Localizador web
Artículo 43.844

Revisiones

Resistencia a la insulina relacionada con el hierro

J.M. FERNÁNDEZ-REAL Y W. RICART

Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona.

El metabolismo del hierro se halla últimamente ligado a la expresividad clínica de numerosas enfermedades sistémicas. La presencia de hierro tisular en exceso contribuye a producir y potenciar la lesión ocasionada por radicales libres y a modular la lesión inflamatoria, sobre todo a nivel hepático. La importancia que este hierro de depósito posee sobre la afección sistémica de la aterosclerosis y la diabetes mellitus se ha empezado a conocer en los últimos años. En esta revisión se intenta resumir el conocimiento acumulado en esta materia, haciendo especial hincapié en los aspectos terapéuticos. La flebotomía es sencilla y barata y con muy escasos efectos secundarios. A pesar de ello, todavía no se ha generalizado su uso ni en aquellos casos en los que la sobrecarga férrica es evidente.

Palabras clave: Hierro. Ferritina, Hemocromatosis. DM tipo 2. Aterosclerosis.

IRON-RELATED INSULIN RESISTANCE

Iron metabolism is intimately linked to the clinical expression of several systemic diseases. Excess tissue iron plays a role in producing and potentiating injury caused by radicals and in modulating the inflammatory lesion, mainly in the liver. In the last few years, the importance of iron excess in the systemic modulatory effects of atherosclerosis and diabetes mellitus has begun to be described. This review describes knowledge of this field and places special emphasis on therapeutic aspects. Blood letting is simple, inexpensive and almost without side effects. However, the use of blood letting in the management of manifest iron overload is not widespread.

Key words: Iron. Ferritin. Hemochromatosis. Type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis.

Durante mucho tiempo la sobrecarga férrica ha sido considerada como una entidad recortada, con unas manifestaciones específicas y patognomónicas, que se circunscribían a lo que acontecía entre los estrechos límites de un trastorno que se denominó hemocromatosis. Era una ley de todo o nada, en la que el sujeto padecía o no padecía la enfermedad. Aun así, se reconocía que las fronteras eran difusas y mal establecidas. La descripción de las mutaciones HFE1, implicadas en la hemocromatosis hereditaria, y de un síndrome al que se ha denominado de sobrecarga férrica hepática asociada a insulinorresistencia[2], ha contribuido a delimitar, por un lado, y a ensanchar, por el otro, el papel importante que este metal tiene en nuestra fisiología. Al constituir un prooxidante de primera magnitud, el hierro contribuye a modificar la expresividad clínica de múltiples enfermedades sistémicas, desde la aterosclerosis a la artritis reumatoide, pasando por el motivo de esta revisión, la diabetes mellitus (DM). Según un estudio preliminar, la hemocromatosis hereditaria incluso contribuiría a un 1% de los casos de DM tipo 1 de inicio tardío[3]. No obstante, este hecho probablemente sea anecdótico porque en este mismo estudio los individuos con hemocromatosis genética de la población control desarrollaron DM tipo 2.

INTRODUCCIÓN A LA FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Es importante recordar la distinción entre las fuentes alimentarias del hierro aportado por la dieta. La absorción del hierro no hemo se halla limitada y acorde con las necesidades del organismo. La absorción de los suplementos de hierro inorgánico es míni-

Correspondencia: Dr. J.M. Fernández-Real.
Unitat de Diabetes, Endocrinologia i Nutrició.
Hospital de Girona Dr. Josep Trueta, Avda. de Francia, s/n. 17007 Girona.
Correo electrónico: endocrino@htrueta.scs.es

Manuscrito recibido el 17-12-2001; aceptado para su publicación el 14-4-2002.

ma si los depósitos de hierro son normales. No sucede así con el hierro en su forma hemo que, en los países occidentales, procede principalmente de la carne roja, fuente también de grasas saturadas y de colesterol.

En condiciones fisiológicas, el hierro plasmático aparece en forma de transferrina. El hierro se incorpora desde la transferrina circulante a través de un receptor específico de alta afinidad para la transferrina. El complejo transferrina-receptor, tras ser endocitado y liberado en un compartimiento ácido no lisosómico, se utiliza en la síntesis de constituyentes celulares esenciales. El hierro no utilizado (altamente tóxico) es depositado como ferritina (forma no tóxica)[4].

La ferritina es la forma más común de almacenamiento de hierro en los tejidos. Se compone de una parte proteica, la apoferritina, que se dispone especialmente de modo que deja una cavidad en su interior en la que se localiza el hierro en forma oxidada (férrica, Fe^{3+})[5]. De esta manera, la ferritina permite depositar el hierro de forma que no sea tóxico para las moléculas vecinas. La síntesis de ferritina se induce por la presencia de hierro libre[6] a nivel transcripcional y postranscripcional[7]. El aumento de Fe^{2+} disminuye la afinidad del IRE-BP *(Iron-regulatory element binding protein)* al IRE de la terminación 5' del ARNm de la ferritina y así se desbloquearía su traducción[7]. La ferritina es una proteína de alto peso molecular (450 kDa), multimérica (24 subunidades), con dos tipos de cadena, H o pesada y L o ligera, y una alta capacidad de almacenamiento de hierro (4.500 mol de hierro/mol de ferritina). La cadena H desempeña actividad ferrooxidasa: transforma el hierro ferroso en férrico e impide así las reacciones cíclicas de oxidación/reducción que propagan y amplifican el daño oxidativo. Esta reacción se desarrolla en condiciones *aeróbicas*, lo que permite el almacenamiento de hierro intracelular[8].

Es bien conocido que el hierro puede participar en reacciones de formación de radicales libres altamente tóxicos, como el ion hidroxilo (OH^-) a través de la reacción de Fenton, induciendo así la peroxidación lipídica. El mecanismo de producción y las interacciones que se establecen son complejas. Para actuar en las reacciones prooxidantes, el hierro ha de ser liberado de la ferritina. Este hecho precisa de la acción de un reductor para pasarlo de forma férrica a ferrosa[9]. Las sustancias reductoras capaces de iniciar este proceso de liberación del hierro de la ferritina son diversas, entre ellas algunas especies reactivas del oxígeno como el superóxido[10]. Cuando las concentraciones antioxidantes son bajas, se incrementa progresivamente el potencial reductor y la anaerobiosis. En estas condiciones, la liberación rápida de hierro a partir de la ferritina se halla facilitada[9]. Además, decaería la actividad ferrooxidasa de la cadena H de la ferritina, que requiere un medio aerobio[8].

