

Síndrome metabólico e inflamación

Alfonso Soto González^a, Diego Bellido Guerrero^a, Manuela Buño Soto^a, Sonia Pérttega Díaz^b, Miguel Martínez del Olmo^c y Ovidio Vidal^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

^bUnidad de Epidemiología Clínica y Estadística. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

^cHospital Mexoeiro. Vigo. Pontevedra. España.

Introducción. Los pacientes con síndrome metabólico (SM) presentan un incremento del riesgo de presentar aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. La inflamación desempeña un papel crucial en el proceso de la aterosclerosis. Varios estudios, aunque son escasos, han demostrado la relación entre la elevación de los valores de ferritina, con cada uno de los componentes del SM.

Material y métodos. Se realizó un estudio de cohorte, transversal con 598 individuos con sobrepeso u obesidad. Se estudió la composición corporal y los parámetros analíticos: glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y ferritina. La resistencia a la insulina (RI) se valoró por el método HOMA. Para definir el SM se emplearon los criterios del ATP III.

Resultados. Se observaron valores de ferritina significativamente más altos en los pacientes con valores mayores de triglicéridos (124,6 ng/ml frente a 65,0 ng/ml; $p = 0,001$) o glucosa (105,9 ng/ml frente a 78,6 ng/ml; $p = 0,023$). El número de criterios del SM se incrementa al aumentar los valores de ferritina. Los pacientes con RI presentan valores superiores de ferritina (119,27 ng/ml frente a 79,05 ng/ml; $p = 0,001$), con un área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) de 0,678.

Conclusiones. El hecho de utilizar parámetros inflamatorios como la ferritina podría resultar útil como marcador temprano del proceso inflamatorio subclínico crónico, en la práctica clínica diaria.

Palabras clave:

Síndrome metabólico. Inflamación. Proteína C reactiva ultrasensible. Ferritina.

METABOLIC SYNDROME AND INFLAMMATION

Introduction. Patients with metabolic syndrome (MS) have an increased risk to have atherosclerosis and cardiovascular disease. Inflammation plays a crucial role in the atherosclerosis process. Some studies, even few, have shown the relationship between high levels of ferritin, with each component of the MS.

Material and methods. We studied 598 patients with overweight or obesity. We evaluated: the body composition and analytical parameters: glucose, cholesterol, triglycerides, high-density cholesterol and ferritin. Insulin resistance (IR) was defined by HOMA method. ATP III criteria were used to define MS.

Results. Higher levels of triglycerides have significant more elevated levels of ferritin (124.6 ng/ml *versus* 65.0 ng/ml; $p = .001$) or glucose (105.9 ng/ml *versus* 78.6 ng/ml; $p = .023$). The number of components of the MS increases with the values of ferritin. Patients with IR have higher values of ferritin (119.27 ng/ml *versus* 79.05 ng/ml; $p = .001$), with an area under the ROC curve of 0.678.

Conclusions. An Inflammatory parameter as ferritin could be useful and a precocious marker to evaluate chronic subclinic inflammatory process in daily medical practice.

Key words:

Metabolic syndrome. Inflammation. High sensible C reactive protein. Ferritin.

Correspondencia: Alfonso Soto González.

Hospital Juan Canalejo.

Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.

Correo electrónico: Asotog10@yahoo.es

Recibido el 29 de agosto de 2005 y aceptado el 23 de marzo de 2006.

Los pacientes con síndrome metabólico (SM) presentan un incremento del riesgo de experimentar aterosclerosis y, como consecuencia de ella, un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)^{1,2}. La inflamación desempeña un papel crucial en el proceso de la aterosclerosis y está involucrada en muchas de las alteraciones presentes en el SM, entre las cuales las más importantes son la resistencia a la insulina (RI) y la adiposidad.

Entre los parámetros de inflamación, en varios estudios se ha demostrado la relación entre la elevación de los valores de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), que es un reactante de fase aguda y un marcador sensible del proceso inflamatorio subclínico, y la RI, así como cada uno de los componentes del SM³⁻⁶. La elevación de los valores de la PCR-us predice el desarrollo de la diabetes mellitus^{7,8} y la ECV⁹⁻¹¹. Sin embargo, los estudios que relacionan los valores de ferritina con el SM son escasos^{12,13}.

