

EL METABOLISMO DEL HIERRO Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

**Trabajo Fin de Grado
Curso: 6º de Medicina
Curso académico 2014-2015
Universidad de Zaragoza**

Autor: Marcos Clavero Adell

Director: José Antonio Casanovas Lenguas

Codirectora: Rosa Magallón Botaya



**Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza**



ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO	6
1.2 OBESIDAD COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA	8
1.3 PERFIL PROINFLAMATORIO Y PROTROMBÓTICO EN SÍNDROME METABÓLICO	10
1.4 FERRITINA Y SÍNDROME METABÓLICO	12
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS	15
3.1 “ARAGON WORKERS’HEALTH STUDY” (AWHS).....	15
3.2 MUESTRA.....	21
3.3 VARIABLES ANALIZADAS.....	22
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSIÓN.....	26
6. CONCLUSIONES	28
7. BIBLIOGRAFÍA.....	29

RESUMEN

Contexto: Se ha definido el Síndrome Metabólico como un estado proinflamatorio y protrombótico, que predispone a la aparición de eventos cardiovasculares. Al mismo tiempo, el nivel de ferritina en suero se considera una variable asociada a la inflamación en el organismo. También es conocido que la edad es uno de los más importantes marcadores de riesgo cardiovascular.

Objetivo: Se pretende demostrar una relación de dependencia entre los niveles de ferritina y los parámetros que definen dicho Síndrome, independientemente de la edad de los sujetos.

Diseño: Se realiza un estudio transversal analítico en el que se toma como muestra los varones entre 20 y 65 años de la base de datos del Aragon Workers' Health Study. Tras analizar las variables de interés, se han dividido los sujetos en tres grupos de edades. Se representan en tablas de contingencia los niveles de ferritina (a su vez subdivididos en tres grupos) en función de cada uno de los criterios que definen el Síndrome Metabólico y se ha aplicado el estadístico Chi-Cuadrado para comprobar la dependencia-independencia de ambos.

Resultados: Se ha encontrado una dependencia estadísticamente significativa entre los niveles de ferritina y cada uno de los parámetros de forma aislada, hallando tan sólo independencia entre la ferritina y la hipertensión arterial en mayores de 55 años.

Conclusión: Los niveles de ferritina están asociados a la presencia de Síndrome Metabólico, independientemente de la edad de los sujetos, sugiriendo que pueden ser utilizados como una variable indicadora de riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Context: Metabolic Syndrome has been defined as a proinflammatory and prothrombotic state that predispose people to cardiovascular diseases. Besides, ferritin levels are usually associated to inflammation at the body. Also, age is known as one of the most important cardiovascular risk indicator.

Design: Cross-sectional research has been realized. Male between 20 and 65 years old have been taken as sample from Aragon Workers' Health Study data base. Once interesting variables have been studied, the subjects were divided in three groups by ages. Ferritin levels are showed in contingency tables (subdivided in three groups too) in concordant with Metabolic Syndrome criteria. Square-Chi statistic has been applied to prove dependency-independency of both variables.

Results: Significant statistical dependency has been found between ferritin levels and every other isolated parameter of Metabolic Syndrome. There is only one independency between ferritin and arterial hypertension in older than 55.

Conclusion: Ferritin levels are associated to Metabolic Syndrome presence, independent to the age of the subjects, suggesting that this variable could be use as a cardiovascular risk indicator.

Key Words: Cardiovascular disease, metabolic syndrome, ferritin, iron stores, hiperglycemia, waist obesity, hipertensión.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en el mundo, la cardiopatía coronaria y el accidente cerebro-vascular las que más consecuencias fatales desencadenan. Sin embargo, existen diferencias importantes en cuanto a su incidencia y mortalidad entre los diferentes países o áreas geográficas (1-2).

El sustrato de la mayoría de estos eventos es la existencia de arterioesclerosis, una enfermedad arterial que afecta a la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre, que se caracteriza por la acumulación de material lipídico y elementos celulares. Hoy en día se considera una respuesta inflamatoria especializada a diferentes formas de la lesión de la pared. El carácter crónico del proceso inflamatorio conduce a la formación de placas que en fases avanzadas pueden ocluir las arterias (generalmente tras un proceso de ruptura o desestabilización) (3-4).

Para el desarrollo de dichas enfermedades cardiovasculares, existen determinados factores de riesgo, que se pueden clasificar como causales y predisponentes. Entre los causales o mayores se incluyen la dislipemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus. Los factores predisponentes están generalmente asociados al estilo de vida e incluyen la obesidad, la actividad física, la dieta y los factores psicosociales (4).

Debido a esta fuerte asociación encontrada entre estos desórdenes, que pueden afectar de forma subclínica, y la aparición de enfermedad cardiovascular, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió definir el denominado Síndrome Metabólico (SM). Con ello se pretende identificar de manera precoz a aquellos individuos en riesgo de padecer eventos cardiovasculares (6).

Tras varias modificaciones llevadas a cabo por diferentes revistas científicas, los últimos criterios establecidos como definitorios de Síndrome Metabólico son los recogidos en la clasificación ATP-III actualizada (Ilustración 1).

Ilustración 1. Criterios Síndrome Metabólico

Actualización de la definición ATP-III propuesta en 2005 por la American Heart Association y por el National Heart, Lung, and Blood Institute

La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico

Valores umbral categóricos:

- Incremento del perímetro de la cintura^a: 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres
- Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos^b
- Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL^b
- Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión
- Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia

ATP-III: Adult Treatment Panel III; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

^aAlgunos adultos estadounidenses de origen no asiático (p. ej., personas de razas blanca o negra, y de origen hispano) con un incremento marginal del perímetro de la cintura (p. ej., 94-102 cm en los varones y 80-88 cm en las mujeres) pueden presentar una resistencia frente a la insulina con un componente genético importante; en estas personas se pueden conseguir efectos beneficiosos importantes a través de las modificaciones en los hábitos del estilo de vida, de la misma manera que en los varones que presentan incrementos categóricos en el perímetro de la cintura. En las personas de origen asiático-americano parece apropiada la disminución del valor umbral del perímetro de la cintura (p. ej., 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres).

^bLos fibratos y el ácido nicotínico son los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con elevación de los triglicéridos y con disminución de las concentraciones de cHDL. En los pacientes que toman cualquiera de estos fármacos se presupone la elevación de los triglicéridos y la disminución del cHDL.

1.1 FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Dada su importancia clínica y su alta prevalencia (en torno al 30% en países desarrollados), el Síndrome Metabólico es un tema de creciente actualidad. La etiología exacta no está clara, pero respecto a su fisiopatología, se sabe que existe una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales que van a influir sobre el tejido adiposo y la inmunidad innata.

La obesidad juega un rol preponderante ya que el tejido adiposo, sobre todo el visceral o abdominal, es muy activo en la liberación de distintas sustancias: ácidos grasos, factor de necrosis tumoral α (TNF α), leptina, resistina, factor inhibidor de la activación de plasminógeno, Interleucina-6, etc. Estos factores pueden favorecer la aparición de un estado proinflamatorio, de resistencia a la insulina y/o de daño endotelial.