Diversos autores han demostrado que el estrés oxidativo induce la síntesis de ferritina, tanto por la liberación de hierro de esta misma molécula como por la resultante de la degradación de otras moléculas, sobre todo aquellas que tienen grupo hemo[7,9,11]. También parece que podría actuar directamente en la IRE-BP[12]. Por tanto, se puede establecer una relación ambivalente entre los procesos oxidativos inducidos por radicales libres y la molécula de ferritina[13]. Por un lado, sería una fuente de hierro inductora de estos procesos[9,10] y, por otros, actuaría como un mecanismo protector[14].

La consecuencia final de los procesos oxidativos sería el aumento de la disponibilidad y la accesibilidad del hierro libre que, a su vez, potenciaría y amplificaría el proceso de producción de radicales libres (fig. 1). El efecto último sería la lesión celular y tisular. Este hecho cobra especial importancia: se ha detectado hierro en las lesiones ateroscleróticas humanas. El contenido de éstas estimuló la peroxidación lipídica y la generación de radicales hidroxilo[15]. Las células de la pared vascular de las lesiones ateroscleróticas humanas atesoran de 6 a 8 veces más hierro que el tejido vascular adyacente sin lesión aterosclerótica del mismo individuo[16].

INTERACCIONES ENTRE EL METABOLISMO DEL HIERRO Y LA DM

En la DM el escenario descrito resultaría amplificado además por la hiperglucemia, principalmente a través de la glicación proteica y de la "seudohipoxia", término empleado para designar la hipoxia aparente que se produce en condiciones de hiperglucemia[17]. La glicación en presencia de Fe^{3+} determina, a su vez, una modificación oxidativa de diferentes lípidos y proteínas[18]. Se han descrito diferentes alteraciones por las que la propia hiperglucemia interactúa con el metabolismo del hierro. La glicación de la transferrina determina una disminución de su capacidad de unión a Fe^{2+} [19]. El hierro lábilmente unido a la transferrina incrementaría el *pool* lábil de hierro, que actuaría de estímulo de síntesis de la ferritina. La holotransferrina glucada facilita además la producción de radicales de oxígeno, como el propio OH^-[19]. La capacidad de incorporar hierro por los hepatocitos es mayor si el hierro se halla en forma de ferritina que de transferrina[20]. Esto determinaría la acumulación de hierro no sólo en el hígado, sino también en el corazón y el cerebro, órganos diana de la aterosclerocis en enfermos con DM tipo 2. Se ha descrito una alta prevalencia de hiperferritinemia (30-50%) en enfermos con DM tipo 2[21-23], aunque en series amplias ésta no supera el 10% (resultados propios no publicados). La concentración de ferritina se incrementa en presencia de mal control metabólico[21,24], quizá reflejo de un aumento del estrés oxidativo, o como consecuencia de la glicación de la propia molécula de ferritina[24,25].

Las mutaciones *HFE* de la hemocromatosis se hallan sobreexpresadas en pacientes con DM tipo 2 en algunas poblaciones, aunque no en todas. En los estudios con pruebas bioquímicas convencionales se hallaba un aumento de la prevalencia. Phelps et al[26] y Conte

et al[27] describían que la diabetes se asociaba a un riesgo para la hemocromatosis hereditaria que era 2,4[26] y 1,34%[27] veces superior en las poblaciones italiana y australiana, respectivamente. Frayling et al[28] hallaron que la frecuencia de la mutación C282Y en el gen *HFE* fue similar en pacientes con DM tipo 2 que en controles. Al menos otros dos estudios han confirmado que la prevalencia de las mutaciones C282Y y H63D en pacientes con DM tipo 2 y controles era similar en caucasianos de Alemania[29] y Francia[30]. En la población española se han descrito hallazgos similares respecto a la mutación C282Y. Sin embargo, la frecuencia de la mutación H63D fue significativamente mayor en pacientes con DM tipo 2 que en controles (riesgo relativo = 1,17[1,01-1,36]). El 45% de los portadores de esta mutación H63D presentaron una concentración de ferritina por encima de lo normal[31]. La proteína HFE se une al receptor de la transferrina y reduce su afinidad para la transferrina cargada de hierro. Este efecto se pierde en la proteína mutada H63D[32], lo que podría explicar estos hallazgos. En Portugal la mutación H63D también se ha asociado a formas no clásicas de sobrecarga férrica[33], y en Italia se ha relacionado con porfiria cutánea tarda, otra alteración ligada al metabolismo del hierro[34]. Es interesante destacar que estas mutaciones parecen predecir el desarrollo de nefropatía diabética en algunos estudios[35].

ACCIÓN MODULADORA DEL HIERRO SOBRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Los depósitos de hierro, cuantificados mediante la concentración sérica de ferritina, se han propuesto como un componente más del síndrome de resistencia a la insulina (SIR). De hecho, la concentración de ferritina se asocia de forma significativa a la distribución central de la grasa corporal y a otros índices de obesidad[36]. En población general aparentemente sana, la concentración de ferritina sérica se correlaciona positivamente con la glucemia basal y el área bajo la curva de glucosa tras sobrecarga oral de glucosa[37,38], con la presión arterial diastólica (PAD), incluso tras ajustar por el índice de masa corporal (IMC), con la concentración de ácido úrico (otro componente del SIR) e inversamente con el colesterol HDL (cHDL) y el cociente HDL_2/HDL_3[38].

Con respecto a la relación con la presión arterial, es interesante señalar la eficiencia terapéutica de la flebotomía en la hipertensión rebelde[39] o en la hipertensión postrasplante[40], o que la concentración de ferritina constituya un predictor de morbimortalidad en el accidente isquémico cerebral[41].

En los últimos años se ha descrito un nuevo síndrome de sobrecarga hepática de hierro, que cursaría con hiperferritinemia y saturación normal de transferrina, no ligada al antígeno HLA-A3, ni a la hemocromatosis clásica[42]. La mayoría de estos pacientes (95%) presentó una o más de las siguientes condiciones: obesidad, hiperlipidemia, metabolismo anormal de la glucosa o hipertensión. No se halla bien definida la frontera entre hierro tisular considerado como normal o excesivo[43]. Sólo el 20% de varones y el 8% de mujeres heterocigotas para la hemocromatosis presentaron una ferritinemia que excedía el percentil 95 de los controles pareados por edad[44].

