores normales de ferritina sérica se encuentran tabulados y dependen fundamentalmente de la edad y sexo de la persona. Sin embargo, es importante destacar que existe un significativo coeficiente de variación intra-individual de aproximadamente un 15% de las concentraciones de este parámetro (159,160).

Protoporfirina eritrocitaria: Las bases fisiológicas de la utilización de la concentración de la protoporfirina eritrocitaria para evaluar el metabolismo del hierro se basa en que la protoporfirina IX es el precursor del hemo. En condiciones normales la concentración de protoporfirina eritrocitaria en los hematíes es baja pero cuando disminuye la cantidad de hierro disponible para la síntesis de

hemoglobina ésta aumenta proporcionalmente con la disminución de la disponibilidad de este metal. La determinación de protoporfirina eritrocitaria se realiza en sangre total mediante fluorimetría y se expresa en $\mu\text{g/dl}$ o $\mu\text{mol/l}$ de células rojas. Los valores normales dependen de diversos factores como la edad, sexo y raza del individuo. Si bien un aumento en la concentración de protoporfirina eritrocitaria está asociada a un estado deficitario de hierro, existen otros factores como ciertas enfermedades crónicas, como infección, inflamación y cáncer, que están asociados con niveles elevados de protoporfirina eritrocitaria. También en el caso de intoxicación por plomo se produce un aumento de la concentración de protoporfirina eritrocitaria como consecuencia de la interferencia que produce este metal en la síntesis del hemo. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la determinación de la concentración de protoporfirina eritrocitaria es considerada un método simple y económico para evaluar el metabolismo del hierro (159, 160).

Receptor a transferrina: La concentración plasmática de este receptor varía con el estado nutricional de hierro de la persona, aumentando en la deficiencia leve de este metal. También se observa un aumento de la concentración de este receptor en ciertas patologías como en el caso de la β -talasemia, anemia hemolítica autoinmune, leucemia linfocítica crónica, etc. Sin embargo, la concentración de este parámetro disminuye en el caso de hemocromatosis, anemia aplásica e insuficiencia renal crónica. A diferencia de lo que ocurre con los otros parámetros utilizados en la determinación del estado de hierro, la concentración de este receptor, no está significativamente afectada por la inflamación, infección o enfermedad hepática, por lo que la utilidad clínica de la determinación del receptor a transferrina radica en la utilización del mismo para diferenciar la anemia por deficiencia de hierro con respecto a otros tipos de anemia, principalmente en los países y regiones donde la prevalencia de infecciones es elevada. Recientemente, el uso de este parámetro bioquímico para determinar el estado del hierro durante el embarazo demostró ser el mejor estimador para detectar la deficiencia de hierro durante este período (5, 161-163).

Variación de los parámetros bioquímicos asociados al estado de hierro

En la Tabla 1 podemos observar las variaciones que ocurren en los parámetros bioquímicos asociados al metabolismo del hierro durante el desarrollo progresivo de la deficiencia de hierro hasta llegar a la anemia.

En una primera etapa se produce una disminución del contenido de hierro de los depósitos orgánicos, lo que se ve reflejado en una disminución de la concentración sérica y/o plasmática de ferritina.

TABLA 1
Etapas secuenciales del desarrollo progresivo de la deficiencia de hierro

Parámetro	Normal	Etapa I Depleción de hierro	Etapa II Eritropoyesis con deficiencia de hierro	Etapa III Anemia ferropénica
Hierro médula ósea RE	2-3 +	0-1 +	0	0
CFHT ($\mu\text{g/dl}$)	330 \pm 30	360	390	> 410
Ferritina Plasmática ($\mu\text{g/l}$)	100 \pm 60	20	10	< 10
Absorción de hierro (%)	5-10	10-15	10-20	10-20
Ferremia ($\mu\text{g/dl}$)	115 \pm 50	115	< 60	< 40
Saturación de transferrina (%)	35 \pm 15	30	< 15	< 15
Protoporfirina libre eritrocitaria ($\mu\text{g/dl}$, CR)	30	30	100	> 200
Eritrocitos (morfología)	Normal	Normal	Normal	Microcíticos hipocrómicos

RE: retículo endotelial. CFHT: capacidad de fijación de hierro total. CR: células rojas.

Fuentes: Goldman y col (4), Herbert y col. (164).