Generalmente, la resistencia a la insulina aumenta con el incremento del contenido de grasa corporal. Los ácidos grasos libres no esterificados que se generan, aumentan en plasma y se encuentran con un hígado y un músculo resistentes a la insulina. La mayor cantidad de ácidos grasos en hígado conduce a aumento de gluconeogénesis, incremento en la producción de triglicéridos (aumento de VLDL, LDL), disminución de HDL, mayor producción de sustancias con actividad protrombótica como el fibrinógeno y esteatosis hepática no alcohólica por depósito de triglicéridos.

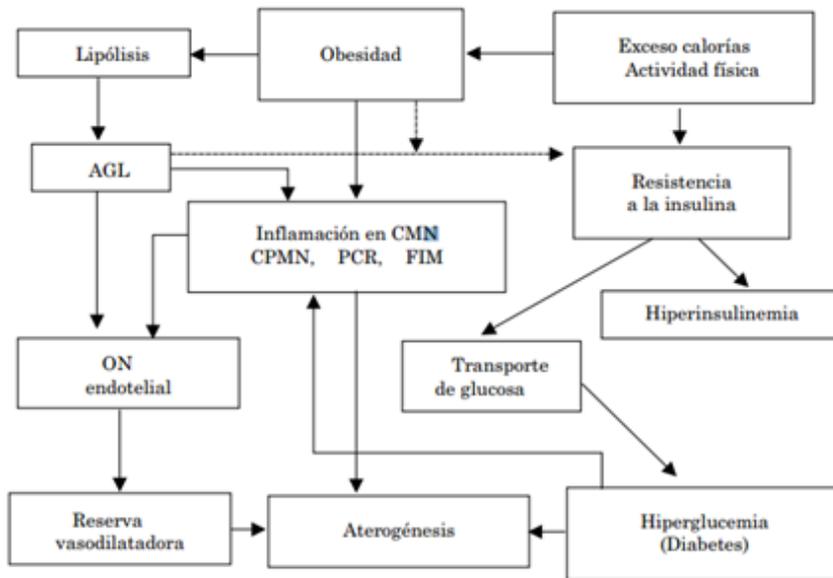
En el músculo, se acumula tejido graso y se estimula la utilización de ácidos grasos como fuente de energía en lugar de glucosa (favorecido por la resistencia a la insulina). Esta glucosa no utilizada a nivel muscular, sumada a la mayor producción de glucosa hepática, genera hiperglucemia. En respuesta a esto, el páncreas incrementa la secreción de insulina (hiperinsulinismo) que compensa la situación manteniendo una glucemia basal normal. Esto es lo que se conoce como resistencia a la insulina.

La activación de la inmunidad innata conduce a la liberación de citoquinas por células del sistema inmune (macrófagos, monocitos). Estas contribuyen a la acción protrombotica y proinflamatoria. Produce también cambios en las lipoproteínas plasmáticas, enzimas, proteínas transportadoras y receptores tanto en animales como en humanos, especialmente en estos últimos puede producir incremento de la síntesis hepática de VLDL, disminuir su aclaramiento, reducir los niveles de colesterol HDL y modificar su composición.

Desde el punto de vista genético, una variedad de genes han sido asociados al desarrollo de síndrome metabólico: genes reguladores de lipólisis, termogénesis, metabolismo de la glucosa y del músculo. No se debe dejar de señalar la influencia de factores genéticos y ambientales sobre el peso al nacer; la subnutrición fetal puede ser negativa para el desarrollo de la función de las células β pancreáticas y de los tejidos sensibles a la Insulina cuya causa pudiera estar relacionada con la activación de genes vinculados con la resistencia a la insulina.

Otros importantes modificadores ambientales influyen sobre la expresión del síndrome metabólico: la inactividad física promueve el desarrollo de obesidad y modifica la sensibilidad a la insulina en el músculo. Las dietas con alto contenido graso son desfavorables para el síndrome metabólico y contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial y obesidad. (Ilustración 2).

Por último, fármacos como corticoides, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos podrían tener como efecto adverso síndrome metabólico porque conducen a dos de sus características: obesidad e intolerancia a la glucosa. Otros como inhibidores de las proteasas, usados en pacientes VIH, usualmente generan un SM secundario a la lipodistrofia e insulinoresistencia (8).



*Fisiopatología de la resistencia a la insulina e inflamación en obesidad y su relación con la aterogénesis y diabetes mellitus tipo 2. Los cambios en los niveles de actividad física y en los patrones de alimentación favorecen el acúmulo de grasa abdominal, asociándose con el desarrollo de resistencia periférica a la acción de la insulina. En este contexto la disminución de óxido nítrico (ON) endotelial, el incremento de sustancias proinflamatorias y un severo compromiso en el metabolismo de la glucosa, todos favorecen la aterogénesis.
AGL = ácidos grasos libres, CMN = células mononucleares, CPMN = células polimorfonucleares, PCR = proteína C reactiva, FIM = factor inhibitorio de la migración. Modificado de Dandona et al.⁶⁴*

Ilustración 2. Fisiopatología de la resistencia a la insulina

1.2 OBESIDAD COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA

En los últimos años se ha asistido a un incremento exponencial en el conocimiento que se posee de la función del tejido adiposo, de su papel en la regulación de la fisiología corporal y de su impacto sobre vías insospechadas. Aunque consume relativamente poco oxígeno en comparación con otros órganos, participa de forma extraordinariamente efectiva en la regulación del balance energético.

Los adipocitos sintetizan y liberan una gran cantidad de péptidos y sustancias no-peptídicas en respuesta a estímulos de diferente índole. Además, los adipocitos desempeñan funciones de inmunidad innata. El descubrimiento de que el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) se expresara en la fracción vascular-estromal del tejido adiposo de diferentes modelos de obesidad animal, probablemente marcará el inicio del estudio del tejido adiposo como un factor importante que interviene en la regulación de diferentes vías inflamatorias.

Muchos de los genes que codifican factores de transcripción, citoquinas, moléculas inflamatorias, transportadores de ácidos grasos se expresan tanto en macrófagos como en adipocitos y poseen un papel importante en la biología de estas células. Además, los preadipocitos se pueden convertir en células similares a los macrófagos, y desempeñar una actividad fagocitaria, si se utiliza el estímulo adecuado (9).