El defecto inicial y más común en aquellos pacientes en los que se induce una sobrecarga férrica es la resistencia a la insulina a nivel hepático[45]. Esta sobrecarga aboca a una extracción/metabolización hepática reducida de la molécula de insulina, lo que da lugar a hiperinsulinemia que se correlaciona con el depósito hepático de hierro[46]. Éste también puede producir resistencia a la insulina al interferir en su capacidad de suprimir la producción hepática de glucosa. También se ha hallado un aumento en el contenido férrico del tejido muscular esquelético[47], el principal efector de la acción insulínica[48]. Se desconoce el grado de sobrecarga férrica necesaria para inducir resistencia a la insulina. No se puede excluir que el propio estrés oxidativo, del que la concentración de ferritina podría ser reflejo como causa o consecuencia, pueda conducir simultáneamente a hiperinsulinemia. En modelos experimentales, el estrés oxidativo conduce a una disminución de la internalización de insulina en células endoteliales[49]. *In vivo*, la concentración de ferritina se halla incrementada en pacientes con mal control metabólico de su DM, tipos 1 y 2, en paralelo con otras alteraciones del metabolismo del hierro[21,23,50], como posible consecuencia del estrés oxidativo. La mejoría a corto plazo del control glucémico se acompaña de un marcado descenso en la concentración de ferritina sérica[21]. Alrededor del 10% de pacientes diabéticos con concentración elevada de ferritina presenta saturaciones de transferrina mayores del 40%[21]. Se han descrito correlaciones positivas significativas entre la concentración de ferritina y la HbA_{1c} en pacientes diabéticos[21,23,50], independientemente de la propia glucemia basal[38]. Y viceversa, la propia resistencia a la insulina también podría contribuir al incremento en la producción de ferritina. En modelos experimentales de células cultivadas de glioma de rata, la insulina induce la transcripción del ARNm de la ferritina[51].

Dados todos estos efectos, no es de extrañar que la resistencia a la insulina, evaluada mediante el *clamp* euglucémico[52] o mediante el modelo mínimo[53,54], se asocie a las reservas corporales de hierro, incluso en presencia de una tolerancia normal a la glucosa[53,54]. En pacientes con hemocromatosis y hemosiderosis, Dmochowski et al[53] hallaron que la concentración sérica de ferritina se asociaba inversamente con la sensibilidad a la insulina (r = –0,58). Según Cavallo-Perin et al[54], la sensibilidad a la insulina se reducía en un 40% en pacientes talasémicos y, a su vez, ésta también se asociaba a la sobrecarga férrica (r = –0,70). En ausencia de estas entidades en las que el exceso de hierro es bien conocido, la resistencia a la insulina (modelo mínimo) también parece estrechamente relacionada al depósito de hierro en la población gene-

ral[38]. La ferritinemia podría constituir un marcador de resistencia a la insulina a partir de un umbral (de 125 o 150 μg/l). En el estudio de Toumainen et al[37], el incremento en la concentración sérica de insulina fue más aparente en los 2 quintiles superiores de ferritinemia. En otro estudio, la relación entre ferritina sérica y resistencia a la insulina se observó sólo en los 2 cuartiles superiores de ferritina[38]. Por debajo de este umbral, la posible influencia tisular de la siderosis sería mínima. Incluso en la diabetes gestacional, el IMC y la ferritinemia constituyeron determinantes independientes de la glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa[55,56].

SOBRECARGA FÉRRICA HEPÁTICA ASOCIADA A RESISTENCIA A LA INSULINA (SFH-RI)

La SFH-RI es una entidad de reciente descripción que abarca aquellos casos de alteraciones en el metabolismo del hierro en entidades como la hiperferritinemia aislada con saturación normal a la transferrina[42], la esteatohepatitis[56-61] y la propia DM tipo 2[27]. Antes de la descripción de las mutaciones *HFE* (C282Y y H63D), la SFH-RI se confundía como una forma de hemocromatosis leve. De hecho, los heterocigotos compuestos para ambas mutaciones podrían tener un papel en una mayor afección ejercida por la sobrecarga férrica en este síndrome[62].

En el síndrome de SFH-RI los depósitos de hierro se hallan presentes tanto en los hepatocitos como en las células sinusoidales, se halla esteatosis en 2/3 partes e inflamación en 1/3 de los casos[61]. El hierro sinusoidal es mayor que el hepatocitario en el 45% de los casos, hecho que distingue a la SFH-RI de la hemocromatosis hereditaria en la que esto sólo sucede en el 3% de los pacientes[61].

Es importante reconocer la SFH-RI por su elevada frecuencia de fibrosis hepática asociada (60%), incluso en presencia de sobrecarga férrica considerablemente inferior a la hemocromatosis (en la que la fibrosis se describe en el 33%), y por la existencia de una terapia relativamente fácil y barata como es la flebotomía.

También es interesante reseñar que un patrón similar de afectación férrica histológica hepática se describe en los pacientes con infección crónica por el virus C. En éstos, la IMC, la edad avanzada, la historia familiar de diabetes y la fibrosis hepática avanzada constituyen factores que ayudan a identificar a aquellos pacientes susceptibles de desarrollar DM[63]. Ya se había descrito con anterioridad que los depósitos de hierro se asociaban a la presencia de DM en esta entidad[64].

No se puede excluir que la SFH-RI no sea el mismo proceso de resistencia a la insulina relacionada con el hierro llevado hasta el punto que se favorezca la esteatosis y la fibrosis hepática en individuos susceptibles. Desde este punto de vista, esta entidad se hallaría en uno de los extremos del espectro.

ACCIÓN MODULADORA DEL HIERRO SOBRE LA LESIÓN ENDOTELIAL EN LA DM

Diversos estudios han demostrado que existe una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, expresión de disfunción endotelial en la DM[65,66], particularmente en la de tipo 2[67]. Se han propuesto diversos mecanismos de lesión endotelial en la diabetes: la propia insulina regula la vasodilatación dependiente del endotelio a través de la liberación de óxido nítrico (NO)[68,69], aunque este hecho se halla en discusión. La hiperglucemia disminuye la vasodilatación dependiente del endotelio[70,71]. La producción de productos finales de glicosilación y su acumulación en la región subendotelial también se asocian a una mayor disfunción endotelial[72]. El resultado sería una disminución en la síntesis de NO o su inactivación a través de radicales libres[71,72]. La relación entre la DM y la vasodilatación dependiente del endotelio es compleja ya que la disminución crónica de NO podría producir un aumento de la reactividad a los nitrovasodilatadores. Además, la neurorregulación, frecuentemente alterada en la DM, tiene un importante efecto en el tono vascular[73,74].