En una segunda etapa de la deficiencia de hierro, se produce una disminución de la concentración plasmática de hierro, inferior a los 60 $\mu\text{g/dl}$, juntamente con un aumento en la capacidad de fijación de hierro total y en consecuencia una disminución en el porcentaje de saturación de transferrina inferior al 15%. Al mismo tiempo, como consecuencia de un insuficiente suministro de hierro para la síntesis del hemo, se produce un aumento de la concentración de protoporfirina libre eritrocitaria superior a los 100 $\mu\text{g/dl}$ de células rojas. Sin embargo, en esta etapa aun no se observa una modificación significativa de la concentración de hemoglobina, valor que permanece comprendido dentro del rango normal según sexo y edad.

Finalmente en la tercera y última etapa, se produce la anemia por deficiencia de hierro, que se caracteriza por una franca disminución de la concentración de hemoglobina y del hematocrito, que se ve reflejado a nivel eritrocitario como hipocromía con microcitos y una disminución en la capacidad de fijación de hierro total. Esta etapa también se caracteriza por una disminución en la concentración del hierro

plasmático, (inferior a los 40 µg/dl), de ferritina, (por debajo de los 10 µg/dl) y un sustancial aumento de la concentración de la protoporfirina libre eritrocitaria, (por encima de los 200 µg/dl de células rojas). También en esta etapa se produce un gran aumento de la capacidad de fijación de hierro total siendo superior a los 410 µg/dl (159).

De esta forma podemos observar que la falta de una ingesta adecuada de hierro absorbible acorde con las demandas fisiológicas y/o metabólicas del organismo, puede provocar un estado inicial de deficiencia de hierro, que de no ser corregida, puede llegar a producir anemia por deficiencia de hierro.

CONCLUSION

Este trabajo si bien no es una revisión completa de todos los aspectos bioquímicos y nutricionales del hierro; el mismo trata de comprender los aspectos metabólicos más relevantes de este mineral esencial, con el fin de estimular a los diferentes profesionales en el campo de la ciencia y la salud a una mayor comprensión de la importancia que posee este micronutriente esencial sobre la salud humana.