El tejido adiposo constituye el único tejido corporal capaz de sufrir un importante cambio de su tamaño una vez que se llega a la edad adulta. La masa grasa puede oscilar entre un 2- 3% del peso corporal en atletas muy bien entrenados a un 60-70% en sujetos con obesidad supermórbida. En sujetos delgados, el órgano adiposo recibe 0.2-0.6 L de sangre por minuto, que corresponde al 3-7% del volumen circulante. En individuos con obesidad mórbida puede alcanzar el 15-30%. La plasticidad de estos cambios indica su capacidad de respuesta al medio ambiente, no sólo una respuesta pasiva de almacenamiento de energía, sino también probablemente una respuesta activa de defensa a la agresión. Su posición relativa a otros tejidos/órganos también determina otras funciones de protección física (9)

El adipocito y por tanto el tejido adiposo, es el determinante de la obesidad por ser el almacén de la grasa y por su condición de órgano secretor de citoquinas y hormonas. Está considerado actualmente como hormonalmente activo para que tomen parte en el control del metabolismo y secreta un gran número de péptidos fisiológicamente activos que tienen propiedades comunes con citoquinas, y por lo tanto referidos como adipocitoquinas. La leptina, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), interleuquina-6 (IL-6) y la adiponectina son algunos de estos adipocitoquinas (10). El patrón de producción de estas adipoquinas cambia con la obesidad, disminuyendo las que ejercen efectos protectores, como la adiponectina, y aumentando aquéllas con acciones proinflamatorias (11). Su cercanía, en el abdomen, a la circulación portal facilita la diseminación de estos compuestos al resto del organismo.

Concentraciones elevadas de varias citoquinas proinflamatorias, como las IL-6, PAI-1 y TNF- α , así como de Proteína C reactiva (PCR) se han asociado con indicadores de aumento de masa grasa: peso, IMC y con factores de riesgo cardiovascular (12-13). Este incremento no sólo se observa en individuos adultos sino también en niños obesos, que presentan concentraciones de PCR más elevados que los niños con peso normal (14). Esta asociación entre obesidad e inflamación se confirma con el hecho de que la pérdida de peso mediante dieta va asociada a una reducción de los niveles circulantes de IL-6, PCR, PAI-1, TNF- α entre otros, independientemente de la edad, el sexo y el índice de masa corporal (15-16). Además, también se ha encontrado una sobreexpresión de los genes específicos de la inflamación tanto en tejido adiposo como en macrófagos, así como que los genes expresados normalmente en los macrófagos se correlacionan positivamente con el tamaño de los adipocitos y con el IMC (17).

Por lo tanto, se puede afirmar que en la obesidad existe una afección inflamatoria de bajo grado a nivel de tejido adiposo incluso a edades tempranas. Así mismo, se ha comprobado una correlación positiva del aumento de tejido adiposo, con el aumento de la concentración de marcadores inflamatorios vasculares (18). Esto sugiere un comienzo temprano de los mecanismos patogénicos que pueden favorecer las complicaciones de la obesidad, pues la inflamación vascular es un proceso central que inestabiliza las placas ateroscleróticas.

1.3 PERFIL PROINFLAMATORIO Y PROTROMBÓTICO EN SÍNDROME METABÓLICO

La conferencia de Síndrome Metabólico de la American Heart Association ha señalado dos nuevos componentes adicionales del SM; un estado proinflamatorio y un estado protrombótico. La inflamación participa en todos los estadios de la aterotrombosis, la principal complicación de los pacientes con SM.

Este nuevo componente inflamatorio todavía no está totalmente caracterizado, aunque cada vez existen más datos que sugieren un estado proinflamatorio crónico y subclínico como parte del SM. Las primeras evidencias señalaban la relación de varios componentes de SM con marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno...), y se vió cómo las concentraciones de proteína C reactiva se incrementaban conforme lo hacía la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, o la hipertensión (19). Se ha comprobado que existe una desregulación de las adipoquinas en los pacientes con SM, aumentando las adipoquinas implicadas en la inflamación (TNF- α , IL-6...) y disminuyendo las que poseen efectos antiinflamatorios (adiponectina...) (20). Todo esto corrobora que SM está asociado con la respuesta inflamatoria crónica, que se caracteriza por la producción anormal de citoquinas y las activaciones de las vías de señalización inflamatorias (21).

Asímismo hay una gran cantidad de datos epidemiológicos que indican que los sujetos con SM están en un estado proinflamatorio (22-24). Los pacientes con SM sufren modificaciones en el sistema de coagulación, en el sistema fibrinolítico y en las plaquetas, produciendo alteraciones en la hemostasia y favoreciendo un estado protrombótico. Concretamente, presentan niveles elevados de fibrinógeno, factor VII y factor de Von Willebrand, lo que aumenta el riesgo cardiovascular (25). Las alteraciones en la fibrinólisis se deben fundamentalmente a un incremento en las concentraciones séricas de Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1 , que puede producir trombosis arterial, incrementando, por tanto, el riesgo cardiovascular.

Por lo tanto, el tejido adiposo juega un papel relevante en el estado proinflamatorio y protrombótico, debido a su capacidad para inducir la activación plaquetar y la cascada de coagulación, lo que aumenta la formación de trombos y los depósitos de fibrina (28). Concretamente, el tejido adiposo: afecta la cascada de coagulación por síntesis y secreción del factor tisular y PAI-1; secreta leptina y adiponectina, las cuales afectan a la activación plaquetar; y produce un incremento de citoquinas inflamatorias en la circulación portal, que afecta a la producción de factores de coagulación y PAI-1. De esta forma, aunque en los criterios de diagnóstico del SM de la ATP III no se considera el perfil inflamatorio, la evidencia sugiere que los sujetos con SM se encuentran en un estado inflamatorio y protrombótico crónico.

1.4 FERRITINA Y SÍNDROME METABÓLICO

La ferritina es una macromolécula que incorpora el hierro ferroso para acumularlo en forma de óxido férrico, teniendo una doble función, de almacenamiento y de desintoxicación del hierro (el hierro férrico es tóxico a nivel celular). Existen dos tipos de subunidades de ferritina, las subunidades L (light o liver, que predominan en el hígado) y las subunidades H (heavy o heart, que predominan en el corazón). La subunidad H posee fundamentalmente la actividad ferroxidasa necesaria para la captación del hierro y la subunidad L cataliza la formación del hierro férrico a ferroso.

La ferritina se encuentra mayoritariamente en el interior de los monocitos-macrófagos del sistema retículoendotelial del hígado, bazo y de la médula ósea, también en otras células: hepatocitos, glóbulos rojos, leucocitos, células del corazón, pulmones, riñón, testículos y placenta, y finalmente un pequeño porcentaje de ferritina, en gran parte glicosilada y que contiene poco hierro, circula libre en el suero cuyo, siendo su papel no claramente conocido, pero de una gran importancia clínica al relacionarse su nivel con las reservas de hierro del organismo: 1 g/L de ferritina sérica corresponde a aproximadamente 10 mg de hierro de las reservas.

La tasa sérica fisiológica de ferritina es variable según la edad y el sexo del individuo. Varía de 20 a 120 ng / ml (después de la menopausia en la mujer) y de 20 (hacia los 12 años) a 300 ng / ml (en el adulto) en el hombre. La medida de la ferritina se realiza en suero mediante inmunoanálisis o métodos inmunturbidimétricos o inmunonefelométricos y la muestra no debe estar hemolizada (los glóbulos rojos contienen ferritina).