La producción de radicales libres y otros productos de oxidación parece desempeñar un papel importante en la alteración de los mecanismos vasodilatadores[75-78]. La acción de estos radicales sobre el endotelio queda reflejada en el consumo de antioxidantes endógenos como el ácido ascórbico[79-81] y en la mejora de la disfunción endotelial tras reponer estos mismos antioxidantes[71,82-85]. Existe una relación competitiva entre el NO y el anión superóxido en el endotelio, con efectos antagónicos vasodilatador y vasoconstrictor, respectivamente. La propia resistencia a la insulina, a través de diversos mecanismos, podría ser provocada/agravada por mecanismos prooxidantes[86].

En todo este contexto es interesante constatar que la disfunción endotelial presente en la DM experimental se previene mediante la utilización prolongada de un quelante del hierro modificado, la desferroxiamina conjugada con almidón hidroxietilo[87]. Las respuestas de la arteria coronaria en pacientes con DM tipo 2 a la prueba del frío y la administración de papaverina mejoran sustancialmente a través de la administración concomitante de desferroxiamina[88]. En un estudio muy reciente, la quelación del hierro mejoró también la función endotelial en pacientes con cardiopatía isquémica[89].

Las reacciones catalizadas por metales de transición podrían jugar un papel primordial en el desarrollo de la disfunción vascular de la diabetes experimental[90]. El ion superóxido reacciona con el NO para producir peroxinitrito, que deteriora la vasodilatación y puede nitrosilar proteínas, alterando su función[91]. En un estudio se observaron mejoras en la vasodilatación inducida por nitroglicerina exógena tras la práctica de flebotomía, determinando una disminución de los depósitos de hierro circulante. Esto indicaría que en las prime-

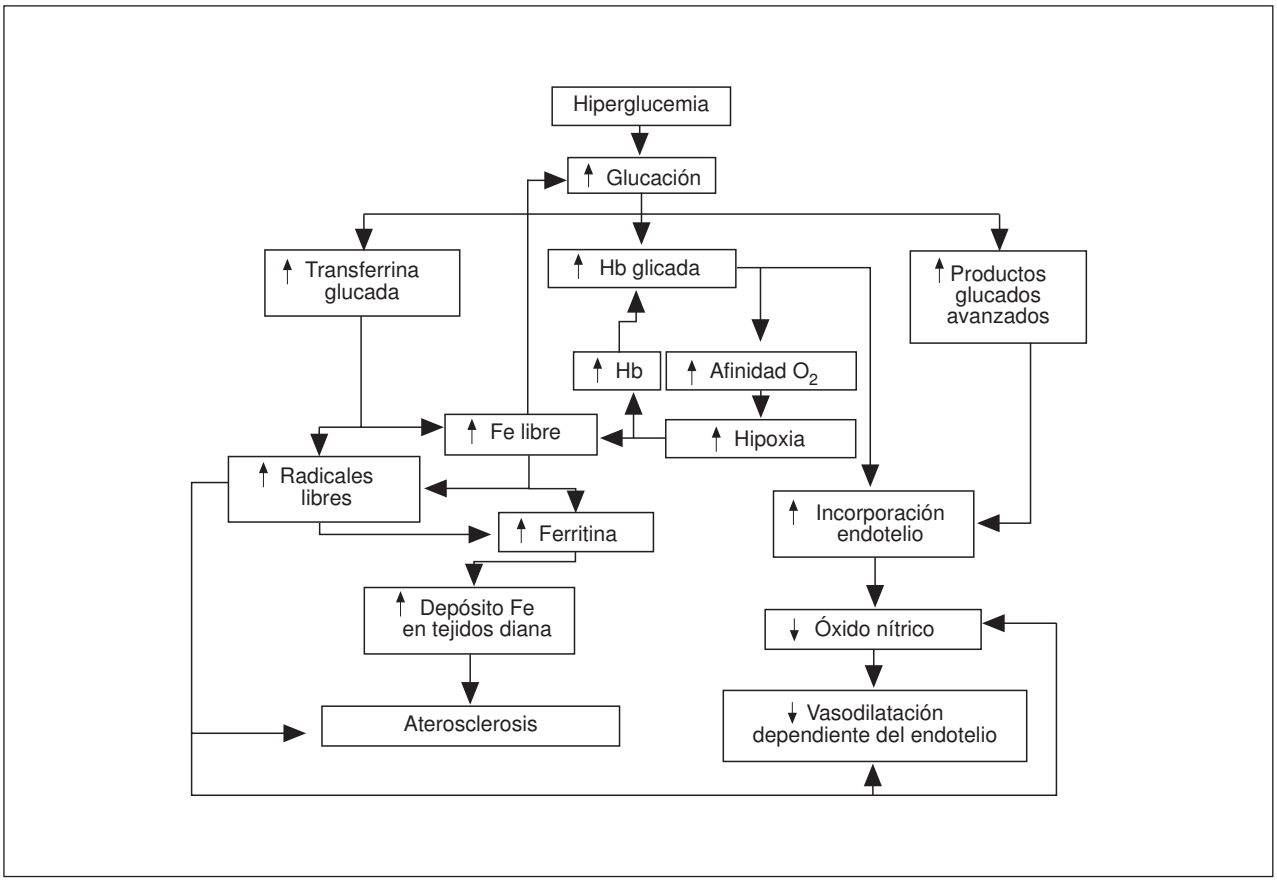

Fig. 1. Posibles interrelaciones entre hiperglucemia y metabolismo del hierro en el desarrollo de lesión tisular.

ras fases de la DM existiría una lesión bioquímica más que estructural. La mejora de la respuesta vascular se produjo simultáneamente a la disminución en la saturación de transferrina, hemoglobina total (indicadores de hierro *circulante*) y hemoglobina glucosilada, pero no a las modificaciones de la concentración de ferritina (indicador de hierro *tisular*)[92]. Estos hallazgos sugirieron que el compartimiento sanguíneo en sí mismo constituye un reservorio de metales de transición que afecta directamente a la función vascular[92]. Además, la hemoglobina glucosilada posee una afinidad incrementada para el oxígeno. Esto podría conducir a una mayor hipoxia tisular[93], liberación de hierro libre mediante anaerobiosis, y mayor síntesis de hemoglobina total, perpetuándose el ciclo vicioso. Además, la exposición de los vasos sanguíneos normales a la hemoglobina glucosilada inhibe la relajación vascular[94]. Las células endoteliales, por último, son capaces de incorporar hemoglobina libre, y de esta forma entraría en estrecho contacto con el NO[95] (fig. 1).