REFERENCIAS

1. Fernández H. Elementos de grupo VIII. Química general e inorgánica. Ed. Losada. Buenos Aires. Argentina. 1978.
2. Dallman P. Iron. Present knowledge in nutrition. Sixth edition. International Life Sciences Institute. ILSI. North America. 1990^a.
3. Castro del Pozo S. Metabolismo del hierro normal y patológico. Segunda edición. Masson. Barcelona. España. 1995.
4. Goodman Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. Pergamon Press Inc. New York. USA. 1996.
5. Beard J, Piñero D. Metabolismo del Hierro. Deficiencia de hierro. CESNI. Buenos Aires. Argentina. 1997;13-47.
6. Lehninger A, Nelson D, Cox M. Principles of biochemistry. Worth Publishers, Inc. New York. USA. 1995.
7. Skikne B, Lynch S, Cook J. Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology*. 1981;81:1068-1071.
8. Carpenter C, Mahoney A. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1992.;31:333-367.
9. Hernández García M. Anemia ferropénica. *Medicine*. 1993;10:545-554.
10. Conrad M, Umbreit J, Moore E. Iron absorption and transport. *Am J Med Sci*. 1999;318:213-229.
11. Raja K, Simpson R, Peters T. Comparison of ⁵⁹Fe³⁺ uptake in vitro and in vivo by mouse duodenum. *Biochem. Biophys. Acta*. 1987.;901:52-60.
12. Conrad M, Umbreit J, Moore E. A role of mucin in the absorption of inorganic iron and other metal cations. A study in rats. *Gastroenterology*. 1991;100:129-136.
13. Ohta A, Ohtsuki M, Baba S, Takizawa T, Adachi T, Kimura S. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of iron, calcium and magnesium in iron-deficient rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1994;41:281-291.
14. Hofman A. Regulation of metal absorption in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1996;39:625-628.
15. Stremmel W, Lotz G, Niederau C, Teschke R, Strohmeyer G. Iron uptake by rat duodenal microvillous membrane vesicles: evidence for a carrier mediated transport system. *Eur J Clin Invest*. 1987;17:136-145.
16. Teichmann R, Stremmel W. Iron uptake by human upper small intestine microvillous membrane vesicles. Indication for a facilitated transport mechanism mediated by a membrane iron-binding protein. *J Clin Invest*. 1990;86:2145-2153.
17. Conrad M, Umbreit J, Peterson R, Moore E, Harper K. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood*. 1993;81:517-521.
18. Ikeda Y, Orimo H, Hisayasu S, Yoshino Y. Characteristics of iron binding to solubilize brush border membrane of the rat intestine *J Nutr Sci Vitaminol*. 1995;41:419-432.
19. Raffin S, Woo C, Roost K, Price D, Schmid R. Intestinal absorption of hemoglobin hemo iron cleavage by mucosal hemo oxygenase. *J Clin Invest*. 1974;54:1344-1352.
20. Uzel C, Conrad M. Absorption of heme iron. *Sem Hematol*. 1998;35:27-34.
21. Conrad M, Umbreit J, Moore E. Rat duodenal iron-binding protein mobilferrin is a homologue of calreticulin. *Gastroenterology*. 1993;104:1700-1704.
22. Conrad M, Umbreit J, Moore E. Regulation of iron absorption: proteins involved in duodenal mucosal uptake and transport. *J Am Coll Nutr*. 1993;12:720-728.
23. Whittaker P, Skikne B, Covell A, Flowers C, Cooke A, Lynch S, Cook J. Duodenal iron proteins in idiopathic hemochromatosis. *J Clin Invest*. 1989;83:261-267.
24. Pietrangelo A, Rocchi E, Casalgrandi G, Rigo G, Ferrari A, Pirini M, Ventura E, Cairo G. Regulation of transferrin, transferrin receptor, and ferritin genes in human duodenum. *Gastroenterology*. 1992;102:802-809.
25. Pietrangelo A, Casalgrandi G, Quaglino D, Gualdi R, Conte D, Milani S, Montosi G, Cesarini L, Ventura E, Cairo G. Duodenal ferritin synthesis in genetic hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1995;108:208-217.
26. Bakker G, Boyer R. Iron incorporation into apoferritin. The role of apoferritin as a ferroxidase. *J Biol Chem*. 1986;28:13182-13185.
27. Wollenberg P, Mahlberg R, Rummel W. The valency state of absorbed iron appearing in the portal blood and ceruloplasmin substitution. *Biol Met*. 1990;3:1-7.
28. Mukhopadhyay C, Attieh Z, Fox P. Role of ceruloplasmin in cellular iron uptake. *Science*. 279:714-717.
29. Urbanowski J, Piper R. The iron transporter Fth1p forms a complex with the Fet5 iron oxidase and resides on the vacuolar membrane. *J Biol Chem*. 1999;274:38061-38070.
30. Wessling-Resnick M. Biochemistry of iron uptake. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1999;34:285-314.
31. Richardson D. Role of ceruloplasmin and ascorbate in cellular iron release. *J Lab Clin Med*. 1999;134:454-465.
32. Bezwoda W, Torrance J, Bothwell T, MacPhail A, Graham B, Mills W. Iron absorption from red and white wines. *Scand J Haematol*. 1985;34:121-127.