Este estudio se plantea con el objetivo de determinar la asociación entre los valores basales de ferritina y cada uno de los componentes del SM, definido por los criterios del Tercer informe del grupo de expertos sobre la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos del programa nacional de educación sobre el colesterol (ATP III), definidos en el año 2001¹⁴. Asimismo, se pretende valorar la relación que hay entre este marcador de inflamación y la RI.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio transversal descriptivo de una cohorte de pacientes con sobrepeso y obesidad, atendidos en la consulta de Endocrinología y Nutrición en un hospital del área de A Coruña durante un período de 7 años, entre 1996 y 2003. La muestra estudiada estaba compuesta de 598 individuos, con 203 varones (33,9%) y 395 mujeres (66,1%) diagnosticados de sobrepeso u obesidad. Se aplicaron los criterios definidos por la SEEDO en el año 2000¹⁵.

Se incluyó a todos los pacientes adultos mayores de 18 años, con diagnóstico clínico de sobrepeso u obesidad, que dieron su consentimiento para su valoración de forma consecutiva. Los criterios de exclusión para la valoración de la ferritina fueron los siguientes:

1. Enfermedades neurológicas, endocrinológicas u otras enfermedades sistémicas, incluida malignidad (n = 4).
2. Historia o reciente evidencia clínica de hemocromatosis basada en valores anormales de múltiples parámetros del hierro (varón: nivel sérico de hierro > 190 µg/dl, nivel sérico de ferritina > 300 µg/l, o saturación de transferrina > 60%; mujer: nivel sérico de hierro > 175 µg/dl, nivel sérico de ferritina > 200 µg/l, o saturación de transferrina > 60%) (n = 1).
3. Historia de drogas o abuso de alcohol, definida ésta por la ingesta > 80 g/día en varones y > 40 g/día en mujeres, o valores séricos de transaminasas por encima del doble del valor normal (n = 5).

4. Elevada concentración de creatinina (n = 2).
5. Episodio cardiovascular agudo en los últimos 6 meses previos (n = 3).
6. Enfermedad aguda y evidencia reciente de una enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda o crónica (n = 8).
7. Tratamiento para la anemia en los últimos 3 meses previos (n = 9).
8. Cirrosis o hepatitis crónica (n = 4).

Se admitió a los pacientes con diagnóstico previo de hipertensión o dislipemia o diabetes mellitus en tratamiento, y se hizo constar la pauta y la posología administrada.

A los pacientes incluidos se les realizó un estudio de la composición corporal, que incluyó medidas antropométricas, entre las que se incluyeron peso, talla, índice de masa corporal (IMC), diámetro de cintura y cadera, índice de la cintura-cadera y perímetro sagital. Para la valoración del peso se utilizó una báscula Seca® y se midió en kilogramos; para la talla se utilizó un tallímetro Holtain® y se midió en centímetros. Para todo esto se utilizaron los criterios de estandarización de medida incluidos en el consenso de la SEEDO 1996¹⁶.

Se determinaron los valores de glucosa por el método enzimático¹⁷ y se midieron los de insulina mediante la técnica del radioinmunoanálisis¹⁸. Se determinaron el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) por métodos enzimáticos en un analizador Technicon RA™-1000¹⁹. Se determinaron los valores de ferritina en ayunas con un método simple de incubación por el método IRMA (Bio-Rad, Hercules, CA).

La presión arterial (PA) se midió con un esfigmomanómetro homologado, tras un período de reposo de 10 min de duración, en decúbito supino y con 2 mediciones separadas 5 min entre sí. Se ha considerado como criterio de hipertensión la presencia de PA sistólica (PAS)/diastólica (PAD) por encima de 130/85 mmHg, respectivamente, según el criterio del ATP III. También se consideró hipertensos a los pacientes previamente diagnosticados de hipertensión arterial en tratamiento actual con antihipertensivos y con cifras de presión normales en el momento de la valoración.

