



SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONES METABÓLICAS EN HUMANOS

Sandra Victoria Abril Ulloa

Dipòsit Legal: T.1426-2013

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Sandra Victoria ABRIL ULLOA

SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONES METABÓLICAS EN HUMANOS

IRON OVERLOAD AND METABOLIC DISORDERS IN HUMANS

TESIS DOCTORAL

Dirigida por Dra. Victoria ARIJA VAL y

Dra. Rosa SOLÀ ALBERICH

Departamento de Medicina y Cirugía
Doctorado en Nutrición y Metabolismo



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus, 2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013



FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT
DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIRURGÍA

Carrer Sant Llorenç 21
43201 Reus
Tel. 977 759 300
Fax 977 759 322

La Dra. Victoria Arija Val, catedrática de universidad del Departamento de Ciencias Médicas Básicas y la Dra. Rosa Solà Alberich, catedrática de universidad del Departamento de Medicina y Cirugía, ambas de la Universidad Rovira y Virgili,

HACEN CONSTAR:

Que este trabajo, titulado "*Sobrecarga de hierro y alteraciones metabólicas en humanos*", que presenta Sandra Victoria Abril Ulloa para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Reus, 10 de Junio de 2013.

Dra. Victoria Arija Val

Dra. Rosa Solà Alberich

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

A mis padres Blanca e Ignacio

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar esta tesis agradeciendo a mis padres, Blanca e Ignacio, quienes con amor, me motivaron y apoyaron día a día para llevar a cabo esta importante etapa en mi vida, y que a pesar de la distancia, siempre me hicieron sentir muy cerca de ellos.

Deseo mencionar y agradecer a la Dra. Begoña Manuel-Y-Keenoy quien me ha apoyado en este proceso de aprendizaje, incluso desde antes del inicio de mis estudios de doctorado, además es quien me puso en contacto con las Dras. Victoria Arija y Rosa Solà-Alberich quienes han sido mis tutoras y guías durante todo este proceso. Les agradezco a todas, su tiempo, paciencia, ayuda y conocimientos que me han brindado, sin los cuales no habría sido posible la realización de esta tesis.

A la Dra. Gemma Flores-Mateo por compartir conmigo sus conocimientos sobre revisiones sistemáticas y metaanálisis los cuales han sido muy interesantes para mí además de ser fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A mis amigos y compañeros de piso en Reus (en orden alfabético): Javi Cabo y Toni Roca, por su compañía, apoyo, abrazos, paciencia, ocurrencias que siempre me han hecho sonreír, por las cenas compartidas "en familia" y por todo lo que hemos vivido juntos.

También quiero agradecer a mis amigos y compañeros de trabajo en Reus (en orden alfabético), Estefanía Aparicio "Fany", Nuria Aranda, Cristina Bedmar "Crisita", Silvia Fernández, José Cándido Fernández, Blanca Ribot "Blanquis", por ser mi familia, darme apoyo incondicional, compartir momentos maravillosos, largas conversaciones, caminadas, y risas que guardo en mi corazón.

A Eva Escudier, Miguel Mompeán, Iván Patraca y Nuria Voltas, por las conversaciones tan agradables que hemos mantenido y los momentos que hemos disfrutado.

A mi familia en Ecuador, de manera especial a mis hermanas Fanny y María Eugenia y a mi sobrina Karina, quienes con sus e-mails, llamadas y videoconferencias me han mantenido cerca de ellas y de sus vidas.

A mis amigos en Ecuador y en otras latitudes que siempre han estado pendientes de mi, apoyándome en todo momento (en orden alfabético): Juan Pablo Arias, Nadezhda Camiloaga, Cecilia Contreras, Emily Gerry, Yareni Gutierrez, Paola

Martínez, Karina Merchán, Christiaan Mulder, Celeste Nessier, Paola Ochoa, Gissell Ortiz, María José Santacruz, Ana Inés Soruco y Diego Vimos.

A los amigos y compañeros de trabajo de la Universidad de Cuenca quienes desde el inicio de la postulación al doctorado me han deseado éxito y me han brindado su apoyo (en orden alfabético): Delfa Capelo, Silvana Donoso, Paulina Escobar, Jorge Luis García, Marlene Gía, Lourdes Huiracocha, Fabián León, Ana Mejía, Verónica Pinos, Karina Quinde, Rosendo Rojas, Raúl Vázquez e Isabel Wilchez.

A las autoridades de Universidad de Cuenca y de la Dirección de Investigación (DIUC) (Ecuador), por la confianza que han depositado en mí, para la obtención de este grado académico facilitándome la licencia de mi plaza de trabajo para realizar mis estudios fuera del país.