33. Charlton R, Bothwell T. Iron absorption. *Ann Rev Med.* 1993;34:55-68.
34. Bothwell T, Baynes R, MacFarlane B, MacPhail A. Nutritional iron requirements and food iron absorption. *J Intern Med.* 1989;226:357-365.
35. Schumann K, Elsenhans B, Ehtechami C, Forth W. Rat intestinal iron transfer capacity and the longitudinal distribution of its adaptation to iron deficiency. *Digestion.* 1990;46:35-45.
36. Siegenberg D, Baynes R, Bothwell T, Macfarlane B, Lamparelli R, Car N, MacPhail P, Schmidt U, Tal A, Mayet F. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:537-541.
37. Reddy M, Hurrell R, Cook J. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:937-943.
38. Bezwoda W, Bothwell T, Torrance J, MacPhail A, Charlton R, Kay G, Levin J. The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentrations and iron absorption. *Scand J Haematol.* 1979;22:113-120.
39. Cook J. Adaptation in iron metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:301-308.
40. Hulten L, Gramatkovski E, Gleerup A, Hallberg L. Iron absorption from the whole diet. Relation to meal composition, iron requirements and iron stores. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:794-808.
41. Lynch S. Absorción de hierro: interacción con otros nutrientes. Deficiencia de hierro. CESNI. Buenos Aires. Argentina. 1997;49-65.
42. Derman D, Bothwell T, MacPhail A, Torrance J, Bezwoda W, Charlton R, Mayet F. Importance of ascorbic acid in the absorption of iron from infant foods. *Scand J Haematol.* 1980;25:193-201.
43. Derman D, Bothwell T, Torrance J, Bezwoda W, MacPhail A, Kew M, Sayers M, Disler P, Charlton R. Iron absorption from maize (*Zea mays*) and Sorghum (*Sorghum vulgare*) beer. *Br J Nutr.* 1980;43:271-279.
44. Ballot D, Baynes R, Bothwell T, Gillooly M, MacFarlane B, MacPhail A, Lyons G, Derman D, Bezwoda W, Torrance J. The effects of fruit juices and fruits on the absorption of iron from a rice meal. *Br J Nutr.* 1987;57:331-343.
45. Lynch S. Interaction with other nutrients. *Nutr Rev.* 1997;55:102-110.
46. Martinez-Torres C, Romano E, Layrisse M. Effect of cysteine on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:322-327.
47. Kane A, Miller D. In vitro estimation of the effects of selected proteins on iron bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:393-401.
48. Layrisse M, Martinez-Torres C, Leets I, Taylor P, Ramirez J. Effect of histidine, cysteine, glutathione or beef on iron absorption in humans. *J Nutr.* 1984;114:217-223.
49. Lynch S, Dassenko S, Mork T, Beard J, Cook J. Soy protein products and heme iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:13-20.
50. Taylor P, Martinez-Torres C, Romano E, Layrisse M. The effect of cysteine-containing peptides related during meat digestion on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1986;43:68-71.
51. Hurrell R, Lynch S, Trinidad T, Dassenko S, Cook J. Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beef muscle and egg white. *Am J Clin Nutr.* 1988;47:102-107.
52. Suharno D, West C, Muhila L, Karyadi D, Hautvast J. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *Lancet.* 1993;342:1325-1328.
53. García-Casal M, Layrisse M, Solano L, Baron M, Arguello F, Llovera D, Ramirez J, Leets I, Tropper E. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr.* 1998;128:646-650.
54. García-Casal M, Leets I, Layrisse M. Beta-carotene and inhibitors of iron absorption modify iron uptake by Caco-2 cells. *J Nutr.* 2000;130:5-9.
55. Disler P, Lynch S, Charlton R, Torrance J, Bothwell T, Walker R, Mayet F. The effect of tea on iron absorption. *Gut.* 1975;16:193-200.
56. Cook J, Noble N, Morck T, Lynch S, Petersburg S. Effect of fiber on nonheme iron absorption. *Gastroenterology.* 1983;85:1354-1358.
57. Gillooly M, Bothwell T, Charlton R, Torrance J, Bezwoda W, MacPhail A, Derman D, Novelli L, Morrall P, Mayet F. Factors affecting the absorption of iron from cereals. *Br J Nutr.* 1984;51:37-46.
58. Reddy M, Hurrell R, Juillerat M, Cook J. The influence of different protein sources on phytate inhibition of nonheme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:203-207.
59. Sandberg A, Brune M, Carlson N, Hallberg L, Skoglund E, Rosander-Hulthen L. Inositol phosphates with different numbers of phosphate groups influence iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:240-246.
60. Derman D, Ballot D, Bothwell T, MacFarlane B, Baynes R, MacPhail A, Gillooly M, Bothwell J, Bezwoda W, Mayet F. Factors influencing the absorption of iron from soy-bean protein products. *Br J Nutr.* 1987;57:345-353.
61. Hurrell R, Furniss D, Burri J, Whittaker P, Lynch S, Cook J. Iron fortification of infant cereals: a proposal for the use of ferrous fumarate or ferrous succinate. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:1274-1282.
62. Hurrell R, Jullerat M, Reddy M, Lynch S, Dassenko S, Cook J. Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:573-578.
63. Lynch S, Dassenko S, Cook J, Jullerat M, Hurrell R. Inhibitory effect of a soybean-protein-related moiety on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:567-572.
64. Monsen E, Cook J. Food iron absorption in human subjects IV. The effects of calcium and phosphate salts on the absorption of nonheme iron. *Am J Clin Nutr.* 1976;29:1142-1148.
65. Brune M, Rossander-Hulten L, Hallberg L, Gleerup A, Sandberg A. Iron absorption from bread in humans: inhibiting effects of cereal fiber, phytate and inositol phosphates with different numbers of phosphate groups. *J Nutr.* 1992;122:442-449.
66. Jackson L, Lee K. The effect of dairy products on iron bioavailability. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1992;31:259-270.
67. Cook J, Dassenko S, Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:106-111.