La RI se ha definido mediante el empleo del método HOMA, método indirecto de insulinoresistencia, que corresponde a un acrónimo formado por las palabras Homeostasis Model Assessment. Se calcula utilizando la fórmula descrita por Matthews et al²⁰: $HOMA_{IR} = \text{insulina en ayunas (µU/ml)} \times \text{glucosa en ayunas (mmol/ml)} / 22,5$, y la resistencia a la insulina se define como un valor por encima del percentil 75 de los valores de HOMA entre la población no diabética, que es de 3,99 en la muestra utilizada²¹.

El SM se definió de acuerdo con las guías del ATP III¹⁴, cuyos criterios para definir el SM sería cumplir 3 o más de los criterios siguientes:

1. Obesidad central: perímetro de la cintura > de 102 cm en varones y > de 88 cm en mujeres.
2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l).
3. Valores de HDL < 40 mg/dl (< 1,1 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) en mujeres.
4. Hipertensión arterial: PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo.
5. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 110 mg/dl.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todos los parámetros estudiados. La normalidad de la distribución de las variables se determinó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La

comparación de variables numéricas entre grupos se realizó mediante el test de la t de Student o el test de Mann-Whitney, según procediese. Para la comparación de porcentajes se utilizó el test de la χ^2 . A su vez, la asociación entre parámetros numéricos se determinó por medio del coeficiente de correlación Rho de Spearman. Finalmente, la capacidad de los valores de PCR-us y ferritina para discriminar a los individuos con criterios de SM o RI se valoró mediante curvas de ROC (*receiver operating characteristic*) y el cálculo del área bajo la curva, con un intervalo de confianza del 95%.

Todos los tests se realizaron con un planteamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 12.0 para Windows.

Resultados

El número total de pacientes elegidos para el estudio de inflamación fueron de 598, de los cuales 203 eran varones (33,94%) y 395, mujeres (66,05%). La media de edad de los pacientes estudiados fue de 38,4 años $\pm$ desviación estándar 16,0 años, con un IMC medio de 32,4 $\pm$ 5,4 kg/m² y una mediana de 31,6 kg/m².

Como media, los varones fueron significativamente más jóvenes que las mujeres (media 33,5 frente a 41,0 años; $p < 0,001$), y tuvieron significativamente valores más bajos de cHDL (media 40,5 frente a 48,4 mg/dl; $p < 0,001$), valores más elevados en cuanto al perímetro de la cintura (PC) (media 105,8 frente a 91,6 cm; $p < 0,001$), y valores más altos de triglicéridos (media 154,9 frente a 111,9 mg/dl; $p < 0,001$). Sin embargo, la diferencia de sexos no difirió de manera significativa en lo se refiere al IMC, la PA o glucosa basal en ayunas. Entre

los varones la prevalencia de SM (32,7%) y RI (35%) fue mayor que entre las mujeres (25,5 y 26,7%, respectivamente), aunque en ninguno de los casos la diferencia fue estadísticamente significativa. Los varones tuvieron significativamente valores más altos de ferritina (171,4 frente a 54,0 ng/ml; $p < 0,001$) (tabla 1).

El valor medio de ferritina en los individuos estudiados fue de 82,4 $\pm$ 97,0 ng/ml, con una mediana de 46,2 ng/ml, y un rango de 1,40-563,10 ng/ml. Los pacientes que cumplen los criterios que definen al SM presentaron valores más altos de ferritina que los que no, con valores medios de 128,4 $\pm$ 138,8 ng/ml y 66,7 $\pm$ 70,2 ng/ml y medianas de 69,55 y 41,4 ng/ml, respectivamente. En la tabla 2 se expresa cómo los criterios que definen el SM, excepto valores bajos de cHDL e hipertensión, se incrementan progresivamente a medida que se incrementan los valores de la ferritina. Asimismo, en la tabla 2 se observaron valores de ferritina significativamente más altos en los pacientes con valores mayores de triglicéridos (124,6 ng/ml frente a 65,0 ng/ml; $p = 0,001$) o glucosa (105,9 ng/ml frente a 78,6 ng/ml; $p = 0,023$). Lo mismo se constató en los individuos con adiposidad abdominal (96,7 ng/ml frente a 71,3 ng/ml; $p = 0,073$), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística. No se observaron diferencias en los valores de ferritina entre los pacientes hipertensos y no hipertensos (97,9 ng/ml frente a 71,4 ng/ml; $p = 0,809$), mientras que resultaron ser significativamente más bajos entre los