Se tiende a identificar el aumento de ferritina con la sobrecarga de hierro en el organismo, aunque no son sinónimos. Mientras que la hipoferritinemia es un marcador fiable de la carencia de hierro, la hiperferritinemia puede expresar sobrecarga de hierro, sin embargo también se presenta en otras situaciones clínicas que deben descartarse en primer término, siendo el índice de saturación de transferrina (IST) el marcador predictivo (sensible y específico) más importante de sobrecarga de hierro, aunque tampoco valores normales del IST permiten excluir la sobrecarga. El umbral de sospecha varía según autores, pero en general se acepta un IST superior al 45% en los varones, y al 40% en las mujeres.

La hiperferritinemia puede ser debida a un trastorno del metabolismo del hierro (con sobrecarga e índice de saturación de la transferrina (IST) elevado) de causa genética (hemocromatosis hereditaria) o adquirida (secundaria a transfusiones o a tratamiento con hierro). También puede ser reactiva, por tratarse la ferritina de un reactante de fase aguda, secundaria a otras entidades clínicas como el alcoholismo, hepatitis virales crónicas, esteatosis hepática no alcohólica, neoplasias, enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, infecciones como el VIH, y en estos casos cursa con IST normal o bajo.

Respecto al incremento de la ferritina como marcador de inflamación, se han desarrollado diferentes estudios tratando de encontrar una relación entre los niveles de ferritina y el riesgo de padecer eventos cardiovasculares, medidos bien como el aumento de los factores de riesgo ya conocidos, o como el aumento de otros marcadores de inflamación.

“Beard et al” tomó una muestra de niños de un hospital de Detroit (Michigan), tratando de establecer una relación entre los niveles de ferritina y otros marcadores del estado del hierro en el organismo, y proteínas de fase aguda como la PCR. Los autores mostraron que la prevalencia de estados proinflamatorios tenía una influencia baja sobre los niveles de ferritina (29).

“González AS, Guerrero DB, Soto MB, et al” estudiaron una serie de pacientes diagnosticados de Síndrome Metabólico, en los que demostraron que existía relación entre los criterios que definen el síndrome (según ATP III) y los niveles de ferritina, así como los de PCR (30).

“Jehn M, Clark JM, Guallar E” realizaron en 2004 un estudio transversal de más de 6000 pacientes, en el que consiguieron establecer relación significativa entre los niveles elevados de hierro en plasma (medidos como ferritina) y la prevalencia de Síndrome Metabólico y resistencia a la insulina (31).

Destacar un artículo publicado en mayo de 2015 por un equipo de investigación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud de Zaragoza, en colaboración con otros organismos nacionales e internacionales. En él se toma una cohorte de más de 3300 pacientes, y los resultados muestran que la ferritina sérica está significativamente asociada con el Síndrome Metabólico y sus criterios (especialmente obesidad central e hipertrigliceridemia), sugiriendo que la ferritina podría ser un marcador precoz de daño metabólico en el desarrollo de dicho síndrome (32).

Existen un gran número de investigaciones llevadas a cabo en este campo; unas sugiriendo no encontrar asociación entre los niveles de ferritina y la aparición de Síndrome Metabólico y otras (que parecen predominar en los últimos tiempos) apreciando que sí. (33-37). Sin embargo, la mayoría de ellos concluyen con que serán necesarias investigaciones futuras para aclarar dicha cuestión.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Tras analizar la bibliografía más reciente sobre el Síndrome Metabólico y los niveles de hierro en plasma, aparecen algunas preguntas que para las que es interesante dar respuesta.

Además de los factores de riesgo cardiovascular que vienen definidos en el Síndrome Metabólico, se sabe que existen otros que pueden suponer la mayor aparición de eventos adversos: tabaquismo, sedentarismo, estrés, drogas, raza, sexo, edad, etc (4). De entre todos ellos se considera la edad como uno de los marcadores de riesgo (no modificable) más importante. Por ello, se plantea como objetivo de este estudio analizar si la relación que parece existir entre la ferritina y el Síndrome Metabólico aparece en diferentes grupos de edad, o si tan sólo en algunos determinados.

Se parte de una hipótesis nula (H_0) que fija que la relación entre la ferritina y el Síndrome metabólico no aparece en diferentes grupos de edad, y una hipótesis alternativa (H_1) que determina que dicha asociación sí aparece en varios grupos de edad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo el estudio se analiza la base de datos perteneciente a una investigación ya llevada a cabo: "Aragon workers' health study-design and cohort description"(1).

3.1 "ARAGON WORKERS' HEALTH STUDY" (AWHS)

El AWHS fue diseñado para evaluar las trayectorias de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes, y su asociación con la prevalencia y progresión de la arterosclerosis subclínica en una población de hombres y mujeres de mediana edad en España.

El estudio incluye la evaluación anual de factores de riesgo cardiovascular y criterios clínicos, junto con unos análisis de sangre y de orina para biobancos y pruebas de imagen de arterosclerosis subclínica en una cohorte de más de 5.000 trabajadores de una gran planta de montaje de coches en Figueruelas (Zaragoza, España). El estudio comenzó en febrero de 2009 y finalizó la inscripción en diciembre de 2010. Se prevé un seguimiento activo de los participantes de la cohorte hasta el año 2020.

Sus objetivos son establecer la infraestructura de investigación necesaria para un estudio de cohorte transversal, incluyendo la creación de un biobanco de muestras biológicas para llevar a cabo ensayos futuros en almacenamiento de suero, plasma, sangre, orina y ADN; identificar nuevos factores determinantes genéticos, conductuales y ambientales de la progresión de adiposidad y el desarrollo de anormalidades metabólicas y factores de riesgo cardiovascular; caracterizar la prevalencia y progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica mediante técnicas de imagen no invasivas y sus determinantes genéticos, conductuales y ambientales; colaborar con investigadores externos para promover el uso de la base de datos de estudio y materias primas almacenadas para estudios complementarios; y difundir los resultados del estudio a la comunidad científica, a las autoridades de salud pública y al público en general.

El AWHS está financiado a través de un Convenio de colaboración entre el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (i+CS) del gobierno regional de Aragón, el Centro Nacional de investigaciones cardiovasculares (CNIC) del Instituto de Salud Carlos III y la General Motors España. El estudio fue aprobado por los Consejos Rectores y científicos del i+CS y CNIC, por la gestión y representantes de los trabajadores de General Motors España y por el Comité de ética de investigación clínica de Aragón (CEICA).

Diseño del estudio y la población

Cada año, los trabajadores de la fábrica se someten a un examen clínico estandarizado y consienten participar en AWHS, permitiendo el uso de sus datos de examen de salud anual, completando cuestionarios adicionales sobre cardiovascular y factores de riesgo, aportando sangre y muestras de orina para el Biobanco del estudio y participando en los exámenes trienales para evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica.