68. Minotti P, Buchonski S, Miller D. Effects of calcium supplementation, calcium source and lactose on iron absorption in the rat. *Nutr Res.* 1993;13:1173-1181.
69. Hallberg L, Rossander-Hulthen L, Brune M, Gleerup A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46:317-327.
70. Gleerup A, Rossander-Hulten L, Hallberg L. Duration of the inhibitory effect of calcium on non-haem iron absorption in man. *Eur J Clin Nutr.* 1993;47:875-879.
71. Reddy M, Cook J. Effect of calcium intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. 1997;65:1820-1825.
72. Hallberg L. Does calcium interfere with iron absorption? *Am J Clin Nutr.* 1998;68:3-4.
73. Hamilton D, Bellamy J, Valberg J, Valberg L. Zinc, cadmium, and iron interactions during intestinal absorption in iron-deficient mice. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1978;56:384-389.
74. Valberg L, Flanagan P, Chamberlain M. Effects of iron, tin, copper on zinc absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:536-541.
75. Yip R, Reeves J, Lonnerdal B, Keen C, Dallman P. Does iron supplementation compromise zinc nutrition in healthy infants? *Am J Clin Nutr.* 1985;42:683-687.
76. Yadrick M, Kenny M, Winterfeldt E. Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:145-150.
77. Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B, Lonnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:152-156.
78. Walsh C, Sandstead H, Prasad A Newberne P, Fraker P. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ. Health Perspect.* 1994;102:5-46.
79. Davisson L, Almgren A, Sandstrom B, Hurrell R. Zinc absorption in adult humans: the effect of iron fortification. *Br J Nutr.* 1995;74:417-425.
80. Hallberg L, Rossander-Hulthen L, Brune M, Gleerup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr.* 1993;69:533-540.
81. O'Connell M, Peters T. Ferritin and haemosiderin in free radicals generations, lipid peroxidations and protein damage. *Chem Phys Lipids.* 1987;45:241-249.
82. Brock J. Iron-binding proteins. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;361:31-43.
83. Ponka P, Beaumont C, Richardson D. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin. Hematol.* 1998;35:35-54.
84. Boldt D. New perspectives on iron: an introduction. *Am J Med Sci.* 1999;318:207-212.
85. Morgan E. The role of plasma transferrin in iron absorption in the rat. *Q. J. Exp. Physiol Cogn Med Sci.* 1980;65:239-252.
86. Baker E, Lindley P. New perspectives on the structure and function of transferrins. *J Inorg Biochem.* 1992;47:147-160.
87. Bomford A, Munro H. Transferrin and its receptor: their roles in cell function. *Hepatology.* 1985^a;5:870-875.
88. Bomford A, Young S, Williams R. Release of iron from the two iron-binding sites of transferrin by cultured human cells: modulation by methylamine. *Biochemistry.* 1985^b;24:3472-3478.
89. De Jong G, van Dijk J, van Eijk H. The biology of transferrin. *Clin Chim Acta.* 1990;190:1-46.
90. Van Eijk, de Jong G. The physiology of iron, transferrin, and ferritin. *Biol Trace Elem Res.* 1992;35:13-24.
91. McKnight G, Lee D, Hemmaplarh D, Finch C, Palmiter R. Transferrin gene expression. Effects of nutritional iron deficiency. *J Biol Chem.* 1980;255:144-147.
92. Idzerda R, Huebers H, Finch C, McKnight G. Rat transferrin gene expression: tissue-specific regulation by iron deficiency. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1986;83:3723-3727.
93. Zakin M. Regulation of transferrin gene expression. *FASEB.* 1992;6:3253-3258.
94. Brissot P, Wright T, Ma W, Weisiger R. Efficient clearance of non-transferrin-bound iron by rat liver. Implication for hepatic iron loading in iron overload states. *J Clin Invest.* 1985;76:1463-1470.
95. Ponka P. Cell biology of heme. *Am J Med Sci.* 1999;318:241-256.
96. Davies K, Maguire J, Brooks G, Dallman P, Packer L. Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. *Am J Physiol.* 1982;242:418-427.
97. Johnson J, Willis W, Dallman P, Brooks G. Muscle mitochondrial ultrastructure in exercise-trained iron-deficient rats. *J Appl Physiol.* 1990;68:113-118.
98. White K, Marletta M. Nitric oxide synthase is a cytochrome P-450 type heme protein. *Biochemistry.* 1992;31:6627-6631.
99. Beri R, Chandra R. Chemistry and biology of heme. Effect of metal salts, organometals, and metalloporphyrins on heme synthesis and catabolism, with special reference to clinical implications and interactions with cytochrome P-450. *Drug Metab Rev.* 1993;25:49-152.
100. Coon M, Vaz A, McGinnity D, Peng H. Multiple activated oxygen species in P450 catalysis: contributions to specificity in drug metabolism. *Drug Metab Dispos.* 1998;26:1190-1193.
101. Siddhanta U, Wu C, Abu-Soud H, Zhang J, Ghosh D, Stuehr D. Heme iron reduction and catalysis by a nitric oxide synthase heterodimer containing one reductase and two oxygenase domains. *J Biol Chem.* 1996;271:7309-7312.
102. Cooper C. Nitric oxide and iron proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1411:290-309.
103. Lall S, Singh B, Gulati K, Seth S. Role of nutrition in toxic injury. *Indian. J Exp Biol.* 1999;37:109-116.
104. Deiss A. Iron metabolism in reticuloendothelial cells. *Semin Hematol.* 1983;20:81-90.
105. Zahringer J, Balliga B, Munro H. Novel mechanism for translational control in ferritin synthesis by iron. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1976;73:857-861.
106. Aziz N, Munro H. Both subunits of rat liver ferritin are regulated at a translational level by iron induction. *Nucleic Acids Res.* 1986;14:915-927.
107. Worwood M. Ferritin. *Blood Rev.* 1990;4:259-269.
108. Andrews S, Arosio P, Botteke W, Briat J, von Dari M, Harrison P, Lahlere J, Levi S, Lobreaux S, Yewdall S. Structure, function, and evolution of ferritins. *J Inorg Biochem.* 1992;47:161-174.
109. Harrison P, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochem Biophys Acta.* 1996;1275:161-203.

