

Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro

General basis of iron metabolism

J.J. Alonso, A. Cánovas, R. De la Prieta, T. Pereira, C. Ruiz, C. Aguirre

Servicio de Medicina Interna y Cátedra de Medicina Interna.
UPV/EHU. Hospital de Cruces. Barakaldo.

RESUMEN

La regulación del metabolismo del hierro, tanto en lo referido a la limitación de su absorción intestinal como a su distribución en diferentes células y compartimentos intracelulares, sigue escapando a nuestra comprensión, pero los estudios sobre este tema han aportado nuevas luces e incógnitas. Se han ido conociendo proteínas que participan en diferentes etapas del metabolismo férrico: integrinas, mobilferrina y DMT-1 en la absorción intestinal; ferroportina y hefestina en la transmisión del hierro desde el enterocito a la transferrina circulante; receptor de transferrina para la captación celular de hierro; proteínas reguladoras del hierro (IRP) y elementos sensibles a hierro (IRE) para controlar la concentración intracelular de hierro metabólicamente activo. Los nuevos hallazgos tienen por el momento una repercusión limitada en la actividad clínica rutinaria, pero no pueden ser ignorados al afrontar todo lo relacionado con este tema.

SUMMARY

Iron metabolism regulation as for the limitation of intestinal absorption and distribution to different cells and cellular compartments remains a mystery to us. However recent researchs on this issue provide both clarifying facts and new riddles to solve. New proteins taking part in different stages of iron metabolism have come into play: integrin, mobilferrin and DMT-1 in intestinal absorption; ferroportin and hephaestin related to iron release to transferrin from the enterocyte; transferrin receptor for iron uptake by cells, and iron regulatory proteins (IRP) and iron responsive elements (IRE) in management of intracellular level of active iron. Despite its momentary limited repercussion in ordinary clinical labour these findings can never be ignored as far as iron related pathology is concerned

LABURPENA

Burdinaren metabolismoaren erregulazioak, bai heste-xurgapenaren mugapenari dagokionez, bai zeluletan eta zelula-barneko konpartimentuetan banatzeari dagokionez, ezezagun samarra izaten jarraitzen badu ere, harekin lotutako hainbat aurkikuntza egin dira azkenaldian. Hala, burdinaren metabolismoaren etapetan parte hartzen duten proteina batzuk aurkitu dira: integrina, mobilferrina eta DMT-1, heste-xurgapenean; ferroportina eta hefestina, enterozitoaren eta zirkulazioan dagoen transferrinaren arteko burdina transmisioan; transferrina hartzailea, burdinaren atzitze zelularerako; burdinaren proteina erregulatuzaileak (IRP) eta burdinarekiko elementu sentikorak (IRE), metabolikoki aktiboak den burdinaren zelula-barneko kontzentrazioa kontrolatzeko. Aurkikuntzez oraingoz eguneroko jarduera klinikoan eragin handiegirik izango ez badute ere, ezin dira bazter batean utzi eta kontuan hartzea merezi dute.

Correspondencia:
Dr. Juan José Alonso Alonso
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia

Introducción

El avance de la biología molecular ha aportado nueva luz en el estudio del metabolismo del hierro, al descubrirse la existencia de proteínas con diferentes denominaciones y funciones en la regulación corporal de este elemento. Por ello se hace necesaria una reordenación de nuestros conocimientos en este área para su correcta aplicación en la clínica.

Aunque la cantidad de hierro en los sistemas biológicos es mínima, no lo es su importancia en los procesos metabólicos, especialmente por su capacidad de aceptar o donar electrones rápidamente a través de su interconversión entre las formas férricas (Fe^{3+}) y ferrosas (Fe^{2+}). Este tipo de reacciones, necesarias para un metabolismo celular normal, no son inocuas para la integridad de las células ya que producen radicales libres de oxígeno, los cuales dañan las membranas, las proteínas y los ácidos nucleicos. Una primera consecuencia de este hecho fisiológico es la necesidad de que su transporte, transmisión y almacenamiento en las células deba hacerse con el átomo enclaustrado en proteínas, que lo solubilizan y evitan el daño tisular.