ACTIVITY	2009 / 10	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Enrollment and informed consent	X	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Clinical exam	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory analyses	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biobanking	X	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3
DNA extraction	X									
Ancillary questionnaires		1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3
Carotid, aortic, iliac and femoral ultrasound and ABI index		1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3
Calcium coronary scoring		1/3	1/3	1/3				1/3	1/3	1/3
Follow-up for clinical events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Ilustración 3. El programa de recogida de datos en AWHS

Según el protocolo del estudio, se ofrecerá a los trabajadores que no asistieron al examen anual durante el primer año o que empiece a trabajar en la fábrica después de iniciado el estudio de la posibilidad de entrar en el estudio en futuros exámenes. Los trabajadores están excluidos de la cohorte si tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente evidentes, o una importante clínica condición limitante supervivencia < 3 años al inicio del estudio. El estudio fue aprobado por la Central Institucional Review Board de Aragón (CEICA). Todos los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado.

Métodos de extracción de datos

La recogida de datos se organiza en torno al examen médico anual que los servicios médicos de General Motors España hacen a todos los trabajadores. El examen clínico sigue protocolos estandarizados usando instrumentos y procedimientos validados. La obtención de datos en el examen médico se lleva a cabo por los médicos y enfermeras de los servicios médicos de General Motors España, sometidos a programas de capacitación y estandarización organizados por los investigadores del estudio. El cumplimiento de los procedimientos de estudio se controla rutinariamente y se corrigen las desviaciones. El estudio se ajusta a la norma de calidad ISO9001-2008

En cada examen anual, a los participantes del estudio se les realiza una historia clínica donde se incluyen: eventos clínicos y hospitalizaciones durante el último año y la toma de medicación actual. Además se obtienen otras variables que informan sobre el sexo, la edad y el tabaquismo a través de una entrevista.

Se les somete a un examen físico y se les realizan: mediciones antropométricas, es decir, altura, peso, circunferencia de la cintura (que se mide con el participante quieto en un plano entre el punto medio del hueso ilíaco y el borde costal), y el índice de masa corporal (que se calcula dividiendo el peso en kilos y la altura en metros al cuadrado), mediciones de la tensión y de la frecuencia cardíaca.

La tensión arterial se mide tres veces consecutivas con un tensiómetro oscilométrico automático OMRON M10 IT (OMRON Healthcare Ltd, Japón) con el participante sentado después de un descanso de 5 minutos. Se elige como valor el promedio de las mediciones.

El índice tobillo-brazo se calcula a partir de las mediciones de presión sanguínea en las arterias braquiales en ambos brazos y la parte posterior tibial y arterias pedias en ambas piernas. Se considera anormal un índice tobillo-brazo menor a 0.9 en al menos una pierna.

Cada participante proporciona una muestra de sangre en ayunas obtenida por venopunción y una de orina después de una noche (>8 h) para el análisis de laboratorio, el mismo día de la extracción, para el almacenaje en los biobancos de las muestras biológicas en condiciones basales. Cada año se selecciona aleatoriamente a un tercio de los participantes del estudio entre 40-55 años para pruebas de imagen de arterioesclerosis subclínica.

Arterioesclerosis subclínica: Técnicas de imagen

La obtención de imágenes de aterosclerosis subclínica se realiza en la clínica de AWHS ubicada en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España. El score de calcio coronario se obtiene mediante ECG sin contraste. Se evalúa la progresión/regresión de calcio score como variable continua.

El grosor de la capa íntima-media y la presencia de placas en ambas arterias carótidas se determina mediante un sistema de ultrasonido IU22 Philips. Se adquieren imágenes de ultrasonido de alta frecuencia bidimensional (2D) y tridimensional (3D) siguiendo el protocolo del estudio Bioimage. La placa carotídea se define como una estructura focal que sobresale en el lumen de la arteria carótida por lo menos 0,5 mm o un aumento del grosor de la capa mayor al 50% respecto a la que le rodea. El grosor de la íntima-media se considera anormal si supera el percentil 75 para su edad y sexo de la población referencia.

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) se identifica mediante ecografía abdominal con un transductor lineal. Se definen como dilataciones localizadas de la aorta abdominal zonas con un aumento del diámetro aórtico mayor del 50% o con un diámetro mayor a 30 mm en vista transversal. También se obtienen imágenes por ultrasonido 2D y 3D de las arterias ilíacas y femorales derechas e izquierdas mediante el uso de transductores lineales (Philips). Es decir grosor íntima-media femoral común se calcula como la media de las distancias entre las capas íntima y media por ultrasonido en un segmento de 2 cm proximal a la bifurcación. Se definen las placas en las arterias carótidas. En todos los casos las placas se registran en los planos tanto longitudinales y transversales en asimetría circunferencial de consideración.

Análisis de laboratorio

A partir de las muestras anuales de sangre y orina se llevan a cabo una serie de test. Se guardan, 15 ml de sangre EDTA y 5 ml de sangre sin anticoagulante para la preparación de suero. Las muestras se fraccionan en sangre entera, suero y plasma y son almacenadas en criotubos de 1ml a -80°C .

Las muestras de orina de Spot (ocasional) también son recogidas y almacenadas en viales de 5 ml a -80°C .

El ADN genómico es extraído de células sanguíneas periféricas por uso de reactivos comerciales (Kit de DNA FlexiGene, QIAGEN, USA) y se almacena en frascos de 0,3 ml a -80°C . La pureza y la concentración del ADN se determinan por la absorbancia a 260 nm (A260) y 280 nm (A280) utilizando Nanovue (GE Healthcare, Múnich).

Para medir los niveles de TSH se procesan las muestras de suero mediante un ensayo inmunoenzimático (Beckman Coulter, CA, USA).

La glucosa en ayunas, los triglicéridos, el colesterol total y el HDL-C se miden mediante espectrofotometría y enzimáticamente en suero con el analizador químico ILAB 650 (laboratorio de instrumentación Bedford, MA, USA).

Las apolipoproteínas AI y B se miden por nefelometría cinética y el analizador de imagen 800 (Beckman Coulter, CA, USA).

La concentración de insulina en ayunas se mide mediante un sistema de ensayo inmunoenzimático (Beckman Coulter, CA, USA), usando un kit ultrasensible basado en el inmunoensayo de 'doble sandwich'.

Para estimar el LDL se utilizó la fórmula de Friedewald y HOMA-IR (evaluación del modelo homeostático - resistencia a la insulina) y se calculó como glucosa en mg/dL multiplicada por la insulina en mU/L dividido por 405.

La HbA1c en sangre es medido por cromatografía de intercambio catiónico de fase inversa y se mide la cantidad, mediante la cuantificación de colorimetría de doble longitud de onda (analizador ADAMS A1c HA-810, Arkray fábrica).

AWHS participa en dos programas de control de calidad externa: el programa nacional de control de calidad de la sociedad española de química clínica (SEQC) para glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL-colesterol, apolipoproteína A1 y B e insulina y un programa de control de calidad internacional por BIORAD para glucosa, colesterol total y colesterol HDL.