A la Secretaria Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT) por la beca que me otorgó para realizar mis estudios de doctorado en España y al personal que me ayudado en todos los trámites necesarios en el período de duración de la beca.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

RESUMEN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El hierro cumple funciones vitales en el cuerpo humano, sin embargo, los depósitos de hierro elevados podrían estar involucrados en el desarrollo de alteraciones metabólicas y enfermedades crónicas como el síndrome metabólico (SM), la diabetes tipo 2 (DM2), o las enfermedades cardiovasculares.

La ferritina es un biomarcador aceptado ampliamente para evaluar los depósitos de hierro, aunque puede incrementarse en procesos inflamatorios. Las concentraciones séricas superiores a 150 µg/L en las mujeres y 200 µg/L en los hombres indican sobrecarga de hierro.

El SM tiene una prevalencia entre 20 y 25% en población adulta a nivel mundial. El SM aglutina un conjunto de anormalidades como: glucosa sanguínea elevada, obesidad abdominal, triglicéridos elevados, bajo HDL (High Density Lipoprotein) colesterol y presión arterial elevada.

Algunas de estas alteraciones del SM se han asociado con depósitos elevados de hierro, principalmente las relacionadas con los lípidos, aunque los resultados no son concluyentes.

Sin embargo, hasta el momento no se ha publicado ningún metaanálisis que haya estudiado la asociación entre ferritina y SM y/o sus componentes lipídicos.

Ante la limitada evidencia actual, nos planteamos la hipótesis de que la sobrecarga de hierro está asociada al SM, y podría estar asociado a los criterios lipídicos como hipertrigliceridemia y bajo HDL colesterol, incluidos en el SM.

OBJETIVOS

General

Determinar la asociación de la sobrecarga de hierro con el SM y con la dislipidemia aterogénica.

Específicos

1. Realizar una revisión sistemática y metaanálisis en estudios observacionales para evaluar la asociación entre sobrecarga de hierro y SM.
2. Realizar una revisión sistemática y metaanálisis en estudios observacionales para evaluar la asociación entre sobrecarga de hierro y dislipidemia aterogénica.

DISEÑO DE BÚSQUEDA Y METODOLOGÍA

Dos investigadores seleccionaron independientemente estudios para cada uno de los objetivos planteados.

1. Búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y Cochrane de estudios observacionales que valoren la relación entre altos niveles de ferritina y SM desde 1966 hasta diciembre 2012.
2. Búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y Cochrane de estudios observacionales desde 1966 hasta marzo de 2013 que valoren la relación entre altos niveles de ferritina con hipertrigliceridemia, bajo HDL colesterol y/o LDL (Low Density Lipoprotein) colesterol.

Para cada uno de los objetivos se realizó un metaanálisis. Los odds ratios de los estudios fueron combinados utilizando un modelo de efectos aleatorios, ponderando por el inverso de la varianza. La heterogeneidad entre estudios se determinó utilizando el índice estadístico I^2 . Los sesgos de publicación fueron determinados mediante el gráfico de embudo o funnel plot.

RESULTADOS

Ferritina y SM

La revisión sistemática y el metaanálisis incluyeron 10 estudios transversales y 2 longitudinales (cohortes prospectivas) que cumplieron con nuestros criterios de inclusión. El metaanálisis incluyó 41.059 individuos de ambos géneros de América, Asia y Europa.

El odds ratio combinado de presentar SM al comparar el grupo con el más alto nivel de ferritina con el más bajo fue de 1,57 (95% IC: 1,45 - 1,70); $I^2 = 26,9\%$; $P = 0,126$. Este hallazgo fue consistente en el análisis de sensibilidad. No se encontraron sesgos de publicación.

Ferritina y dislipidemia

La revisión sistemática y el metaanálisis incluyeron 10 estudios transversales y 2 longitudinales (cohortes prospectivas) que cumplieron con nuestros criterios de inclusión. El metaanálisis incluyó 26.227 individuos de ambos géneros de América, Europa, Asia y Oceanía. Comparando el grupo con los más altos niveles de ferritina frente a los más bajos niveles, el odds ratio combinado de hipertrigliceridemia fue de 1,65 (95% IC: 1,39 - 1,96), $I^2 = 59,2\%$; $P = 0,006$; el odds ratio combinado de

bajos niveles de HDL colesterol fue de 1,28 (95% IC: 1,10 - 1,49), $I^2 = 55,8\%$; $P = 0,016$. Estos resultados se confirmaron con los análisis de sensibilidad.