La patología secundaria a los trastornos del metabolismo del hierro ocurre tanto por defecto como por exceso y su comprensión pasa obligatoriamente por el análisis de los mecanismos básicos operativos en condiciones fisiológicas.

Contenido y distribución del hierro en el organismo

En condiciones normales el contenido total de hierro en el organismo es de unos 50 mg/kg de peso en el varón y de 35 mg/kg en la mujer, considerándose una cantidad global de entre 3 y 4 gramos, de acuerdo a su edad, sexo y peso corporal. Como ya se ha indicado, el hierro no se puede encontrar libre en los tejidos, sino unido a diferentes moléculas que evitan el

daño celular. Su distribución entre las diferentes moléculas es la siguiente:

- 1) Hierro funcional o "activo" (80 % del total), la mayoría del cual se encuentra unido al grupo hemo de la hemoglobina (65%) y de la mioglobina. El resto corresponde a enzimas hemínicos como los citocromos, oxidasas, peroxidadas y catalasas. Una pequeña parte de este hierro funcional se encuentra en enzimas no hemínicos.
- 2) Hierro de transporte, que corresponde al incorporado a las moléculas de transferrina, y que supone una fracción mínima del total (3 mg).
- 3) Hierro de depósito o de reserva, en forma de ferritina y hemosiderina.

En cada una de estas formas moleculares el hierro participa en diferentes funciones del organismo. Desempeña un papel fundamental en el transporte del oxígeno como componente de la hemoglobina, en los fenómenos de oxidorreducción unidos a los enzimas hemínicos y en el metabolismo de diferentes nucleótidos a través de la nucleotido reductasa.

Una mención especial requiere el hierro de reserva localizado fundamentalmente en los hepatocitos y en las células tisulares del sistema monocítico-fagocitario. Este depósito se efectúa principalmente en forma de moléculas de ferritina y hemosiderina, que evitan su toxicidad y lo mantienen disponible para su metabolismo (1). Ferritina es una molécula esférica de 400 kDa, soluble, formada por 24 subunidades de cadenas pesadas y ligeras, en proporción variable, dependiendo del tipo de tejido de depósito (isoferritinas); predominan las cadenas ligeras en los tejidos cuya función principal es de depósito y las pesadas en los tejidos con mayor utilización del hierro. Los átomos de hierro se acumulan en un núcleo de hidroxifosfato férrico, para lo que se precisa la oxidación previa del ión ferroso, proceso catalizado por las cadenas pesadas de ferritina, que tienen capacidad ferroxidasa. Cada molécula de ferritina puede almacenar 4500 átomos de hierro. El acúmulo de ferritina en la célula no es visible con el microscopio de luz, pero cuando su nivel aumenta se transforma en hemosiderina, compuesto insoluble, de mayor peso molecular y visible tras la tinción con azul de Prusia.

Circuito metabólico del hierro

El organismo humano, una vez completado el desarrollo corporal, tiende a mantener la cantidad de hierro dentro de unos límites estrechos, para lo cual dispone de un circuito interno entre los diferentes tejidos

del organismo y de otro externo, a través del cual se regulan las pérdidas y la absorción. Normalmente solo se requiere la absorción de 1-2 mg de hierro al día, para compensar las pérdidas fisiológicas que ocurren a través de las células intestinales descamadas portadoras de ferritina, por el sudor, por las heces, por la orina y por las pérdidas menstruales. Dichas necesidades son mayores en los periodos de crecimiento, embarazo o lactancia, necesitando un aporte suficiente para cubrir dichas necesidades.