Determinación de los factores de riesgo

Las definiciones de factores de riesgo cardiovascular se basaron en las guías europeas. Se definen como:

- La obesidad central es la circunferencia de cintura ≥ 102 cm para hombres y ≥ 88 cm para las mujeres.
- La hipertrigliceridemia es un nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L), o estar en tratamiento farmacológico para los triglicéridos.
- La hipercolesterolemia fue definida como un nivel de colesterol total ≥ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) o el uso actual de la medicación hipolipemiente.
- HDL se considera criterio cuando es < 40 mg/dL (< 1.03 mmol/L).
- La hipertensión se define como, presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg (130/80 en participantes con diabetes) o estar en tratamiento antihipertensivo en un paciente con antecedentes de hipertensión.
- La hiperglucemia son niveles de glucosa ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L)
- La diabetes se define como: un diagnóstico de ésta en la historia clínica, el uso actual de medicamentos antidiabéticos, una glucosa en suero en ayunas ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L), o una HbA1c $\geq 6.5\%$.

Seguimiento de la cohorte

El seguimiento de la cohorte de participantes en el estudio se basa principalmente en los exámenes médicos anuales en la fábrica. Además de estos exámenes, el servicio médico de General Motors España rutinariamente recaba información sobre cualquier evento clínico o relacionado con la salud que ocurra a los trabajadores durante el período de estudio. Además, un centro de absentismo en General Motors España registra las bajas médicas de los trabajadores. Por último, cuando los trabajadores que han estado de baja más de 30 días, tienen que someterse a un examen clínico obligatorio en los servicios médicos de la fábrica a recopilar información sobre las posibles causas y secuelas del proceso responsable. Todo diagnóstico recopilado a través de los servicios médicos o del centro ausentismo son revisados y codificados según criterios estandarizados. Para los trabajadores que dejen el empleo durante el período de estudio, se registra el motivo de la interrupción (por ejemplo jubilación).

Análisis de los datos y métodos estadísticos

Los datos del AWHS se integran en una base que también proporciona soporte para el Biobanco y el estudio de procesos de investigación y difusión. La gestión de base de datos y los procesos relacionados, incluyendo seguridad, referencias, documentación, controles y correcciones, están documentados en detalle. Los análisis descriptivos de la base de datos presentados en este documento se basan en los medios y las desviaciones estándar para las variables continuas. Se realizaron análisis estadísticos utilizando la versión 1.1 de Stata.

3.2 MUESTRA

En la investigación, se ha tomado de dicha base de datos (AWHS), una muestra 5.342 sujetos. Para componerla se han seleccionado todos los varones de los cuales se disponía de la información necesaria.

La exclusión de las mujeres viene determinada por sus períodos menstruales, ya que se podrían encontrar unos valores de ferritina difíciles de interpretar. Al revisar la bibliografía, aparecen diferentes estudios que también habían excluido a la población femenina de sus muestras por este motivo (32).

3.3 VARIABLES ANALIZADAS

Para intentar establecer una relación entre los criterios del Síndrome Metabólico, y los niveles de ferritina, se ha realizado un análisis transversal de las siguientes variables: edad (años) glucemia basal (mg/dL), niveles de HDL (mg/dL), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg), perímetro abdominal (cm) y trigliceridemia (mg/dL). Además, se ha tenido en cuenta si los pacientes analizados recibían tratamiento para la diabetes, hipertensión arterial y dislipemia. De esta manera se ha tratado de cumplir los criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico recogidos en la clasificación ATP III (ilustración 1).

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para llevar a cabo el análisis estadístico se ha dividido inicialmente a los pacientes en tres grupos de edad. Un primer grupo que incluía a los menores de 45 años ($n_1=1008$ sujetos), un segundo grupo que abarcaba entre los 45 y 55 años ($n^2=2501$ sujetos), y un tercero en el que encontramos a los mayores de 55 ($n_3= 990$ sujetos).

Por otra parte, se han establecido tres niveles de ferritina, considerando un nivel bajo a aquellas cifras menores de 100 $\mu\text{g/L}$ (subgrupo 1), otro intermedio entre 100 y 300 $\mu\text{g/L}$ (subgrupo 2), y un tercer escalón de valores elevados por encima de 300 $\mu\text{g/L}$ (subgrupo 3).

Una vez llevada a cabo esta división, se han enfrentado, mediante tablas de contingencia, los niveles de ferritina (según subgrupos) con la existencia o no de cada uno de los criterios que definen el Síndrome Metabólico (hiperglicemia, hipertensión arterial, HDL < 40 mg/dL, perímetro abdominal >102 e hipertrigliceridemia). De esta forma se apreciar la cantidad de sujetos que cumplen el criterio prefijado para cada uno de los niveles de ferritina, y el porcentaje respecto al total que suponen dentro de su subgrupo.

Para establecer si existe o no relación entre las variables analizadas, se ha aplicado el test de independencia de Chi-Cuadrado, considerando como significativo (relación de dependencia) aquellos *valores de p* por debajo de 0,05.

4. RESULTADOS

De la cohorte inicial, se han incorporado al estudio una muestra de 4.499 sujetos, de los cuales se disponían los datos suficientes que permitieran realizar un correcto análisis. Esta muestra ha quedado compuesta por varones de entre 20 y 65 años, la mayoría de ellos de origen caucásico y todos ellos residentes en el área metropolitana de Zaragoza. La recogida de las variables clínicas, antropométricas y bioquímicas fue realizada durante los años 2009, 2010 y 2011.

Una vez llevado a cabo el análisis, se han encontrado los resultados que aparecen en las Tablas 1, 2 y 3. Cada una de ellas corresponde a los grupos de edad previamente sugeridos: menores de 45 años (Tabla 1); entre 45 y 55 años (Tabla 2); y mayores de 55 años (Tabla 3). Son tablas de contingencia en las que se ha dividido a los sujetos en tres grupos según niveles de ferritina: grupo 1 (ferritina menor de 100 $\mu\text{g/L}$), grupo 2 (entre 100 y 300 $\mu\text{g/L}$) y grupo 3 (mayor de 300 $\mu\text{g/L}$). Una vez realizada la subdivisión, se ha enfrentado cada uno de estos grupos con los diferentes parámetros que definen el Síndrome Metabólico, determinando así la cantidad absoluta y el porcentaje de sujetos que presentan esta alteración (bioquímica o antropométrica) para cada uno de los niveles de ferritina. A la derecha de cada una de las tablas aparece el valor de p , que determinará si la asociación es significativa o no.

Se ha hallado una asociación positiva entre cada uno de los criterios que definen el Síndrome Metabólico y los niveles de ferritina en sangre; al aumentar la cantidad de ferritina, aparece un mayor porcentaje de sujetos con hiperglicemia, HDL bajo, hipertrigliceridemia y un perímetro abdominal superior a 102 cm. Tan sólo al analizar la hipertensión arterial resulta que, pese a que si que existe asociación para menores de 55 años, en mayores de 55 aparece independencia entre la ferritina y el porcentaje de hipertensos.