No se observó asociación entre valores de ferritina elevados y niveles de LDL colesterol. No se encontraron sesgos de publicación.

CONCLUSIONES

Altos niveles de ferritina se asocian a la presencia del SM y también a dislipidemia relacionada con la hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL colesterol.

No obstante, el número limitado de estudios prospectivos realizados hasta el momento que valoran estas asociaciones indican la necesidad de continuar estudiando el efecto de la sobrecarga de hierro sobre el SM y sus componentes para poder confirmar su efecto.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

ABSTRACT

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

ABSTRACT

BACKGROUND

Iron is necessary for vital functions in human body; however it is considered that high body iron stores could be involved in the development of metabolic disorders and chronic diseases like metabolic syndrome (MS) and its components, type 2 diabetes mellitus, or cardiovascular disease.

Ferritin is an accepted biomarker to evaluate body iron stores, although it could increase in inflammatory conditions. Iron overload is defined with ferritin levels > 150 µg/L in women and > 200 µg/L in men. The prevalence of MS is around 20-25% in the world's adult population. MS is cluster of abnormalities such as: raised fasting plasma glucose, abdominal obesity, elevated triglycerides, low HDL-cholesterol and high blood pressure. However, until date there is not any meta-analysis that has studied the relationship between MS and/or its lipids criteria.

Our hypothesis is that iron overload is associated with the MS and it could influence in its lipid criteria: atherogenic dyslipidemia defined as hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol.

OBJECTIVES

Main objective

To determine the relationship between iron overload with the MS and with the atherogenic dyslipidemia.

Specific objectives

1. To determine the relationship between iron overload with the MS conducting a systematic review and a meta-analysis of observational studies.
2. To determine the relationship between iron overload with atherogenic dyslipidemia conducting a systematic review and a meta-analysis of observational studies.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Two investigators independently selected the eligible studies for each objective.

1. We searched MEDLINE for observational (cohort and cross sectional) studies and Cochrane Central Register of Controlled Trials investigating the association between biomarkers of iron such as serum ferritin and MS from 1966 till December 2012.

2. The MEDLINE and the Cochrane Library databases were searched for studies published from 1966 till March 2013. We selected observational studies that assessed the relationship between serum ferritin levels and hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol y LDL cholesterol.

For both objectives we performed a meta-analysis. The odds ratios of the studies were pooled using an inverse variance weighted random-effect model.

The heterogeneity among studies was examined using the I^2 index. Publication bias was evaluated using the funnel plot.

RESULTS

Ferritin and metabolic syndrome

Ten cross-sectional and two prospective large studies met our inclusion criteria. The meta-analysis included 41,059 people of both genders from America, Asia and Europe. The combined odds ratio for the MS was 1.57 (95% CI: 1.45 - 1.70) in subjects with the highest compared to those with the lowest serum ferritin level categories; $I^2 = 26.9%$; $P = 0.126$. This finding was remarkably robust in the sensitivity analysis. We did not find publication bias.

Ferritin and lipids

The systematic review and the meta-analysis included ten cross sectional and two longitudinal (prospective cohort) studies with adult people of both genders of different countries in the world. Comparing the highest level with the lowest level of ferritin with hypertriglyceridemia the combined Odds Ratio was 1.65 (95% CI: 1.39 - 1.96), $I^2 = 59.2%$; $P = 0.006$. For ferritin and low HDL cholesterol the combined odds ratio was 1.28 (95% CI: 1.10 - 1.49); $I^2 = 55.8%$; $P = 0.016$. These findings were remarkably robust in the sensitivity analysis. For LDL cholesterol the combined odds ratio did not show association. We did not find publication bias.

CONCLUSIONS

High serum ferritin level was associated positively with the MS and with hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol. The effect of excessive iron stores on the alterations underlying the metabolic syndrome and lipid abnormalities needs to be elucidated with more studies.

