

El Hierro y la Diabetes

Asociación entre Niveles Elevados de Hierro y Diabetes Mellitus Tipo 2

El hierro es un elemento esencial para todas las formas de vida al participar en procesos de óxido-reducción, transporte y manejo de O₂, metabolismo de neurotransmisores y síntesis del DNA. La deficiencia de hierro continúa siendo la carencia nutricional más prevalente en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, en condiciones de exceso de Fe, este metal tiene la capacidad de generar radicales libres (RL) que dañan componentes biológicos esenciales tales como lípidos, proteínas y DNA. La excesiva producción de los RL rompe el equilibrio dinámico intracelular entre oxidante y antioxidantes y conduce a

un daño que puede ser fatal para la célula.

El Fe dietario puede provenir de las carnes rojas (Fe hemínico) o de vegetales o legumbres (Fe inorgánico). El Fe hemínico es una parte significativa de la dieta, ya que dos tercios del Fe dietario absorbido es derivado del Fe hemínico. Las poblaciones consumidoras de productos cárneos normalmente presentan depósitos de Fe repletos y el Fe hemínico representa la principal fuente de Fe de almacenaje, el cual se acumula casi linealmente hasta los 50 años de edad en el hombre.

Estudios realizados en población adulta (mayor de 60 años) chilena, con adecuadas ingestas de Fe, pero con un consumo bajo

de carnes rojas, mostraron depósitos dentro de los límites normales, sin sujetos con los depósitos depletados y con valores de ferritina sérica (proteína que almacena Fe) muy lejos del límite superior sugerente de sobrecarga (> 200 µg/L). Sin embargo, es necesario distinguir entre las alteraciones ampliamente conocidas que se asocian a una sobrecarga severa de hierro (como la hemocromatosis hereditaria (HH), enfermedad en que se acumula Fe en órganos y tejidos y como consecuencia el 65% de los pacientes desarrolla diabetes y posteriormente cáncer), de aquellas posiblemente asociadas con depósitos de Fe en el límite superior del rango estimado como normal.

Se ha demostrado que el Fe influencia el metabolismo de la glucosa, tanto en

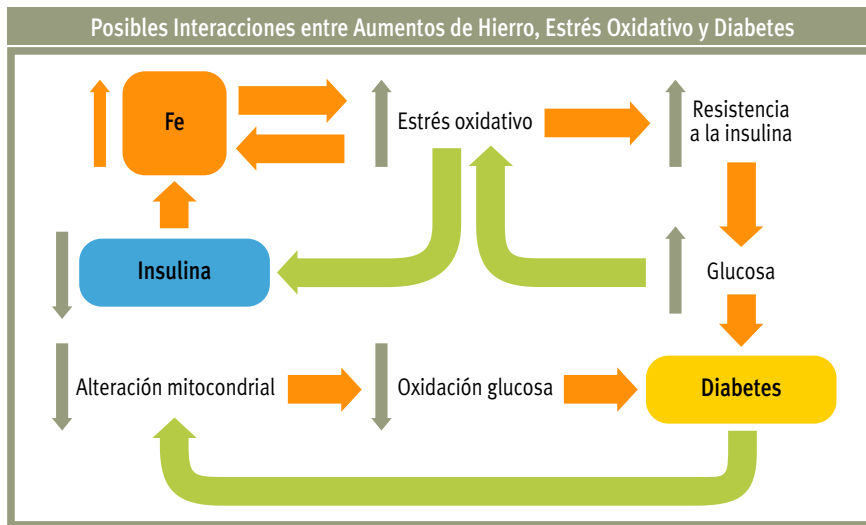


Figura 1

la sobrecarga severa del metal como también en sujetos sólo con reservas altas de Fe. En la población general, depósitos aumentados de Fe se han asociado con el desarrollo de intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y diabetes gestacional. Así por ejemplo, algunos pacientes DM2 recién diagnosticados presentan elevada concentración de ferritina, lo que se hace relevante si se toma en cuenta que en los países desarrollados existe una elevada prevalencia de depósitos de Fe elevados en sujetos sanos (28% de los hombres y 12% de las mujeres adultas en USA).

Otro antecedente que relaciona el metabolismo del Fe con la diabetes, es que la DM2 junto al daño hepático y cardíaco son las manifestaciones más comunes en la HH. Entonces en la hemocromatosis, la asociación causa/efecto está demostrada. Sin embargo, en poblaciones aparentemente sanas con depósitos de Fe repletos no está probado si estos mayores depósitos predicen el desarrollo de la diabetes. La ingesta de Fe hemínico sólo desde carnes rojas (y no de pescado, pollo o huevos) ha sido aso-

ciada positivamente con el desarrollo de DM2. Una elevada concentración de ferritina y una relación baja de ferritina:receptor para transferrina (proteína que capta hierro en la célula) se asocia con un aumento en la incidencia de DM2 en mujeres adultas aparentemente sanas, independientemente de los factores de riesgo de producción de diabetes conocidos. Así, la acumulación de Fe interfiere con la extracción de insulina hepática y afecta la síntesis y secreción de insulina en el páncreas, contribuyendo así, inicialmente a la resistencia de insulina y posteriormente a la disminución de la secreción de insulina.