Tabla 1. Características antropométricas y bioquímicas de los individuos del estudio (con sobrepeso y obesidad)

	Varones Media $\pm$ DE	Mujeres Media $\pm$ DE	p
PAS (mmHg)	127,4 $\pm$ 13,1	126,4 $\pm$ 14,1	0,184
PAD (mmHg)	74,8 $\pm$ 7,5	73,9 $\pm$ 7,5	0,410
Perímetro de la cintura (cm)	105,4 $\pm$ 11,04	91,8 $\pm$ 13,2	< 0,001
cHDL (mg/dl)	40,4 $\pm$ 8,2	48,3 $\pm$ 11,5	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	154,3 $\pm$ 111,4	111,7 $\pm$ 100,0	< 0,001
Glucosa en ayunas (mg/dl)	102,7 $\pm$ 26,8	100,5 $\pm$ 22,0	0,236
Insulina en ayunas (μ U/ml)	14,8 $\pm$ 11,05	13,0 $\pm$ 9,2	0,029
Ferritina (ng/ml)	166,8 $\pm$ 131,8	53,1 $\pm$ 58,2	< 0,001
Criterios de síndrome metabólico según el ATP III	Porcentaje	Porcentaje	p
Perímetro de la cintura (> 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres)	61,2	54,3	0,129
Triglicéridos ($\geq$ 150 mg/dl)	36,8	19,8	< 0,001
Glucosa ($\geq$ 110 mg/dl)	21,0	18,2	0,480
HDL (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres)	49,3	59,3	0,049
Hipertensión ($\geq$ 130/85 mmHg o tratamiento)	45,2	36	0,178
Resistencia a la insulina (> P75 HOMA)	35,0	26,7	0,095
ATP III	32,7	25,5	0,169

DE: desviación estándar; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ATP III: Tercer informe del grupo de expertos sobre la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos del programa nacional de educación sobre el colesterol; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

Tabla 2. Correlación entre los valores de ferritina y cada uno de los componentes del síndrome metabólico

	Ferritina (ng/ml)					
	< 30 (%)	30-75 (%)	≥ 75 (%)	Media ± DE	Mediana	p
Síndrome metabólico ATP III						
No	76,0	74,5	57,1	66,7 ± 70,2	41,4	0,006
Sí	24,0	25,5	42,9	128,4 ± 138,8	69,5	
Perímetro de la cintura						
> 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres	48,3	51,7	63,5	9,7 ± 110,3	55,0	0,073
≤ 102 cm en varones y ≤ 88 cm en mujeres	51,7	48,3	36,5	71,3 ± 84,3	40,1	
Triglicéridos						
≥ 150 mg/dl	21,3	24,2	49,2	124,6 ± 127,7	76,7	< 0,001
< 150 mg/dl	78,7	75,8	50,8	65,0 ± 76,6	39,9	
cHDL						
< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres	62,1	49,2	46,0	82,9 ± 106,5	41,9	0,039
≥ 40 mg/dl en varones y ≥ 50 mg/dl en mujeres	37,9	50,8	54,0	87,9 ± 92,9	56,9	
Hipertensión						
≥ 130/85 mmHg o tratamiento	35,7	26,2	35,7	97,9 ± 130,3	45,5	0,809
< 130/85 mmHg sin tratamiento	64,3	73,8	64,3	71,4 ± 77,2	43,1	
Glucosa						
= 110 mg/dl	10,0	19,7	29,7	105,9 ± 98,0	75,6	0,023
< 110 mg/dl	90,0	80,3	70,3	78,6 ± 99,1	41,9	
Resistencia a la insulina (HOMA)						
No	93,6	71,7	63,3	79,0 ± 98,6	42,4	0,005
Sí	6,4	28,3	36,7	119,3 ± 110,1	83,6	