A pesar de este mínimo intercambio diario con el exterior no ocurre lo mismo entre los compartimentos internos que vienen a ser de unos 30 mg al día, de los cuales un 80% corresponden a la eritrona y el resto al hepatocito y otros tejidos. Estos intercambios del hierro se hacen a través de la transferrina, presente en el plasma y en el espacio intersticial extravascular.

Absorción del hierro

El balance corporal del hierro está determinado por las diferencias entre la absorción y las pérdidas del hierro, siendo los humanos los únicos que carecen de un sistema efectivo para excretar el exceso de hierro. Su absorción ocurre de manera fundamental en el duodeno y en las primeras porciones del yeyuno, desconociendo todavía los múltiples factores que modifican este proceso fisiológico.

El contenido de hierro en la dieta es de unos 6-7 mg/1000 calorías, y se encuentra en forma de hierro orgánico (hierro-hemo) e inorgánico (Fe^{3+} y Fe^{2+}), dependiendo su disponibilidad de las cantidades de hierro en la dieta, la composición de la dieta y de factores gastrointestinales. El contenido en hierro-hemo de las dietas occidentales es en general no superior al 10% del hierro total pero tiene la propiedad de que se puede absorber hasta un 30% y que se afecta poco por los componentes de la dieta. La mayoría del hierro dietético, incluso por encima del 90%, es hierro no-hemo cuya biodisponibilidad depende del balance entre inhibidores (fitatos, tanatos, fosfatos, etc.) y facilitadores (aminoácidos, ácido ascórbico, etc). Frecuentemente menos del 5% del hierro no-hemo está disponible para la absorción. Independientemente de estos factores intraluminales, son elementos fundamentales para una correcta absorción del hierro ciertos factores gastrointestinales, como la secreción gástrica, la motilidad intestinal, las consecuencias de la cirugía gástrica y los procesos intestinales, especialmente la celiaquía del adulto.

En condiciones fisiológicas solo se absorbe entre el 5% y el 15% del hierro ingerido, aunque dicha cantidad varía dependiendo de las reservas de hierro y de la forma del hierro en el alimento, pudiendo ser hasta un 20%-30% del hierro-hemo de la carne pero solo un 5%-10% del hierro de una dieta vegetariana.

Las vías de absorción del hierro hemo e inorgánico son diferentes. El hierro orgánico es el que forma parte de la hemoglobina, mioglobina y enzimas hemínicos, y está especialmente presente en los alimentos de origen animal y su vía de absorción difiere del hierro inorgánico. Este tipo de hierro se absorbe mucho más eficientemente y más rápidamente que el hierro inorgánico y la mayoría del mismo entra en las células intestinales como una metaloporfirina intacta. Se desconoce si existe un receptor especial y una vez en el interior de la célula es liberado el hierro de la porfirina por una hemo-oxidasa pudiendo circular intracelularmente como hierro inorgánico ferroso.

Más compleja es la absorción del hierro inorgánico. Es evidente que el hierro ferroso se absorbe mejor que el hierro férrico y éste necesita transformarse en ferroso para una mejor absorción, función realizada fundamentalmente por el CLH gástrico y en menor medida el ácido ascórbico (2).

En los últimos años se han realizado avances significativos en el conocimiento de las proteínas que intervienen en la absorción intestinal y en los posibles mecanismos que la regulan. Se especula que las diferentes formas de hierro inorgánico, Fe^{3+} y Fe^{2+} , pueden seguir vías diferentes al igual que el hierro-hemo. La mayoría del hierro dietético se encuentra en forma férrica y es movilizado de los alimentos por medio del pH ácido del estómago, pasando a ser quelado por mucina, lo cual le permite mantenerse soluble en un medio menos ácido, como es el duodeno. Su penetración en el enterocito es vía una integrina $\beta 3$ en combinación con una proteína, la mobilferrina, formándose un complejo en el interior de la célula llamado paraferitina, que contiene integrinas, mobilferrina y flavin-monooxidasa, y que consigue mantener al hierro en forma ferrosa para poder ser utilizado en la síntesis del hemo y de la ferritina (3).