ABREVIATURAS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

ABREVIATURAS

µg/L	Microgramos por litro
Akt	Proteína quinasa B
ATP III	Adult Treatment Panel III
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DCT-1	Divalent Cation Transporter 1
DcytB	Citocromo B duodenal
dL	Decilitro
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMT1	Divalent Metal Transporter 1
DNA	Deoxyribonucleic acid
Fe	Hierro
g	Gramos
GLUT	Glucose Transporter: Transportador de glucosa
HAMP	Gen que codifica la hepcidina
Hb	Hemoglobina
HCP1	<i>Heme Carrier Protein 1</i>
HDL	High Density Lipoprotein
HFE	High Iron Fe
HJV	Gen que codifica la hemojuvelina
HOMA	Determinación del modelo de homeostasis
IC	Intervalo de Confianza
IDF	International Diabetes Federation
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IL-1	Interleuquina 1
IL-6	Interleuquina 6
kg	Kilogramos
LDL	Low Density Lipoprotein
mg	Miligramos
MOOSE	Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology
NCEP	National Cholesterol Education Program
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
Nramp2	Natural Resistance Associated Macrophage Protein 2
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C Reactiva
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
QUORUM	Quality of Reporting of Meta-analyses
RI	Resistencia a la insulina
SM	Síndrome metabólico
TNFα	Factor de necrosis tumoral α
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

ÍNDICE

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

INDICE

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS _____	7
INTRODUCCIÓN _____	11
1. METABOLISMO DEL HIERRO _____	13
1.1 CONTENIDO CORPORAL Y DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN EL ORGANISMO _____	13
1.2 APOORTE DE HIERRO AL ORGANISMO _____	14
1.3 ABSORCIÓN INTESTINAL DEL HIERRO _____	15
1.3.1 Absorción hierro hemo _____	16
1.3.2 Absorción del hierro no hemo _____	16
1.3.3 Factores reguladores de la absorción del hierro _____	17
1.3.3.1 Factores dietéticos _____	18
1.3.3.1.1 Factores dietéticos estimuladores _____	18
1.3.3.1.2 Factores dietéticos inhibidores _____	19
1.3.3.2 Factores biológicos _____	19
1.3.3.3 Factores genéticos _____	21
1.4 EXCRECIÓN DE HIERRO _____	21
1.5 DEPÓSITOS DE HIERRO _____	22
1.5.1 Ferritina _____	22
2. SOBRECARGA DE HIERRO _____	23
2.1 ETIOLOGÍA DE LA SOBRECARGA DE HIERRO _____	23
2.1.1 Hemocromatosis _____	24
2.1.1.1 Hemocromatosis primaria _____	24
2.1.1.2. Hemocromatosis secundaria _____	24
2.1.2 Sobrecarga de hierro secundaria _____	25
2.2 VALORACIÓN DE LA SOBRECARGA DE HIERRO _____	25
2.3 TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO _____	26
2.4 ALTERACIONES ASOCIADAS A LA SOBRECARGA DE HIERRO _____	27
3. SOBRECARGA DE HIERRO Y SÍNDROME METABÓLICO (SM) _____	28
3.1 DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DEL SM _____	28
3.2 FACTORES DE RIESGO DEL SM _____	28
3.3 FISIOPATOLOGÍA DEL SM _____	28
3.4 DIAGNÓSTICO DEL SM _____	30
3.5 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SM _____	33

3.6 SOBRECARGA DE HIERRO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL SM	33
3.6.1 Mecanismos que explican la sobrecarga de hierro con la alteración del metabolismo de los componentes del SM	35
3.6.1.1 Sobrecarga de hierro y metabolismo de la glucosa y DM2	35
3.6.1.2 Sobrecarga de hierro e hipertensión	37
4. SOBRECARGA DE HIERRO Y DISLIPIDEMIA	39
4.1 DEFINICIÓN DE DISLIPIDEMIA	39
4.1.1. Dislipidemia y Enfermedades cardiovasculares	39
4.2 METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS	40
4.2.1 Transporte de lípidos alimentarios: vía exógena	40
4.2.2 Transporte de los lípidos hepáticos: vía endógena	41
4.2.3 Metabolismo de las HDL y transporte inverso de colesterol	42
4.3 FACTORES DE RIESGO DE LA DISLIPIDEMIA	42
4.3.1 Trastornos primarios de las lipoproteínas	43
4.3.2 Trastornos secundarios del metabolismo de las lipoproteínas	43
4.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA DISLIPIDEMIA	43
4.5 DIAGNÓSTICO DE LA DISLIPIDEMIA	44
4.6 TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA	44
4.7 SOBRECARGA DE HIERRO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA DISLIPIDEMIA	45
4.8 SOBRECARGA DE HIERRO Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	46
4.8.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA ATROSCLEROSIS	46
4.8.2 SOBRECARGA DE HIERRO Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	47
5. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS	49
5. 1. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS	49
5.1.1 Fortalezas y limitaciones de los metaanálisis	49
5.1.2 Objetivos de los metaanálisis	50
5.1.3 Requerimientos fundamentales de la metodología de los metaanálisis	50
5.1.3.1 Identificación y selección de los estudios	50