Si bien los depósitos repletos de Fe se reflejan en valores altos de ferritina sérica, un aumento de la ferritina también ocurre en situaciones de inflamación aguda o crónica, por su condición de proteína de fase aguda. Recientemente, se ha descrito una asociación entre marcadores de inflamación y riesgo de desarrollar DM2 en mujeres. De manera que es imprescindible aclarar si la asociación entre ferritinas altas (indicador de estado de los depósitos de Fe) se debe a un aumento de ésta por un real

aumento de Fe en los depósitos o como reacción a la presencia de fenómenos inflamatorios.

Otro antecedente a considerar es que en sujetos que donan sangre, se ha demostrado una disminución del Fe y ferritina sérica y una disminución de la hiperinsulinemia postprandial y mejoran la sensibilidad a la insulina, eventos que constituirían un factor protector en el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Los niveles de hiperglicemia crónicos producen un aumento progresivo en la expresión de genes de respuesta a estrés (como por ejemplo hem oxigenasa 1, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa Cu/Zn, Catalasa y NF- κ B entre otros) que pueden ser revertidos al normalizar la glucosa sanguínea con flori-zina (inhibidor del transporte de glucosa en el túbulo renal). Esto sugiere que la expresión de los genes de estrés es parte de la adaptación de las células β a la hiperglicemia crónica.

La hiperglicemia, por su lado, produce un aumento de AGEs (productos de glicación avanzados), los cuales al glicosilar proteínas, como la transferrina (proteína que transporta Fe en el plasma), hace que la unión por el metal sea más débil y aumente su concentración a nivel plasmático con el consiguiente aumento del daño oxidativo.

A nivel hepático, el aumento de Fe disminuye la extracción de insulina y así la hiperinsulinemia favorece la producción de resistencia a la insulina. En el tejido adiposo el Fe aumenta la tasa de lipólisis, aumenta los ácidos grasos libres y colabora así con la resistencia a la insulina. En músculo, en forma indirecta, produce resistencia a la insulina y disminuye la captación de glucosa. La Figura 1 muestra las

posibles interacciones entre los niveles de hierro, estrés oxidativo y desarrollo de diabetes.

En nuestro laboratorio hemos demostrado que pacientes con DM2 presentan mayores niveles de Fe y ferritina sérica y menores niveles de receptor para transferrina, lo que se traduce en un mayor nivel de Fe corporal total comparado con sujetos controles. Cabe destacar que ningún de los sujetos estudiados, pacientes o controles, presentó valores de ferritina sobre 200 $\mu\text{g/L}$. Sin embargo, se observó que los pacientes diabéticos presentaron mayores depósitos de hierro y mayores niveles de Fe corporal. Por otro lado, al evaluar los niveles de hierro sérico y ferritina en hijos de diabéticos, hemos encontrado niveles de Fe significativamente elevados con

respecto a hijos de sujetos sin diabetes. Estos resultados sugieren que la alteración en el metabolismo de Fe podría ser una condición que antecede el desarrollo de diabetes.

Todas estas observaciones en su conjunto sugieren que el metabolismo del Fe está más íntimamente ligado a la etiopatogenia de patologías en el humano que lo que se había pensado previamente. El exceso de Fe en los tejidos contribuye a producir y amplificar el daño causado por radicales libres junto con modular varias etapas involucradas en la respuesta inflamatoria. En general, a raíz de que el Fe es un elemento prooxidante de primera línea, contribuye en las manifestaciones clínicas de numerosas enfermedades sistémicas, incluyendo diabetes y arteriosclerosis. La

participación del Fe en el estrés oxidativo, podría explicar al menos en parte su asociación con anomalías en la sensibilidad a la insulina.

En resumen, el Fe además de ser un elemento esencial para todas las formas de vida, tiene además, la capacidad para generar RL que dañan componentes biológicos esenciales. Así, la clarificación de los mecanismos que regulan la interacción entre el metabolismo del Fe y el desarrollo de la diabetes por ejemplo, contribuirán a mejorar el manejo de la enfermedad y ayudarían a anticipar sus posibles complicaciones. **IA**

*Dr. Miguel Arredondo Olguín
Profesor Asociado,
Jefe Laboratorio Micronutrientes,
INTA, Universidad de Chile*