110. Thomson A, Roger J, Leedman P. Iron-regulatory proteins, iron-responsive elements and ferritin mRNA translation. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31:1139-1152.
111. Treffry A, Harrison P, Cleton M, de Bruijn W, Mann S. A note on the composition and properties of ferritin iron cores. *J Inorg Biochem.* 1987;31:1-6.
112. Andrews S, Brady M, Treffry A, Williams J, Mann S, Cleton M, de Bruijn W, Harrison P. Studies on haemosiderin and ferritin from iron-loaded rat liver. *Biol Met.* 1988;1:33-42.
113. De Silva D, Guo J, Aust S. Relationship between iron and phosphate in mammalian ferritins. *Arch Biochem Biophys.* 1993;303:451-455.
114. Chasteen N, Harrison P. Mineralization in ferritin: an efficient means of iron storage. *J Struct Biol.* 1999;126:182-194.
115. Treffry A, Harrison P. Non-random distribution of iron entering rat liver ferritin in vivo. *Biochem J.* 1984;220:857-859.
116. De Silva D, Aust S. Stoichiometry of Fe(II) oxidation during ceruloplasmin-catalyzed loading of ferritin. *Arch Biochem Biophys.* 1992;298:259-264.
117. Levi S, Yewdall S, Harrison P, Santambrogio P, Cozzi A, Rovida E, Albertini A, Arosio P. Evidence of H- and L-chains have co-operative roles in the iron uptake mechanism of human ferritin. *Biochem.* 1992;288:591-596.
118. Bauminger E, Harrison P, Hechel D, Hodson N, Nowik I, Treffry A, Yewdall S. Iron (II) oxidation and early intermediates on iron-core formation in recombinant human H-chain ferritin. *Biochem J.* 1993;296:709-719.
119. Harrison P, Treffry A, Lilley T. Ferritin as an iron-storage protein: mechanisms of iron uptake. *J Inorg Biochem.* 1986;27:287-293.
120. Santambrogio P, Levi S, Crozzi A, Corsi B, Arosio P. Evidence that the specificity of iron incorporation into homopolymers of human ferritin L- and H-chains is conferred by the nucleation and ferroxidase centres. *Biochem J.* 1996;314:139-144.
121. Weir M, Gibson J, Peters T.. Biochemical studies on the isolation and characterization of human spleen haemosiderin. *Biochem J.* 1984;223:31-38.
122. Weir M, Sharp G, Peters T. Electron microscopic studies of human haemosiderin and ferritin. *J Clin Pathol.* 1985;38:915-918.
123. Finch C, Deubelbliss K, Cook J, Eschbach J, Harker L, Funk D, Marsaglia G, Hillman RS, Slichter S, Adamson J, Canzoni A, Giblett ER. Ferrokinetics in man. *Medicine.* 1970;49:17-53.
124. Rosenmund A, Gerber S, Huebers H, Finch C. Regulation of iron absorption and storage iron turnover. *Blood.* 1980;56:30-37.
125. Finch C, Huebers H. Iron metabolism. *Clin Physiol Biochem.* 1986;4:5-10.
126. Huebers H, Finch C. Transferrin: Physiologic behavior and clinical implications. *Blood.* 1984;64:763-767.
127. Cazzola M, Huebers H, Sayers M, MacPhail A, Eng M and Finch C. Transferrin saturation, plasma iron turnover, and transferrin uptake in normal humans. *Blood.* 1985;66:935-939.
128. Margen S, King J. Effect of oral contraceptive agents on the metabolism of some trace minerals. *Am J Clin Nutr.* 1975;28:392-402.