Tabla 1. Menores de 45 años

Ferritina (µg/L)	<100	100-300	>300	Valor p
Hiperglicemia	11,60% (32/276)	15,51% (94/606)	27,78% (35/126)	< 0,001
HDL <40 mg/dL	12,32% (34/276)	12,38% (75/606)	21,42% (27/126)	0,02
HTA	22,10% (61/276)	29,00% (176/606)	40,48% (51/126)	< 0,001
Perímetro abdominal >102 cm	12,32% (34/276)	17,33% (105/606)	27,78% (35/126)	< 0,001
Hipertrigliceridemia	17,03% (47/276)	29,37% (178/606)	46,03% (58/126)	< 0,001

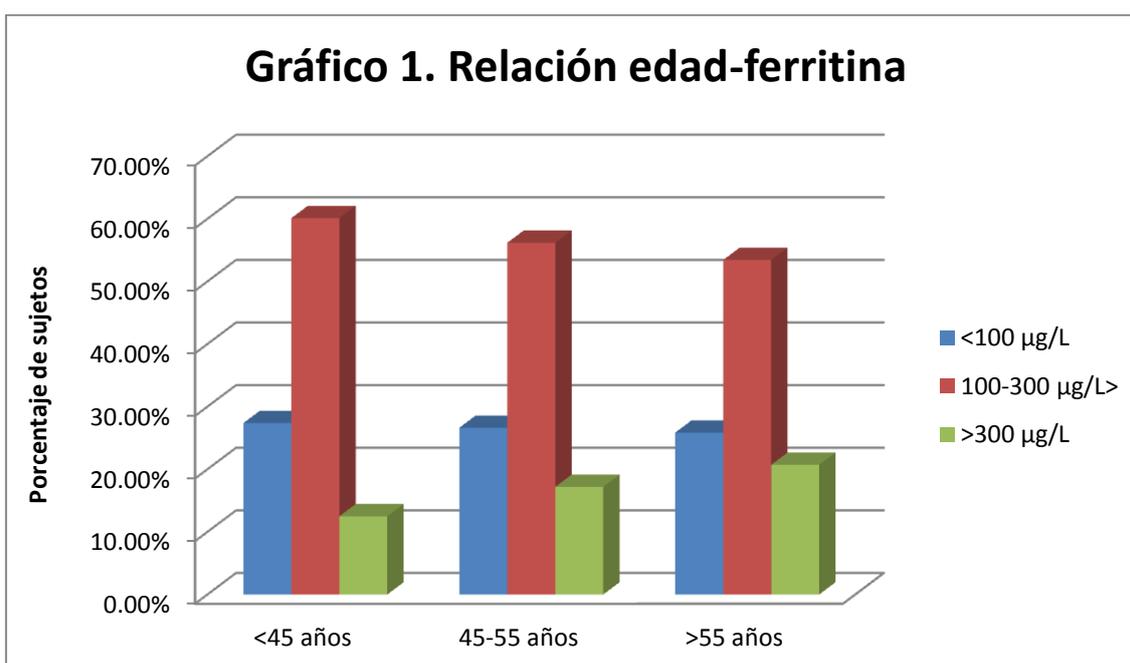
Tabla 2. Entre 45 y 55 años

Ferritina (µg/L)	<100	100-300	>300	Valor p
Hiperglicemia	34,98% (233/666)	39,29% (552/1405)	49,77% (214/430)	< 0,001
HDL <40 mg/dL	16,97% (113/666)	19,93% (280/1405)	26,51% (114/430)	<0,001
HTA	55,10% (367/666)	56,80% (789/1405)	65,58% (282/430)	0,001
Perímetro abdominal >102 cm	26,73% (178/666)	31,03% (436/1405)	42,56% (183/430)	<0,001
Hipertrigliceridemia	37,39% (249/666)	44,70% (628/1405)	58,60% (252/430)	<0,001

Tabla 3. Mayores de 55 años

Ferritina (µg/L)	<100	100-300	>300	Valor p
Hiperglicemia	45,70% (117/256)	50,47% (267/529)	58,04% (119/205)	0,03
HDL <40 mg/dL	17,18% (44/256)	19,47% (103/529)	26,34% (54/205)	0,04
HTA	66,80% (171/256)	69,75% (369/529)	71,22% (146/205)	0,55
Perímetro abdominal >102cm	32,81% (84/256)	36,86% (195/529)	50,24% (103/205)	< 0,001
Hipertrigliceridemia	27,34% (70/256)	42,53% (225/529)	55,12% (113/205)	< 0,001

Además, de las tablas se deduce, que al aumentar la edad de los sujetos aumenta el porcentaje de estos que padece alguna de las alteraciones que se estudian. Por ello, se ha querido averiguar cómo se comporta la ferritina en los diferentes grupos de edad, encontrando que, de la misma manera que ocurre con los parámetros que definen el SM, al aumentar la edad incrementan también los niveles de ferritina (Gráfico 1).



5. DISCUSIÓN

Cómo se comentó anteriormente, múltiples estudios han considerado la posibilidad de que el exceso de hierro en plasma contribuye a la patogénesis del síndrome metabólico (29-32).

En nuestro caso, que considera a varones de entre 20 y 65 años, trabajadores de Aragón, se observa una asociación positiva entre los niveles de hierro en plasma, medida como ferritina, y el Síndrome Metabólico. Los resultados muestran que todos los parámetros que definen dicho síndrome, presentan relación de dependencia con los niveles de ferritina. Tan sólo la hipertensión arterial en mayores de 55 años, aparece como independiente respecto a la proteína considerada. Por ello, se ven claros indicios de que la sobrecarga de hierro es un predictor de metabolismo anormal glucídico, de dislipemia y obesidad central. Respecto a la hipertensión aparecen resultados dispares que requerirán un mayor estudio posterior.

Por otro lado, y considerando la edad como un marcador de riesgo para la aparición de síndrome a estudio, se comprueba que la asociación entre los niveles de ferritina y los criterios del Síndrome Metabólico no es dependiente de la edad, si no que aparece en todos los grupos. La edad es una variable importante en la aparición de eventos cardiovasculares, por ello en el estudio se pretende determinar si la asociación entre la ferritina y el SM que otros estudios habían demostrado, era independiente de la edad, o si esta podía suponer un factor de confusión.

El papel proinflamatorio de hierro y su participación metabólica en reacciones de oxidación reducción puede suponer un adyuvante en la génesis y proliferación de la placa de ateroma. En la práctica médica actual no se utiliza la ferritina como variable a tener en cuenta en la prevención de eventos cardiovasculares. Sin embargo, resultados como los que se han encontrado en este y otros estudios, podrían llevar en un futuro a utilizarla como un parámetro que alertara sobre la presencia de ateromatosis subclínica.