MODIFICACIONES INDUCIDAS POR LA DEPLECIÓN DE HIERRO EN LA DM

Tal y como se ha revisado previamente, existen evidencias directas e indirectas por las que los depósitos corporales de hierro se relacionan con el desarrollo de DM y de sus complicaciones. Una forma indirecta de cuantificar estos depósitos es la cifra de hematócrito y la concentración de hemoglobina total. Se ha observado una relación lineal independiente entre el hematócrito y la concentración de hemoglobina con el grado de resistencia a la insulina[96,97] y el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en población general formada por sujetos de mediana edad, tras 12 años de seguimiento[98]. Una concentración alta de hemoglobina también predijo intolerancia a la glucosa[99] y diabetes[100] en otros estudios. La concentración de ferritina también se halla en relación directa con la probabilidad de desarrollar DM[101].

Una conclusión práctica de lo expuesto anteriormente sería la posibilidad de actuar terapéuticamente mediante la disminución de los depósitos de hierro en aquellas enfermedades en las que éstos y los radicales libres puedan tener un papel patogénico relevante. Desde el punto de vista terapéutico, el estrés oxidativo y la glucación proteica son procesos estrechamente interrelacionados. En ratas en las que se indujo DM mediante la administración de estreptozotocina, la administración de ácido ascórbico y desferroxiamina normalizó los pa-

rámetros de estrés oxidativo (malondialdehído) y glucación (HbA_{1c} y albúmina glucada)[102]. Además, este mismo estrés oxidativo podría condicionar una alteración orgánica o funcional de la masa residual de células betapancreáticas. En un modelo de DM insulinodependiente (la rata BB) si se efectúan extracciones sanguíneas repetidas, la incidencia de DM se reduce al 22% a los 120 días de edad, en comparación con el 78% en ratas BB controles[103].

Es interesante reseñar que las donaciones frecuentes de sangre parecen constituir un factor protector para el desarrollo de DM[104].

En pacientes con DM tipo 2 se ha observado una mejoría en el control metabólico después de flebotomía. Bofill et al[105] estudiaron a 22 pacientes con tipo 2 DM en el preoperatorio de cirugía mayor en un programa de autodonación de sangre. La flebotomía, que condujo en promedio a la obtención de 2,7 unidades de sangre por paciente, determinó una disminución de la concentración sérica de glucosa, colesterol, triglicéridos y de apoproteína B, hecho que no se observó en pacientes no diabéticos. Existen antecedentes históricos en pacientes con hemocromatosis que sugieren que este hecho no es aislado[106-111]. Williams et al[111] describieron en 1969 que 40 pacientes tratados mediante flebotomía requerían menos insulina que 18 pacientes de la era preflebotomía. Dymock et al[107] estudiaron en 1972 la modificación en los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales después del tratamiento de la hemocromatosis mediante flebotomía en 55 pacientes; en 17 se observó una reducción significativa (36 unidades en promedio) en la dosis de insulina administrada; resulta destacable que en 4 pacientes se pudiera retirar la insulina; en un paciente que desarrolló ictericia y hepatomegalia, que revirtieron tras tratamiento, la reducción de dosis fue de 4.640 a 28 unidades al día. En 1982 Eschwege et al[109] hallaron que cuanto más frecuentemente se efectuaba la flebotomía en pacientes con hemocromatosis y diabetes, menores eran las concentraciones de hemoglobina glucada (HbA_{1c}). Este hecho no se debía meramente al cambio de vida media eritrocitaria, ya que sólo se observaba en los que presentaban una relativa preservación de la célula beta. El control metabólico de DM tipo 2 mejoró en el 35-45% de los pacientes después de la depleción de hierro en una serie posterior[112].

En 1989 Paul Cutler administró desferroxiamina a 9 pacientes con DM tipo 2 e hiperferritinemia en los que se habían descartado los haplotipos más frecuentes de la hemocromatosis. En siete de ellos se comprobó una mejora considerable en el control metabólico, cuantificado mediante la reducción en las cifras de glucemia basal, triglicericemia y la concentración de hemoglobina glucada, e incluso se pudo retirar el tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales[113]. Un estudio posterior, mediante el uso de una pauta similar de desferroxiamina subcutánea, únicamente evidenció una mejoría en la hemoglobina glucosilada en otros 9 pacientes. La concentración plasmática de péptido-C tras estímulo con glucosa o arginina no mejoró de forma significativa después del tratamiento ($p = 0,09$)[22]. Facchini halló una disminución significativa de la insulinemia al mes de haber practicado una extracción sanguínea de 500 ml a voluntarios sanos[114]. En un estudio finlandés efectuado en 14 varones fumadores sanos, la donación de 500 ml de sangre, 3 veces en 14 semanas, determinó una disminución de la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas aterógenas. La velocidad de oxidación máxima se redujo en un 20%, y la resistencia a la oxidación se incrementó en un 33%[115].

En un reciente estudio se ha podido comprobar cómo la flebotomía, que condujo a la extracción de 1.500 ml de sangre, determinó una mejora en la sensibilidad a la insulina y a una disminución en la secreción de péptido-C en pacientes con DM tipo 2 y concentraciones de ferritina elevadas[116]. Por último, un estudio muy reciente sugiere que la mayor sensibilidad a la insulina en sujetos vegetarianos se atribuye a la escasez de hierro en su dieta[117].

CONCLUSIÓN

En la última década se ha empezado a caracterizar mejor el impacto que los metales de transición en general, y el hierro en particular, determinan sobre la fisiología humana. El conocimiento de los mecanismos que regulan este impacto contribuirá de forma decisiva a una mayor eficiencia en el manejo de la DM y a la posible prevención de sus complicaciones. Proponemos la existencia de una entidad, a la que denominamos "resistencia a la insulina relacionada con el hierro", que abarcaría desde la tolerancia normal a la glucosa y SFH-RI, a la intolerancia hidrocarbonada y DM tipo 2 con hiperferritinemia concomitante o mutaciones para la hemocromatosis. Será importante definir qué entendemos por "depósitos de hierro normales" y establecer la posible eficacia de medidas terapéuticas precoces. El metabolismo del hierro es sumamente importante. Nuestras pérdidas de hierro tan sólo son una décima parte (por kg de peso) de las que presenta cualquier otro mamífero[118]. No debe perderse la perspectiva de que este metal es el cuarto elemento más abundante de la corteza terrestre, y el elemento de transición más abundante en los organismos vivos. Además, el hierro ha constituido un elemento primordial de la presión impuesta por la evolución a través de su relación con el oxígeno[119].