DE: desviación estándar; ATP III: Tercer informe del grupo de expertos sobre la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos del programa nacional de educación sobre el colesterol; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

individuos con menor cHDL (82,9 ng/ml frente a 87,9 ng/ml; $p = 0,039$).

Globalmente, no se encontró una correlación significativa entre los valores de ferritina y los valores de HDL y PA. Sí se constató un aumento significativo de los valores de ferritina para los más altos del PC, triglicéridos, glucosa y HOMA (tabla 3).

Según los resultados del análisis de regresión múltiple, de las características que diagnostican al SM, sólo el criterio de los triglicéridos ($p = 0,032$) y la RI según HOMA ($p = 0,067$), se asociaron con los valores plasmáticos de ferritina más elevados (tabla 4).

Tabla 3. Correlación entre los valores de ferritina y las características clínicas y bioquímicas de los pacientes estudiados

	Ferritina (ng/ml)	
	Rho	p
Perímetro de la cintura (cm)	0,347	< 0,001
PAS (mmHg)	0,037	0,678
PAD (mmHg)	0,081	0,370
cHDL (mg/dl)	-0,138	0,061
Triglicéridos (mg/dl)	0,266	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	0,294	< 0,001
HOMA	0,281	< 0,001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

En la tabla 5 se muestra la distribución de los valores de ferritina después de que se clasificara a los pacientes de acuerdo con el número total de componentes del SM que cumplan. Hay un incremento progresivo en los valores de ferritina según el número de componentes del SM. La media de los valores de ferritina para los pacientes que cumplían 0, 1, 2, 3 o más de las características del SM según los criterios del ATP III fueron 40,0; 39,7; 47,2 y 69,5 ng/ml, respectivamente.

Tras relacionar los valores de ferritina con la RI con el empleo del método HOMA, se observa una correlación positiva entre los valores HOMA y los de ferritina ($Rho = 0,281$; $p < 0,001$). Así, los pacientes con RI presentan valores más altos de ferritina (119,3 ng/ml frente a 79,1 ng/ml; $p = 0,001$), con un área bajo la curva ROC de 0,678 y con un intervalo de confianza del 95% igual a 0,590-0,767 (tabla 6, fig. 1).

Discusión

En este estudio, en el que un requisito previo para la inclusión de los pacientes era descartar numerosas causas de inflamación, se identificaron unas correlaciones positivas significativas entre la ferritina con la RI (determinada por el método HOMA), con varios criterios del SM, especialmente el PC, la glucemia y los triglicéridos séricos, y con las variables continuas correspondientes.

Tabla 4. Análisis de regresión múltiple de las características que definen al síndrome metabólico, en relación con la ferritina

	B	EE	p	IC del 95%
Intersección	136,766	45,917	0,004	45,371 a 228,161
PC > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres	27,765	25,055	0,271	-22,105 a 77,636
Glucosa ≥ 110 mg/dl	-63,003	40,459	0,123	-143,534 a 17,528
cHDL (mg/dl)	-20,276	23,517	0,391	-67,086 a 26,533
Triglicéridos (mg/dl)	53,725	24,586	0,032	4,789 a 102,662
Hipertensión (mmHg)	20,716	27,309	0,450	-33,643 a 75,074
Resistencia a la insulina (HOMA)	61,333	33,081	0,067	-4,513 a 127,178

B: coeficiente de regresión; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; PC: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

Tabla 5. Valores de ferritina según el número de componentes del síndrome metabólico

N.º de criterios ATP III	Ferritina (ng/ml)	
	Media $\pm$ DE	Mediana
0	56,0 $\pm$ 48,7	40,0
1	62,7 $\pm$ 62,3	39,7
2	83,1 $\pm$ 94,2	47,2
≥ 3	128,4 $\pm$ 138,8	69,5

ATP III: Tercer informe del grupo de expertos sobre la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos del programa nacional de educación sobre el colesterol; DE: desviación estándar.