La absorción del hierro en forma ferrosa es mediada por una proteína llamada DMT-1 (transportador de metales divalentes), previa acción de una ferrirreductasa que transforma el ión férrico en ferroso (4-6). La concentración de DMT-1 depende del valor de los depósitos de hierro y la regulación de su síntesis está relacionada con las otras proteínas que intervienen en el

metabolismo del hierro (7). En el citoplasma este átomo de hierro es probablemente transferido a moléculas proteicas de bajo peso molecular (mobilferrina) ligadas a ATP (7); puede quedar unido a estos compuestos, ser transferido a ferritina o, en la porción basolateral de estas células, al “exportador duodenal de hierro”, identificado como ferroportina 1 (figura 1).

El transporte del átomo de hierro desde el exportador duodenal donde se encuentra en forma Fe^{2+} , a través de la membrana, a la transferrina donde se encuentra en forma Fe^{3+} no está clarificada, debiendo existir un mecanismo de oxidación, en el que participa una molécula similar a la ceruloplasmina y que se denomina hefestina (8).

En las células de las criptas duodenales se transmite información del nivel de los depósitos férricos del organismo a través de la captación por el receptor de transferrina de la transferrina circulante, modulándose así la síntesis en estas células de las proteínas implicadas en la absorción y depósito de hierro, como receptor de transferrina, ferritina y DMT-1.

En la porción laterobasal de los enterocitos duodenales el receptor de transferrina forma un complejo de alta afinidad con la proteína HFE, dificultando la unión de transferrina a su receptor (9-11). En la hemocromatosis hereditaria la proteína HFE anómala no impediría la unión de transferrina y su receptor, facilitando así la transmisión incontrolada de hierro. Aún está por aclararse cómo actúa la disfunción de la citada proteína en la pérdida de control de la absorción de hierro. Por un lado parece existir en los enterocitos de estos pacientes un aumento de la concentración de DMT-1, similar a la de un estado de ferropenia, pero por otra hay datos sugestivos de que la alteración reside en un aumento de la transmisión de hierro desde la célula intestinal al plasma más que en un exceso de absorción (12).

La absorción duodenal es la barrera limitante que impide la sobrecarga de hierro. Los mecanismos de este control no se conocen con detalle. Un componente básico en la señalización del nivel de los depósitos de hierro debe ser la captación, por el receptor de transferrina de los enterocitos basales duodenales, de la transferrina diférrica (13), como antes se indicaba. Existen diferentes situaciones que modifican la absorción del hierro, pero se desconoce el mecanismo a través del cual actúan:

1. Un exceso de hierro en la dieta reduce la absorción posterior (antes denominado “bloqueo mucoso”), quizá por reducción de la síntesis de DMT-1 en los enterocitos duodenales mientras dura su proceso de maduración desde las criptas a la punta de las vellosidades.
2. El nivel de los depósitos de hierro en el organismo puede modificar dos a tres veces la cuantía de absorción de hierro de la dieta, por mecanismos no conocidos (14, 15).
3. Aún mayor es la influencia ejercida por el grado de eritropoyesis (eficaz o ineficaz, y particularmente ésta). El aumento de eritropoyesis estimula la absorción de hierro, probablemente a través de un compuesto soluble que llega por el plasma al intestino.
4. También la hipoxia aguda incrementa la absorción de hierro.
5. Lo mismo puede observarse en la hepatitis C y esteatosis hepática.