BIBLIOGRAFÍA

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in pacientes with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13:399-408.
2. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygo-

march A, Deugnier Y. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. Am J Clin Pathol 2001;116:263-70.
3. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M, et al. Prevalence of hereditary hemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. Lancet 2001;358:1405-9.
4. Theil EC. Regulation of ferritin and transferrin receptor mRNAs. J Biol Chem 1990;265:4771-4.
5. Aisen P. Iron transport and storage proteins. Ann Rev Biochem 1980;49:357-93.
6. Balla J, Nath KA, Balla G, Juckett MB, Jacob HS, Vercellotti GM. Endothelial cell heme oxygenase and ferritin induction in rat lung by hemoglobin *in vivo*. Am J Physiol 1995;268:L-321-L7.
7. Cairo G, Tacchini L, Pogliaghi G, Anzon E, Tomasi A, Bernelli-Zazzera A. Induction of ferritin synthesis by oxidative stress. J Biol Chem 1995;270:700-3.
8. Balla G, Jacob HS, Balla J, Rosenberg M, Nath K, Apple F, et al. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelim. J Biol Chem 1992;267:18148-53.
9. Reif DW. Ferritin as a source of iron for oxidative damage. Free Rad Biol Med 1992;12:417-27.
10. Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD. Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidatio. J Biol Chem 1985;260:3275-80.
11. Qi Y, Jamindanar TM, Dawson G. Hypoxia alters iron homeostasis and induces ferritin synthesis in oligodendrocytes. J Neurochem 1995; 64: 2458-64.
12. Van Lenten BJ, Prieve J, Navab M, Hama S, Lusis AJ, Fogelman AM. Lipid-induced changes in intracellular iron homeostasis *in vitro* and *in vivo.* J Clin Invest 1995;95:2104-10.
13. Aust SD. Ferritin as a source of iron and protection from iron-induced toxicities. Toxicol Lett 1995;82/83:941/4.
14. Juckett MB, Balla J, Balla G, Jessurun J, Jacob HS, Vercellotti GM. Ferritin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein *in vitro*. Am J Pathol 1995;147:782-9.
15. Smith CL, Mitchinson MJ, Aruoma OI, Halliwell B. Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl-radical generation by the contents of human atherostatic lesions. Biochem J 1992; 286:901-5.
16. Hunter GC, Dubick MA, Keen CL, Eskelson CD. Effects of hypertension of aortic antioxidant status in human abdominal aneurysmal and occlusive disease. Proc Soc Exp Biol Med 1991;196:273-9.
17. Baynes JW- Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 1991;40:405-12.
18. Sakurai T, Kimura S, Nakano M, Kimura H. Oxidative modification of glycate low density lipoprotein in the presence of iron. Biochem Biophys Res Comm 1991;177:433-9.
19. Fujimoto S, Kawakami N, Ohara A. Nonenzymatic glycation of transferrin: Decrease of Iron-binding capacity and increase of oxygen radical production. Biol Pharm Bull 1995;18:396-400.
20. Sibille JC, Kondo H, Aisen P. Uptake of ferritin and iron bound to ferritin by hepatocytes: modulation by apotransferrin, iron chelators and chloroquine. Biochem Biophys Acta 1989;1010:204-9.
21. Kaye TB, Guay AT, Simonson DC. Non-insulin dependent diabetes mellitus and elevated serum ferritin level. J Diabetes Complications 1993;7:246-9.
22. Redmon JB, Pyzdrowski KL, Robertson RP. No effect of deferoxamine therapy on glucose homeostasis and insulin secretion in individuals with NIDDM and elevated serum ferritin. Diabetes 1993;42:544-9.
23. Gallou G, Guilhem I, Poirier JY, Ruelland A, Legras B, Cloarec L. Increased serum ferritin in insulin-dependent diabetes mellitus: relation to glycemic control. Clin Chem 1994;40: 947-8.
24. Dinneen SF, O'Mahony MS, O'Brien T, Cronin CC, Murray DM, O'Sullivan DJ. Serum ferritin in newly diagnosed and poorly controlled diabetes mellitus. Ir J Med Sci 1992; 161:636-8.
25. Van Oost BA, Van den Beld B, Cloin LGLM, Marx JJM. Measurement of ferritin in serum: application in diagnostic use. Clin Biochem 1984;17:263-9.
26. Phelps G, Chapman I, Hall P, Braund W, Mackinnon M. Prevalence of genetic haemochromatosis among diabetic patients. Lancet 1989;2:223-4.
27. Conte D, Manachino D, Colli A, Guala A, Aimo G, Andreoletti M, et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. Ann Intern Med 1998;128:370-3.
28. Frayling T, Ellard S, Grove J, Walker M, Hattersley AT. C282Y mutation in *HFE* (haemochromatosis) genet and type 2 diabetes. Lancet 1998;351:1933-4.
29. Braun J, Donner H, Plock K, Rau H, Usadel KH. Badenhoop K. Hereditary haemochromatosis mutations (HFE) in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 1998;41:983-4.
30. Dubois-Laforgue D, Caillat-Zucman S, Djilali-Saiah I, Larger E, Mercadier A, Boitard C, et al. Mutations in *HFE*, the hemochromatosis candidate gene, in patients with NIDDM. Diabetes Care 1998;21:1371-2.
31. Fernández-Real JM, Vendrell J, Baiget M, Gimferrer E, Ricart W. C292Y and H63D mutations of the hemochromatosis candidate gene in type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22: 525-6.
32. Feder JN, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebron JA, Watson N, et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:1472-7.
33. Porto G, Alves H, Rodrigues P, Cabeda JM, Portal C, Ruivo A, et al. Major histocompatibility complex class I associations in iron overload: evidence for a new link between the HFE H63D mutation, HLA-A29, and non-classical forms of hemochromatosis. Immunogenetics 1998;47:404-10.
34. Sampietro M, Piperno A, Lupica L, Arosio C, Vergani A, Corbetta N, et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. Hepatology 1998;27:181-4.
35. Moczulski DK, Greszczak W, Gawlik B. Role for hemochromatosis C282Y and H63D mutations in *HFE* gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. Diabetes Care 2001;24:1187-91.
36. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexicam American men– the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Int J Obes Real Metab Dis 2001;25:639-45.
37. Tuomainen T-P, Nyysönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Diabetes Care 1997;20:426-8.
38. Fernández-Real JM, Ricart W, Arroyo E, Balança R, Casamitjana R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. Diabetes Care 1998;21:62-8.
39. Zidek W, Tenschert W, Karoff C, Vetter H. Treatment of resistant hypertension by phlebotomy. Klin Wohenschr 1985; 63:762-4.
40. Barenbrock M, Spieker C, Rahn KH, Zidek W. Therapeutic efficiency of phlebotomy in posttransplant hypertension associated with erythrocytosis. Clin Nephrol 1993;40:241-3.
41. Dávalos A, Fernández-Real JM, Ricart W, Soler S, Molins A, Planas E, et al. Iron related damage in ischemic acute stroke. Stroke 1994;25:1543-6.
42. Moriand R, Mortaji A, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. Lancet 1997;349:95-7.
43. Milman N, Serum ferritin in Danes: studies of iron status