Tabla 6. Asociación de la correlación entre los valores de ferritina con la resistencia a la insulina definida por el método HOMA

	Resistencia a la insulina*		
	Sí	No	p
Ferritina (ng/ml)			
Media $\pm$ DE	119,3 $\pm$ 110,0	79,1 $\pm$ 42,4	0,001
Mediana	83,6	42,4	
Rango	5-504,0	1,4-563,1	

DE: desviación estándar.

*Definida a partir de valores HOMA por encima del percentil 75 en la población no diabética (HOMA $\geq 3,99$).

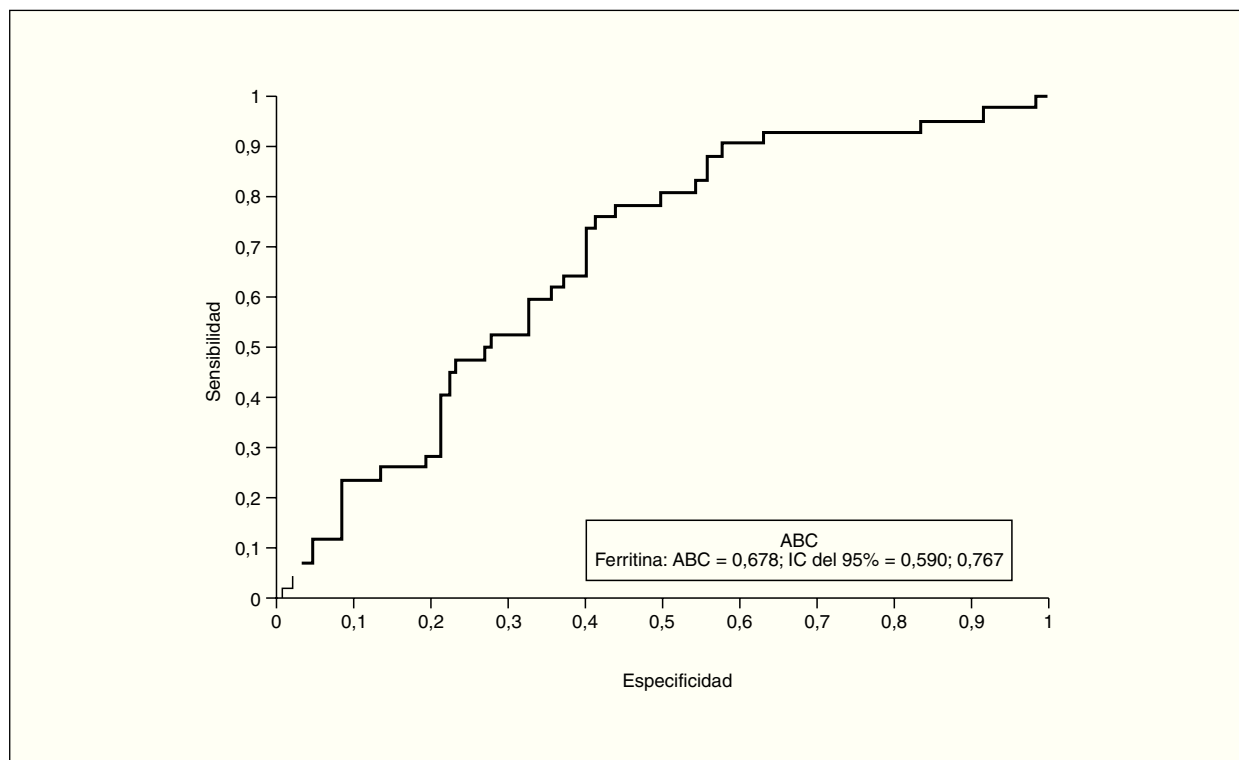


Figura 1. Curvas ROC y área bajo la curva (ABC) para los valores de ferritina en la predicción de resistencia a la insulina a partir del método HOMA (Homeostasis Model Assessment). IC: intervalo de confianza.