Transporte de hierro

En el plasma y espacio intersticial el hierro es transportado por transferrina, proteína de 80 kDa, de síntesis hepática, formada por dos lóbulos plegados con capacidad de transporte de un átomo de hierro en cada uno, en su forma férrica. Su

síntesis aumenta en situaciones de ferropenia. La captación de hierro por la transferrina se realiza en los enterocitos y en las células de depósito de hierro (fundamentalmente reticuloendoteliales y hepatocitos), por mecanismos aún no conocidos. La proteína transportadora entrega hierro a todas las células que lo utilizan, particularmente a los precursores eritroides y hepatocitos. Es importante resaltar que los macrófagos reciben el hierro a través de su función hemocaterética y no a través de la transferrina ya que al parecer carecen de receptores. Una vez en su interior este hierro que se separa de la hemoglobina, se acumula como ferritina o vuelve a transferirse a la transferrina plasmática para que lo transporte nuevamente a la eritrona para la eritropoyesis normal. Para que ocurra este transporte es necesario que el hierro intracelular ferroso se transforme en férrico, modificación que ocurre por medio de la ceruloplasmina macrófagica. La movilización de hierro desde el macrófago está reducida en la deficiencia de ácido ascórbico.

La captación celular del hierro circulante requiere la unión de transferrina al receptor de transferrina, proteína transmembrana homodimérica, de 94 kDa, con capacidad para fijar dos moléculas de transferrina, y presente en todas las células nucleadas, siendo mayor su concentración en los precursores eritroides (hasta 800000 moléculas de receptor por célula), células placentarias y hepatocitos (16). Los complejos “transferrina-receptor de transferrina” se agrupan en la membrana celular en depresiones revestidas de clatrina, que se transforman en vesículas y se introducen en el citoplasma (endosomas) por endocitosis (figura 2). Una bomba de protones acidifica el contenido vesicular, facilitando la liberación de los átomos de hierro, que atravesarán la membrana vesicular, en su forma ferrosa, por intervención de DMT-1. En el citoplasma se incorporará al metabolismo, como la síntesis del hemo en las mitocondrias, o será almacenado como ferritina (tampoco son conocidos los pasos intermedios). Mientras tanto la vesícula retorna a la membrana, se deshace el complejo “transferrina-receptor” y la apotransferrina vuelve al espacio intersticial con capacidad de nueva captación de hierro.

Además de transferrina se encuentran en el plasma otras proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro, siendo la ferritina la más importante. Habitualmente circula como apoferritina, sin contenido de hierro, siendo su concentración proporcional a la ferritina tisular y, por tanto, a los depósitos de hierro (cada ng/ml supone un

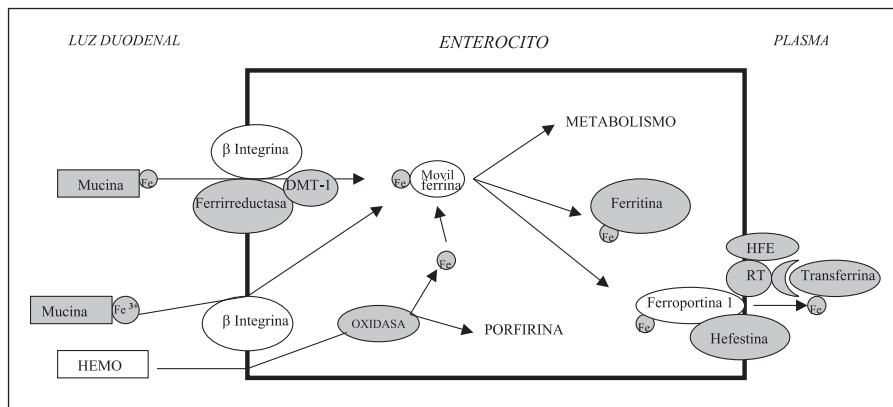


Fig. 1: Absorción intestinal de hierro (RT: receptor de transferrina; DMT1: transportador de metales divalentes; HFE: proteína HFE).