129. Guillebaud J, Barnett M, Gordon Y. Plasma ferritin levels as an index of iron deficiency in women using intrauterine devices. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979;86:51-55.
130. Frassinelli-Gunderson E, Margen S, Brown J. Iron stores in users of oral contraceptive agents. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:703-712.
131. Kivijarvi A, Timonen H, Rajamaki A, Gronroos M. Iron deficiency in women using modern cooper intrauterine devices. *Obstet Gynecol.* 1986;67:95-98.
132. Sayers M, English G, Finch C. Capacity of the store-regulator in maintaining iron balance. *Am J Hematol.* 1994;47:194-197.
133. McClelland A, Kuhn L, Ruddle F. The human transferrin receptor gene: genomic organization, and the complete primary structure of the receptor deduced from a cDNA sequence. *Cell.* 1987;39:267-274.
134. Jing S, Trowbridge I. Identification of the intermolecular disulfide bonds of the human transferrin receptor and its lipid-attachment site. *EMBO J.* 1987;6:327-331.
135. Iacopetta B, Morgan E, Yeoh G. Transferrin receptors and iron uptake during erythroid cell development. *Biochim Biophys Acta.* 1982;687:204-210.
136. Iacopetta B, Morgan E. The kinetics of transferrin endocytosis and iron uptake from transferrin in rabbit reticulocytes. *J Biol Chem.* 1983;258:9108-9115.
137. Young S, Bomford A, Williams R. The effect of the iron saturation of transferrin on its binding and uptake by rabbit reticulocytes. *Biochem J.* 1984;219:505-510.
138. Callus B, Iacopetta B, Kuhn L, Morgan E. Effects of overexpression of the transferrin receptor on the rates of transferrin recycling and uptake of non-transferrin-bound iron. *Eur J Biochem.* 1996;238:463-469.
139. Iacopetta B, Morgan E. Transferrin endocytosis and iron uptake during erythroid cell development. *Biomed Biochim Acta.* 1983;42:182-186.
140. Paterson S, Armstrong N, Iacopetta B, McArdle H, Morgan E. Intravesicular pH and iron uptake by immature erythroid cells. *J Cell Physiol.* 1984;120:225-232.
141. Rothenberger S, Iacopetta B, Kuhn L. Endocytosis of the transferrin receptor requires the cytoplasmic domain but not its phosphorylation site. *Cell.* 1987;49:423-431.
142. Iacopetta B, Rothenberger S, Kuhn L. A role for the cytoplasmic domain in transferrin receptor sorting and coated pit formation during endocytosis. *Cell.* 1988;54:485-489.
143. Nuñez M, Gaete V, Watkins J, Glass J. Mobilization of iron from endocytic vesicles. The effects of acidification and reduction. *J Biol Chem.* 1990;265:6688-6692.
144. Bali P, Zak O, Aisen P. A new role for the transferrin receptor in the release of iron from transferrin. *Biochemistry.* 1991;30:324-328.
145. Gaete V, Nuñez M, Glass J. Cl⁻, Na⁺, and H⁺ fluxes during the acidification of rabbit reticulocyte endocytic vesicles. *J Biopenerg Biomembr.* 1991;23:147-160.
146. Watkins J, Nuñez M, Gaete V, Alvarez O, Glass J. Kinetics of iron passage through sub cellular compartments of rabbit reticulocytes. *J Membr Biol.* 1991;119:141-149.
147. Bali P, Aisen P. Receptor-induced switch in site-site cooperativity during iron release by transferrin. *Biochemistry.* 1992 ;31:3963-3967.