Cada vez hay más pruebas de que, por una parte, existe una relación entre el SM, los componentes individuales del SM, la RI y la diabetes mellitus tipo 2, y, por otra parte, entre estos trastornos y cantidades elevadas de depósitos de hierro, determinadas mediante la concentración de la ferritina en suero, reactante de fase aguda^{12,13,22-26}, aunque la naturaleza de esta relación dista mucho de estar completamente clara. Por ejemplo, aunque es evidente que antes de que aparezca la diabetes mellitus se produce un aumento de las concentraciones de ferritina^{22,26}, la relación temporal entre la elevación de la ferritina y el SM está menos clara²³. No obstante, parece probable que la ferritina elevada indique la existencia de inflamación y de acciones independientes del exceso de hierro. Se sabe que una acumulación excesiva de hierro afecta a la síntesis y a la secreción de insulina en el páncreas²⁷ e interfiere en la capacidad del hígado para extraer insulina²⁸, lo que da lugar así a hiperinsulinemia periférica y alteración de la secreción de insulina. Por otra parte, el depósito de hierro en el músculo reduce la captación de glucosa debido al daño muscular²³. Igualmente, se sabe que el hierro acelera la aterosclerosis y lesiona el endotelio en modelos experimentales²⁹ (el hierro catalítico convierte especies de radicales relativamente poco reactivas, como el H_2O_2 , en especies muy reactivas, como el radical hidroxilo, y así favorece la agresión oxidativa a las membranas celulares y otros componentes de la célula)³⁰⁻³². Como, a su vez, la insulina estimula la captación de hierro por las células al incrementar la exteriorización de los receptores de la transferrina y también podría estimular la producción de eritropoyetina³³, podría establecerse un círculo vicioso que diera lugar a la RI y a la diabetes mellitus. También se ha indicado que el SM y los factores genéticos pueden ser la causa de la acumulación de hierro debido al desarrollo de esteatosis³⁴⁻³⁶, lo que podría alterar la producción de hepcidina, una proteína que regula el metabolismo del hierro en el ámbito central, al modular la absorción intestinal o el reciclaje de los macrófagos³⁷.

Entre los distintos trabajos que evaluaron la relación entre SM y ferritina, se debe destacar los siguientes. Uno de ellos se realizó en una población americana-mexicana de varones²⁶, en la que los valores circulantes de ferritina se asociaron de forma significativa tanto con la adiposidad central, como con otros parámetros de la obesidad. Asimismo, en otro estudio con población sana española, realizado por Fernández-Real et al¹², los valores de ferritina se relacionaron positivamente con los valores basales de glucosa y con el área bajo la curva para

la glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa e, inversamente, con los valores de cHDL. Después del ajuste del IMC, un probable factor de confusión, no cambió la relación entre los valores de ferritina y la PAD.

Sin embargo, los estudios que relacionan la RI con los valores de ferritina en la población general son escasos. Entre ellos destacaremos el de Fernández-Real et al¹², ya previamente comentado. En este trabajo también se observó que los valores de ferritina se correlacionaban estrechamente con la sensibilidad a la insulina. Igualmente, Sheu et al¹³ encontraron una correlación positiva entre los valores de ferritina y la RI en el grupo de las mujeres, pero no en el de los varones, y los resultados del NHANES III³⁸, en el que se observó también una relación estrecha entre los valores de la ferritina y la RI. En el presente estudio también se obtuvo resultados similares a los trabajos previos, y se demostró una asociación estrecha entre los valores de ferritina y la RI, así como con distintos criterios del SM (triglicéridos y glucosa).