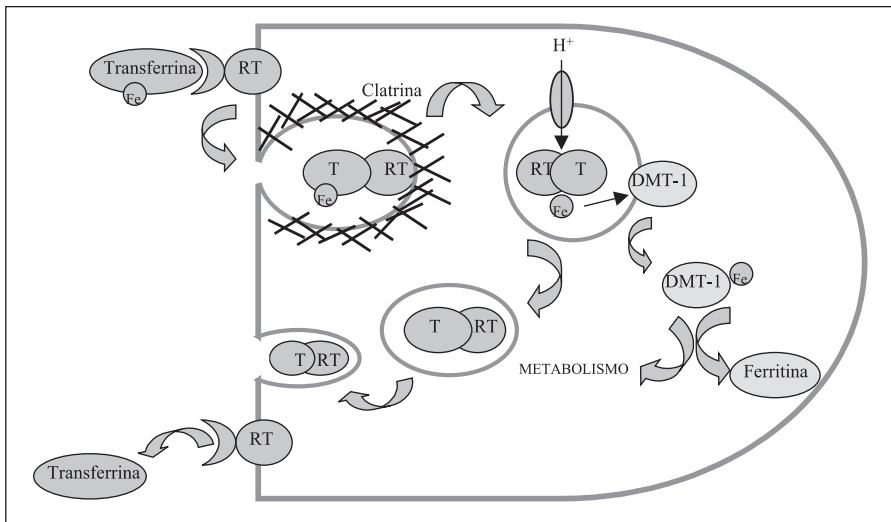


Fig. 2: Captación celular de hierro en sus sucesivos pasos. (T: transferrina; H+: bomba de protones).

acúmulo de 10 mg de hierro en los depósitos) (17).

El hígado es un órgano fundamental en el metabolismo del hierro y puede recibir el hierro por diferentes vías. Tiene una fracción importante de macrófagos que realizan su función hemocaterética, pero además los hepatocitos tienen un papel activo en el intercambio corporal del hierro. El hígado puede ceder o captar el hierro de la transferrina según las necesidades corporales, pero además puede realizarlo por otros mecanismos. La hemoglobina liberada en el plasma por hemólisis extra o intravascular se une a dos proteínas plasmáticas: la haptoglobina y la hemopexina, que ligan hemoglobina y methemo respectivamente. El hígado tiene receptores específicos para estos complejos moleculares, lo cual permite internalizarlos, liberándose el hierro intracelularmente para seguir las diferentes vías metabólicas.

Regulación intracelular del metabolismo del hierro

Dentro de la célula el hierro es tanto un elemento imprescindible como un tóxico indeseable, por lo que se precisa una regulación rigurosa de su presencia. En situaciones de carencia será necesario aumentar la síntesis del receptor de la transferrina o DMT-1 para incrementar su captación; lo contrario sucederá en situaciones de exceso de hierro, precisando elevar la síntesis de ferritina para neutralizar su efecto tóxico.

Esta función reguladora está asignada a las proteínas reguladoras del hierro (IRP-1 e IRP-2), proteínas citosólicas de 90 kDa, con cuatro dominios, que según la concentración celular de hierro, regulan la síntesis

de receptor de transferrina, DMT-1, ferritina y, en los precursores eritroides, la sintetasa del ácido aminolevulínico. La regulación se ejerce por medio de la unión de estas proteínas (IRP-1 e IRP-2) a los “elementos sensibles al hierro” (IRE), secuencias de 28 nucleótidos, con forma

de horquilla, situadas en las regiones 3’ o 5’ no traducidas del ARN mensajero específico de las correspondientes proteínas antes señaladas (receptor de transferrina, ferritina...) (19).

En situaciones de carencia de hierro (figura 3) la unión de las IRP a los IRE en la región 3’ propicia la estabilidad del ARN mensajero sintetizador de receptor de transferrina aumentando la síntesis de éste, y la unión de IRP a IRE en la región 5’ del ARN mensajero sintetizador de ferritina o sintetasa del ácido aminolevulínico enlentece y reduce la síntesis de estas proteínas. En presencia de exceso de hierro (figura 4) la separación de las IRP de los IRE actúa en sentido contrario (20,21). Las proteínas IRP1 e IRP2 son similares en su estructura y función, difiriendo en su especificidad de unión, patrón de expresión tisular, modo de regulación y respuesta a estímulos; reconocen diferentes subgrupos de IRE y, quizá, diferentes ordenamientos de ARN mensajero. La IRP1 tiene un acúmulo activo “4S-4Fe”, con actividad aconitasa y participación en el ciclo de Krebs en condiciones de exceso de hierro; en situación de deficiencia de hierro pierde dicha actividad aconitasa