148. Escobar A, Gaete V, Nuñez M. Effect of ascorbate in the reduction of transferrin-associated iron in endocytic vesicles. *J Bioenerg. Biomembr.* 1992;24:227-233.
149. Egan T, Zak O, Aisen P. The anion requirement for iron release from transferrin is preserved in the receptor-transferrin complex. *Biochemistry.* 1993;32:8162-8167.
150. Scheiber B, Goldenberg H. NAD(P)H: ferric iron reductase in endosomal membranes from rat liver. *Arch Biochem Biophys.* 1993;305:225-230.
151. Marques H, Walton T, Egan T. Release of iron from C-terminal monoferric transferrin to phosphate and pyrophosphate at pH 5.5 proceeds through two pathways. *J Inorg Biochem.* 1995;57:11-21.
152. Schonhorn J, Akompong T, Wessling-Resnick M. Mechanism of transferrin receptor down-regulation in K562 cells in response to protein kinase C activation. *J Biochem.* 1995;270:3698-3705.
153. Young S, Roberts S, Bomford A. Intracellular processing of transferrin and iron by isolated rat hepatocytes. *Biochem.* 1985;232:819-823.
154. Mattia E, Josic D, Ashwell G, Klausner R, van Renswoude J. Regulation of intracellular iron distribution in K562 human erythroleukemia. *Cells. J Biol Chem.* 1986;261:4587-4593.
155. Richardson D, Baker E. Intermediate steps in cellular iron uptake from transferrin. Detection of a cytoplasmic pool of iron, free of transferrin. *J Biol Chem.* 1992;267:21384-21389.
156. Li C, Watkins J, Hamazaki S, Altazan J, Glass J. Iron binding, a new function for the reticulocyte endosome H(+)-ATPase. *Biochemistry.* 1995;34:5130-5136.
157. Mayer B, John M, Heinzel B, Werner E, Wachter H, Schultz G, Bohme E. Brain nitric oxide synthase is a bipterin- and flavin-containing multi-functional oxido-reductase. *FEBS Lett.* 1991;288:187-191.
158. Stuehr D, Ikeda-Saito M. Spectral characterization of brain and macrophage nitric oxide synthases. Cytochrome P-450-like hemoproteins that contain a flavin semiquinone radical. *J Biol Chem.* 1992;267:20547-20550.
159. Gibson R. Principles of nutritional assessment. Oxford University Press. New York. USA. 1990.
160. Henry J. Hematology and coagulation, in Todd-Sanford-Davidsohn: Clinical diagnosis and management by laboratory methods (17 Edition). Saunders & Co. Philadelphia. 1988.
161. Ferguson B, Skikne B, Simpsom K, Baynes R, Cook J. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med.* 1992;119:385-390.
162. Kuvibidila S, Yu L, Ode D, Warriar R, Mbele V. Assessment of iron status of Zairean women of childbearing age by serum transferrin receptor. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:603-609.
163. Rusia U, Flowers C, Madan N, Agarwal N, Sood S, Sikka M. Serum transferrin receptors in detection of iron deficiency in pregnancy. *Ann Hematol.* 1999;78:358-363.
164. Herbert V. The 1986 Herman Award Lecture. Nutrition science as a continually unfolding story: the folate and vitamin B₁₂ paradigm. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:387-402.

Recibido: 06-05-2002

Aceptado: 10-02-2003