Siguiendo esta vertiente, y considerando los depósitos de hierro como un marcador de inflamación, habría que tener en cuenta el factor tiempo. Si realmente el exceso de hierro en el organismo conlleva una situación inflamación crónica, sería interesante realizar un estudio longitudinal que determinara si la exposición a ciertos niveles de ferritina durante un tiempo prolongado implica una mayor aparición de arterioesclerosis, y si sería beneficioso tratar de actuar sobre sus niveles para prevenir la aparición de enfermedad (sangrías periódicas).

Durante la realización de este estudio, se ha considerado que tiene ciertas limitaciones que deberían tratar de ser superadas en investigaciones posteriores.

Por un lado, no se han tenido en cuenta estados que alteran el metabolismo del hierro, como puede ser el hecho de que parte de los sujetos de la muestra fueran donantes de sangre. El hecho de que un sujeto pierda periódicamente en torno a 400mL de sangre, puede influir en los niveles de ferritina en suero. De hecho, las pérdidas menstruales fueron el motivo por el cual las mujeres han sido descartadas del estudio. Un caso similar ocurre con aquellos sujetos consumidores habituales de ciertos quelantes del hierro, como podría ser el té, en el que los niveles volverían a estar disminuidos.

Tampoco se han tenido en cuenta otras situaciones que pueden conllevar a sesgos, como que los sujetos estudiados tengan un daño hepático que alterara los valores de ferritina. Habría que descartar entonces a aquellos con transaminasas elevadas, bebedores o hepatópatas.

Además, se conoce que ciertas patologías como algunas vasculopatías o enfermedades reumáticas, suponen para el organismo un estado proinflamatorio crónico. Esto obligaría a estudiar a la vez otros reactantes de fase aguda como la Proteína C Reactiva y/o Velocidad de Sedimentación Globular, con el fin de evitar falsos valores elevados de ferritina.

Por último, el hecho de sólo haber incluido varones en la investigación, hace que los resultados que se han hallado no se puedan generalizar en toda la población, si no restringirlo a hombres, entre 20 y 65 años. Ello conllevaría que los niveles de ferritina no fueran valorables en todos pacientes fuera de esas restricciones.

Más allá de estas limitaciones, todas estas situaciones que alteran los niveles de ferritina, deben tenerse en cuenta en su cierta medida. El motivo por el que los depósitos de hierro sean anormales en el organismo no se ha considerado especialmente relevante en el estudio, ya que tan sólo se pretendía demostrar la asociación o no entre la ferritina y el Síndrome Metabólico. No se consideraba de interés el hecho de que unos niveles de ferritina pudieran estar altos o bajos debido a una causa secundaria; se deseaba tan sólo investigar la asociación de dichos niveles de ferritina con la aparición del Síndrome Metabólico. Por ello, el estudio realizado cobra cierta relevancia debido resultados obtenidos, así como por la magnitud de la muestra utilizada (más de 4.000 sujetos aparentemente sanos) como por la fiabilidad de los métodos utilizados para la extracción de las variables, sometidos a controles de calidad reconocidos anualmente.

6. CONCLUSIONES

En varones de entre 20 y 65 años aragoneses, los niveles de ferritina en suero mantienen una relación de dependencia con la aparición de los criterios que definen el Síndrome Metabólico, considerados como factores de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares. Esta asociación es además independiente de la edad de los sujetos.

Por ello, se necesitará llevar a cabo estudios posteriores que traten de acotar esta asociación, así como su progresión longitudinal en el tiempo. Con ello se podrá llegar a conclusiones sobre si es posible la utilización de un parámetro como la ferritina como marcador de riesgo cardiovascular.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, Laclaustra M, León M, Peñalvo JL, Ordovás JM, Pocovi M, Sanz G, Fuster V. Aragon workers' health study-design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Jun 19.
2. Institute of Medicine (US) Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Diseases: Meeting the Challenges in Developing Countries. In *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health*. Edited by Fuster V, Kelly BB. Washington, DC: National Academies Press (US); 2010.
3. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:718329. Epub 2015 Apr 16. Review.
4. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*, 14a ed. Barcelona. 2012.
5. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M: Cardiovascular riskfactors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc)* 2005, 124(16):606–612.
6. Paul Zimmet, K George MM Alberti, Manuel Serrano Ríos. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1371-6. - Vol. 58 Núm.12.
7. Park GM, An H, Lee SW, Cho YR, Gil EH, Her SH, Park HW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Kim YH, Lee CW, Yang DH, Kang JW, Lim TH, Kim HK, Choe J, Park SW, Park SJ. Impact of Metabolic Syndrome on Subclinical Atherosclerosis in Asymptomatic Individuals. *Circ J.* 2015 May 8.
8. Albornoz López, Raúl; Pérez Rodrigo, Iciar. Nutrition and metabolic síndrome. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2012; 32(3):92-97.

9. Moreno B, Monereo S, Álvarez J. La obesidad en el tercer milenio. 3ra ed. Madrid: Panamericana; 2004.
10. Alikashioglu A, Gonc EN, Ozon ZA, Sen Y, Kandemir N. The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumour Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1;233-9.
11. Cachofeiro V, Miana M, Martín-Fernández B, de las Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes* 2006;4(4):195-204.
12. Medell MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross-sectional study. *Br Med J* 1996;312:1061-5.
13. Visser M, Boute LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc* 1999;282:2131-5.
14. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107:1-6.
15. Nicoletti G, Giugliano G, Pontillo A, Cioffi M, D'Andrea F, Giugliano D et al. Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial function in obese women. *J Endocrinol Invest* 2003;26:RC5-8.
16. Heibroee LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:968-70.
17. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-808.
18. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-9.

19. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7.
20. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12(6):295-300.
21. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8.
22. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97:3A-11A.
23. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:II2-10.
24. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-25.
25. Lansbury AJ, Grant PJ, Catto AJ. Atherothrombotic risk factors in subjects with a family history of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;14(3-4):153-60.
26. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003;89(4):601-9.
27. Eriksson P, Reynisdottir S, Lonngqvist F, Stemme V, Hamsten A, Arner P. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. *Diabetologia* 1998;41(1):65-71.
28. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009;10(5):554-63.
29. John L Beard, Laura E Murray-Kolb, Francisco J Rosales, Noel W Solomons, and Mary Lu Angelilli. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores

in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1498–505.

30. González AS, Guerrero DB, Soto MB, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(6):802–809.

31. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2422–2428.

32. Ledesma M, Hurtado-Roca Y, Leon M, Giraldo P, Pocovi M, Civeira F, Guallar E, Ordoñas JM, Casasnovas JA, Laclaustra M. Association of Ferritin Elevation and Metabolic Syndrome in Males. Results from the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):2081-9. doi: 10.1210/jc.2014-4409. Epub 2015 Feb 19.

33. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(8):1513–1518.

34. Halle M, König D, Berg A, Keul J, Baumstark MW. Relationship of serum ferritin concentrations with metabolic cardiovascular risk factors in men without evidence for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;128(2):235–240.

35. Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis*. 2002;165(1):179–184.

36. Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metab Clin Exp*. 2011;60(3):414–420.

37. Tuomainen TP, Nyssönen K, Salonen R, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care*. 1997;20(3):426–428.