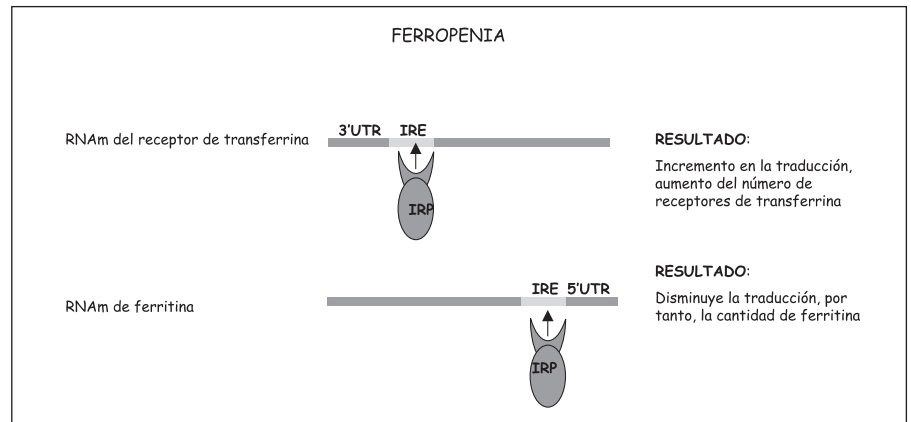


Fig. 3: Regulación intracelular del metabolismo del hierro en situaciones de ferropenia (IRE: elementos sensibles a hierro; IRP: proteína reguladora de hierro; UTR: región de ARN m no traducida).

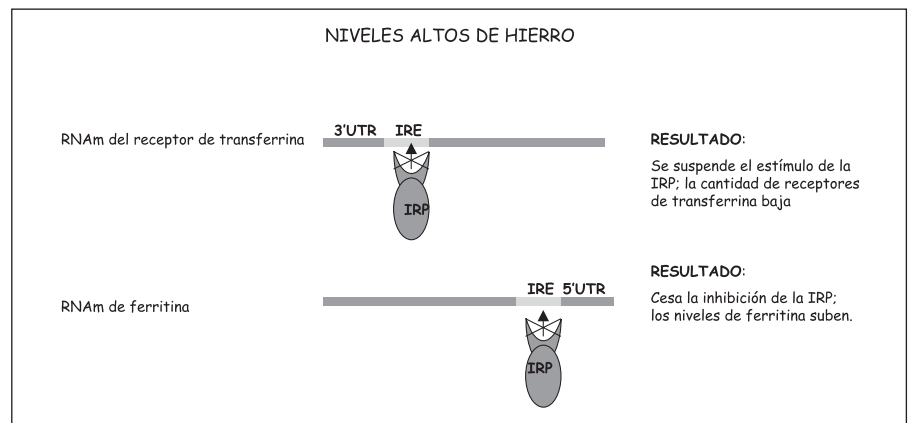


Fig. 4: Regulación intracelular del metabolismo del hierro en caso de exceso de hierro.

tasa, uniéndose al IRE y propiciando la síntesis de receptor de transferrina y DMT-1 (22). La IRP2 no tiene actividad aconitasa; cuando la célula tiene mucho hierro, IRP2 se degrada y, cuando falta, se sintetiza.