Aunque de este estudio se excluyó a los pacientes con diversas causas conocidas de inflamación distintas del SM y la RI, como crítica, en los análisis estadísticos no se excluyó ni se tuvieron en cuenta otros posibles factores que pueden influir en las concentraciones de ferritina. Entre ellos figuran quemaduras, el uso reciente de ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos y la donación reciente de sangre (que reduce las reservas de hierro e incrementa la sensibilidad a la insulina)³⁹. Asimismo, la RI se evaluó con el método HOMA, que se basa en las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas, y no mediante un pinzamiento (*clamp*) euglicémico-hiperinsulinémico. No obstante, se sabe que hay una correlación muy elevada entre los resultados del HOMA y del pinzamiento^{20,40}.

Así pues, la determinación y el seguimiento de la ferritina podría resultar útil para valorar la necesidad de un tratamiento temprano y agresivo de los factores de riesgo cardiovascular en las fases iniciales de inflamación subclínica, al detectarse una elevación de este marcador inflamatorio, lo que permite así disminuir la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con SM.

Bibliografía

1. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB. Syndrome X and mortality: a population based study. *Am J Epidemiol*. 1998;148:958-66.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.

3. Han TS, Sattar N, Williams K, González-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25:2016-21.
4. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
5. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2000;23:1835-9.
6. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2003;168:351-8.
7. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
8. Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Arch Intern Med*. 2003;163:93-9.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
10. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537-47.
11. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
12. Fernandez-Real J, Ricart-Engel W, Arroyo E, Rafael B, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 1998;21:62-8.
13. Sheu WHH, Chen YT, Lee WJ, Wang CW, Lin LY. A relationship between serum ferritin and insulin resistance syndrome present in nondiabetic women but non-diabetic men. *Clin Endocrinol*. 2003;125:380-5.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults: (Adult Treatment Panel III) *JAMA*. 2001;285:2486-97.
15. Foz M, Barbany M, Remesar X, Carrillo M, Aranceta J, Garcia-Luna PP, et al. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). *Med Clin (Barc)*. 2000;115:587-97.
16. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso español 1996 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:782-7.
17. Trinder P. Enzymatic colorimetric method for glucose determination. *Ann Clin Biochem*. 1969;6:24-7.
18. Berson S, Yellow RS. Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody. *J Clin Invest*. 1959;38:1996-2016.
19. Ter HF, Baarscheer T, Fiolet JWT. Influence of free glycerol on enzymatic of triglycerides. *Clin Chem*. 1984;30:1102-3.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Taylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
21. Gupta A, Gupta R, Sarna M, Rastogi S, Gupta VP, Kothari K. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and insulin resistance syndrome in an urban Indian population. *Diab Res Clin Pract*. 2003;61:69-79.
22. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004;11:711-7.
23. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in US adults. *Diabetes Care*. 2004;27:2422-8.
24. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens*. 2002;20:1513-8.
25. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin-dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ*. 1998;317:727.
26. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Rel Metab Dis*. 2001;25:639-45.
27. Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, Crook ED, Maher JF. Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci*. 2003;325:332-9.
28. Niederau C, Berger M, Stremmel W, Starke A, Strohmeyer G, Ebert R, et al. Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia*. 1984;26:441-4.
29. Araujo JA, Romano EL, Brito BE, Parthe V, Romano M, Bracho M, et al. Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1172-80.
30. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986-1995.
31. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 1988;5:113-24.
32. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals: free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull*. 1993;49:642-52.
33. Davis RJ, Corvera S, Czech MP. Insulin stimulates cellular iron uptake and causes the redistribution on intracellular transferrin receptors to the plasma membrane. *J Biol Chem*. 1986;261:8708-11.
34. Den Boer M, Voshol PJ, Kuipers Havekes LM, Romijn JA. Hepatic steatosis: a mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:644-9.
35. Robson KJH, Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Viprakasit V, Zsahl MG, Pointon JJ, et al. Recent advances in understanding haemochromatosis: a transition state. *J Med Genet*. 2004;41:721-30.
36. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet*. 2003;33:21-2.
37. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783-8.
38. Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, Schwartz LM. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J*. 2000;140:98-104.
39. Fernandez-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clinical Chemistry*. 2005;51:1201-5.
40. 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.