from infancy to old. Int J Hematol 1996;63:103-35.
44. Bulaj ZB, Griffen LM, Jorde LB, Edwards CQ, Kushner JP. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. N Engl J Med 1996;335:1799-805.
45. Dandona P, Hussain MAM, Varghese Z, Politis D, Flynn DM, Hoffbrand AV. Insulin resistance and iron overload. Ann Clin Biochem 1983;20:77-9.
46. Niederau C, Berger M, Stremmel W, Starke A, Strohmeyer G, Ebert R, et al. Hyperinsulinemia in non-cirrhotic haemochromatosis: Impaired hepatic insulin degradation? Diabetologia 1984;26:441-4.
47. Shafer AI, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. N Engl J Med 1981;304:319-24.
48. Katz LD, Glickman MG, Rapoport S, Ferannini E, DeFronzo RA. Splanchnic and peripheral glucose disposal of oral glucose in man. Diabetes 1983;32:675-9.
49. Bertelsen M, Änggard EE, Carrier MJ. Oxidative stress impairs insulin internalization in endothelial cells *in vitro*. Diabetologia 2001;44:605-13.
50. Mauricio D, Pérez A, Riera A, Arroyo JA, de Leiva A, Gimferrer E. Serum parameters of iron metabolism in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. Diab Nutr Metab 1993;8: 315-6.
51. Yokomori N, Iwasa Y, Aida K, Inoue M, Tawata M, Onaya T. Transcriptional regulation of ferritin messenger ribonucleic acid levels by insulin in cultured rat glioma cells. Endocrinology 1991;128:1474-80.
52. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. N Engl J Med 1988;318:809-14.
53. Dmochowski K, Finegood DT, Francombe W, Tyler B, Zinman B. Factors determining glucose tolerance in patients with thalassemia major. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:478-83.
54. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, Bessone A, Condo C, Sacchetti L, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous β-thalassemia. Metabolism 1995;44:281-6.
55. Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester –a feature of maternal iron excess? Diabetic Med 2001; 18:218-23.
56. Lao TT, Tam KF. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. Diabetes Care 1997;20:1368-9.
57. Bacon B, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic statohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994;107:1103-9.
58. George D, Goldwrum S, MacDonald G, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. Gastroenterology 1998;114:311-8.
59. Bonkowsky H, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the *HFE* gene in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 1999;31:421-9.
60. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Gubianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. Diabetes 2001;50:1844-50.
61. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarch A, Deugnier Y. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. Am J Clin Pathol 2001;116:263-70.
62. Mendler M, Turlin B, Moirand R, Juanolle Am, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated iron overload. Gastroenterology 1999;117:1155-63.
63. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Vergese B, Guiguet M, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. J Hepatol 2001; 35:279-83.
64. Hernández C, Genesca J, Ignasi Esteban J, García L, Simó R. Relación entre los depósitos de hierro y diabetes mellitus en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C: estudio caso-control. Med Clin (Barc) 2000;115:21-2.
65. Johnstone MT; Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes. Circulation 1993; 88:2510-6.
66. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptecar E, Attali J. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced vasodilatation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. Diabetes 1993;43:1017-25.
67. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilatation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1992; 35:771-6.
68. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-medited skeletal muscle vasodilatation is nitric oxide dependent. J Clin Invest 1994;1172-9.
69. Schrrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. J Clin Invest 1994;94:2511-5.
70. Bohlen G, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilatation of normal rat arterioles. Am J Physiol 1993;265:H219-H25.
71. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. Am J Physiol 1992;H321-6.
72. Bucala R, Tracey DJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. J Clin Invest 1991;87:432-8.
73. Mäkimattila S, Mäntysaari M, Groop P-H, Summanen P, Virkamäki A, Schlenzka A, et al. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation 1997;95:618-25.
74. Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop P-H, Cockroft J, Utriainen T, Fagerudd J, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation 1996;94:1276-82.
75. Graier WF, Simecek S, Kukovetz WR, Kostner GM. High D-glucose-induced changes in endothelial Ca2+/EDRF signaling are due to generation of superoxide anions. Diabetes 1996; 45:1386-95.
76. Hunt JV, Smith CCT, Wolff SP. Autooxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. Diabets 1990;39:1420-4.
77. Jain SK. Hyperglycemia can cause membrane lipids peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. J Biol Chem 1989;264:21340-5.
78. Wolff SP, Dan RT. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of oxidative glycosylation in diabetes. Biochem J 1987;245-50.
79. Chen MSM, Hutchinson ML, Pecoraro RE, Lee WY, Labbe RF. Hyperglycemia-induced intracellular depletion of ascorbic acid in human mononuclear leukocytes. Diabetes 1983;32:1078-81.
80. Cunninham JJ, Ellis SL, McVeigh KL. Levine RE, Calles-Escandon J. Reduced mononuclear leukocyte ascorbic acid content in adults with insulin-dependent diabetes mellitus consumming adequate dietary vitamin C, Metab Clin Exp 1991 40:146-9.
81. Yue DKS, McLennon S, Fisher E, Hefferman S, Capogreco