Repercusión clínica de las alteraciones en el metabolismo del hierro

Las desviaciones de la homeostasis del hierro serán causa de enfermedad por carencia, exceso o anomalía de su movilización o utilización:

1. La alteración más frecuente es la carencia de hierro atribuible a deficiencias en la dieta, disminución de absorción o hemorragias (23,24).
2. La sobrecarga de hierro puede ocurrir por exceso de absorción, con afectación principalmente parenquimatosa (hemocromatosis hereditaria y variantes), transfusiones múltiples, con acúmulo inicial en células del sistema reticuloendotelial, o dificultades en la movilización del hierro parenquimatoso, como en la aceruloplasminemia (25).
3. Las alteraciones en la movilización del hierro de los macrófagos junto a otros mecanismos perfilan las características hematológicas de las llamadas anemias crónicas (26,27).

Agradecimientos:

A Araceli Alonso por el diseño y confección de los gráficos

Referencias bibliográficas

1. Andrews NC Disorders of iron metabolism. *NEJM* 1999; 341: 1986-1995.
2. Hallberg L, Brune M, Rossander L. Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meals. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts in different meals. *Hum Nutr Appl Nutr* 1986; 40: 97.
3. Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorption -the mucin- mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 1993; 42: 67.
4. Gunshin H, McKenzie B, Bergter UV et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997; 388: 482-8.
5. Cannone-Hergaux F, Gruenheid S, Ponka P, Gros P. Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. *Blood* 1999; 93: 4406-17.
6. Riedel HD, Remus AJ, Fitscher BA, Stremmel W. Characterization and partial purification of a ferrereductase from human duodenal microvillus membranes. *Biochem J* 1995; 309: 745-8.
7. Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF. Iron absorption and cellular transport: The mobilferrin/paraferritin paradigm. *Sem Hematol* 1998; 35: 13-26.
8. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the *sla* mouse. *Nat Genet* 1999; 21: 195-9.
9. Andrews NC, Levy JE: Iron is hot: An update on the pathophysiology of hemochromatosis. *Blood* 1998; 92: 1845.
10. Parkkila S, Waheed A, Britton RS et al. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2534-39.
11. Lebron JA, Bennet MJ, Vaughn DE et al. Crystal structure of hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor. *Cell* 1998; 93: 111-23.
12. Feder JN, Penny DM, Irrinky A et al. The hemochromatosis gene product complexes with transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1472-7.
13. Zoller H, Pietrangelo A, Vogel W, Weiss G. Duodenal metal transporter (DMT-1, NRAMP-2) expression in patients with hereditary hemochromatosis. *Lancet* 1999; 353: 2120-3.
14. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84: 1697-702.
15. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG. Paraferritin: A large protein complex involved in inorganic iron transport contains integrin, mobilferrin and a flavin monooxygenase with ferredoxin activity. *Blood* 1995; 86: 1651.
16. Worwood M. Overview of iron metabolism at a molecular level. *J Intern Med* 1989; 226: 381.
17. Finch CA, Bellotti V, Stray S et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145: 657.
18. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: *Hematology Basic Principles and Practice*. 2d ed. Hoffmann R, Benz EJ, Shattil SJ et al (Eds). Churchill Livingstone. New York. 1995.
19. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Sem Hematol* 1998; 35: 35-54.
20. Theil EC. The IRE (iron regulatory element) family: Structures which regulate RNA translation or stability. *Biofactors* 1993; 4: 87.
21. Lash A, Saleem A. Iron metabolism and its regulation. A review. *Ann Clin Lab Sci* 1995; 25: 20.
22. Dix DJ, Lin PN, Kimata Y et al. The iron regulatory region of ferritin RNA is also a positive control element for iron-dependent translation. *Biochemistry* 1992; 31: 2818.
23. Hartman KR, Barker JA. Microcytic anemia with iron malabsorption: an inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol* 1996; 51: 269-75.
24. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Iron fortification of infant formulas. *Pediatrics* 1999; 104: 119-23.
25. Moyo VM, Mandishona E, Hasstedt SJ et al. Evidence of genetic transmission in African iron overload. *Blood* 1998; 91: 1076-82.
26. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 385-90.
27. Jurado RL. Iron, infections and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 888-95.