C, Ross GR, et al. Ascorbic acid status and polyol pathway in diabetes. Diabetes 1989;38:257-61.
82. Diederich DJ, Skopec J, Diederich A, Dai F. Endothelial dysfunction in mesenteric resistance arteries of diabets rats: role of free radicals. Am J Physiol 1994;266:H1153-H61.
83. Ting HH, Timini FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1996;97:22-28.
84. Langenstroer P, Pieper GM. Regulation of spontaneous EDRF release in diabetic rat aorta by oxygen free radicals. Am J Physiol 1992;263:H257-H65.
85. Hattori YH, Kawasaki H, Kazuhiro A, Kanno M. Superoxide dismutase revovers altered endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. Am J Physiol 1991;261:H1086-H94.
86. Paolisso G, Gambardella A, Tagliamonte MR, Saccomanno F, Salvatore T, Gualdiero P, et al. Does free fatty acid infusion impair insulin action also through an increase in oxidative stress? J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4244-8.
87. Pieper GM, Siebeneich W, Diabetes-induced endothelial dysfunction is prevented by long-term treatment with the modified iron chelator, hydroxyethyl starch conjugated-deferoxamine. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30:734-8.
88. Nitenberg A, Paycha F, Ledoux S, Sachs R, Attali J-R, Valensi P. Coronary artery responses to phsysiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-arginine in non-insulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. Circulation 1998; 97:736-43.
89. Duffy SJ, Biegelsen ES, Holbrook M, Russell JD, Gokce N, Keaney JF Jr , et al. Iron chelation improves endothelial in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 103: 2799-804.
90. Cameron NE, Cotter MA. Effects of an extracellular metal chelator on neurovascular function in diabetics rats. Diabetologia 2001;44:621-8.
91. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:1620-4.
92. Fernández-Real JM, Peñarroja G, Castro A, Laínez B, García-Bragado F, Ricart W. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes mellitus. Improvement in vascular dysfunction after decreasing circulating iron [en prensa].
93. Graham JJ, Ryall RG, Wise PH. Glycosylated haemoglobin and relative polycythaemia in diabetes mellitus. Diabetologia 1980;18:205-7.
94. Angulo J, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C, Marín J, Rodríguez-Mañas L. Impairment of endothelium-dependent relaxation by increasing percentages of glycosylated human hemoglobin: possible mechanisms involved. Hypertension 1996;28:583-92.
95. Faivre-Fiorina B, Caron A, Fassot C, Fries I, Menu P, Labrude P, et al. Presence of hemoglobin inside aortic cells afeter cell-free hemoglobin administration in guinea-pigs. Am J Physiol 1999;276:H766-H70.
96. Barbieri M, Ragno E, Benvenutti E, Zito GA, Corsi A, Ferruci L, et al. New aspects of the insulin resistance syndrome: impact on haematological parameters. Diabetologia 2001;44: 232-7.
97. Catalano C, Muscelli E, Quiñones A, Baldi S, Ciociaro D, Seghieri G, et al. Reciprocal association between insulin sensitivity and the hematocrit in man. Diabetes 1996;45(Suppl 2):323A.
98. Wannamethee SG, Perry AG. Hematocrit and risk of NIDDM. Diabetes 1996;45:576-9.
99. Wilson PW, McGee DL, Kannel WB. Obesity, very low density lipoproteins and glucose intolerance over fourteen years: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1981;114:697-704.
100. Medaile JH, Perrier CM, Goldbourt U, Herman JB. Major factors in the development of diabetes mellitus in 10,000 men. Arch Intern Med 1975;135:811-7.
101. Salonen JT, Tuomainen T-P, Nyyssönen K, Lakka H-M, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin-dependent diabetes in men: case-control study. BMJ 1999;317:727-30.
102. Young IS, Tate S, Lighbody JH, McMaster D, Trimble ER. The effects of desferrioxamine and ascorbate on oxidative stress in the streptozotin diabetic rat. Free Radical Biol Med 1995;18:833-40.
103. Yale JF, Grose M, Seemayer TA, Marliss EB. Diabetes prevention in BB rats by frequent blood withdrawal started at a young age. Diabetes 1988;37:327-33.
104. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer MJ. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. Circulation 2001;103:52-7.
105. Bofill C, Joven J, Bages J, Vilella E, Sans T, Cavallé P, et al. Response to repeated phlebotomies in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1994;54:614-20.
106. Davis WD, Arrowsmith WR. The treatment of haemochromatosis by massive-venesection. Ann Intern Med 1953;39:723-34.
107. Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, Oakley WG, Williams R. Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of hemochromatosis. Am J Med 1972;52:203-10.
108. Edwards CQ, Cartwright GE, Skolnick MH, Amos DB. Homozygosity for hemochromatosis: Clinical manifestations. Ann Intern Med 1980;93:519-25.
109. Eschwege E, Saddi R, Wacjman H, Levy R, Thibult N, Duchateau A. haemoglobin AIc in patients on venesection therapy for haemochromatosis. Diabetes Metab 1982;8:137-40.
110. Powell LW, Kerr JFR. Reversal of "cirrhosis" in idiopatic haemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. Australas An Med 1970;1:54-7.
111. Williams R, Smith PM, Spicer EJF, Barry M, Sherlock S. Venessection therapy in idiopatic haemochromatosis. An analysis of 40 treated and 18 untreated patients. Q J Med 1969; 149:1-16.
112. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N Engl J Med 1985;313:1256-62.
113. Cutler P. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes. Diabetes 1989;38:1207-10.
114. Facchini FS. Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations. Diabetes Care 1998;21:2190.
115. Salonen JT, Korpela H, Nyysönen K, Porkkala E, Tuomainen T-P, Belcher JD, et al. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: a randomised cross-over trial in male smokers. J Intern Med 1995;237:161-8.
116. Fernández-Real JM, Peñarroja G, Castro A, García-Bragado F, Hernández I, Ricart W. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes mellitus. Effects on insulin sensitivity and β-cell function. Diabetes 2002;51:1000-4.
117. Hua NW, Stoohs RA, FAcchini FS. Low iron status and enhanced insulin sensitivity in lacto-ovo vegetarians. Br J Nutr 2001;86:515-9.
118. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. N Engl J Med 1982;306:1520-8.
119. Morris CJ, Earl JR, Trenam CW, Blake DR. Reactive oxygen species and iron –a dangerous partnership in inflammation. Int J Biochem Cell Biol 1995;27:109-22.