5.1.3.2 Heterogeneidad de los resultados _____	53
5.1.4 Calidad de las revisiones sistemáticas y metanálisis _____	54
5.1.5 Comentario _____	55
6. HIERRO, SM, DISLIPEMIA Y METAANÁLISIS _____	56
HIPOTESIS Y OBJETIVOS _____	57
MATERIAL Y METODOS _____	61
1. SOBRECARGA DE HIERRO Y ASOCIACIÓN CON EL SM _____	64
1.1 LOCALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS _____	64
1.2 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS _____	64
1.3 BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS RELEVANTES DE CADA ESTUDIO _____	65
1.4 CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS Y DEL METAANÁLISIS _____	65
1.5 COMBINACIÓN DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS _____	65
1.6 ANÁLISIS DE LA HETEROGENEIDAD _____	66
1.7 IDENTIFICACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN _____	66
1.8 ANALISIS DE SENSIBILIDAD _____	66
2. SOBRECARGA DE HIERRO Y DISLIPIDEMIA ATEROGENICA _____	67
2.1 LOCALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS _____	67
2.2 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS _____	67
2.3 BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS RELEVANTES DE CADA ESTUDIO _____	68
2.4 CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS Y DEL METAANÁLISIS	68
2.5 COMBINACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS _____	68
2.6 ANÁLISIS DE LA HETEROGENEIDAD _____	69
2.7 IDENTIFICACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN _____	69
2.8 ANALISIS DE SENSIBILIDAD _____	69
RESULTADOS _____	71
1. SOBRECARGA DE HIERRO Y ASOCIACIÓN CON EL SM _____	73
1.1 IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS _____	73
1.2 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS _____	73

1.3 COMBINACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL METAANÁLISIS _____	80
2. SOBRECARGA DE HIERRO Y DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA _____	84
2.1 IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS _____	84
2.2 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS _____	84
2.3 COMBINACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL METAANÁLISIS _____	93
2.3.1 Asociación de ferritina con triglicéridos _____	93
2.3.2 Asociación de ferritina con HDL colesterol _____	96
2.3.3 Asociación de ferritina con LDL colesterol _____	99
DISCUSIÓN _____	103
CONCLUSIONES _____	113
CONCLUSIONS _____	117
FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN _____	121
BIBLIOGRAFÍA _____	125
ANEXOS _____	139
Prevalence of overweight and obesity in 6 to 9 year-old school children of Cuenca-Ecuador: relationship with physical activity, poverty and eating habits _____	141
Ferritin and risk of metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies _____	163
High serum Ferritin and lipid metabolism: a systematic review and meta-analysis _____	180

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática de la regulación del metabolismo del hierro por la hepcidina _____	20
Figura 2. Fisiopatología del SM _____	30
Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de la selección de los estudios _____	74
Figura 4. Metaanálisis del efecto estimado de cada estudio y el odds ratio combinado que compara el nivel más alto con el nivel más bajo de ferritina en relación al SM _____	81
Figura 5. Gráfico de embudo de los estudios que analizan la relación entre niveles de ferritina y SM _____	83
Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de la selección de los estudios _____	87
Figura 7. Forest Plot que muestra el efecto estimado de cada estudio y el odds ratio combinado que compara el nivel más alto con el nivel más bajo de ferritina en relación a la hipertrigliceridemia _____	94
Figura 8. Gráfico de embudo de los estudios que analizan la relación entre niveles de ferritina e hipertrigliceridemia _____	95
Figura 9. Forest Plot que muestra el efecto estimado de cada estudio y el odds ratio combinado que compara el nivel más alto con el nivel más bajo de ferritina en relación a bajo HDL colesterol _____	97
Figura 10. Gráfico de embudo de los estudios que analizan la relación entre niveles de ferritina y HDL colesterol _____	98
Figure 11. Forest Plot que muestra el efecto estimado de cada estudio y el odd ratio combinado que compara el nivel más alto con el nivel más bajo de ferritina en relación a LDL colesterol _____	100
Figura 12. Gráfico de embudo de los estudios que analizan la relación entre niveles de ferritina LDL colesterol _____	101

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos del SM _____	31
Tabla 2. Características de los estudios longitudinales y transversales que evalúan la relación entre ferritina y SM _____	75
Tabla 3. Criterios de calidad de los estudios observacionales que estudian la relación entre altos niveles de ferritina y SM _____	77
Tabla 4. Análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de cada estudio en el valor del odds ratio total combinado _____	82
Tabla 5. Características descriptivas de estudios transversales y prospectivos que evalúan la asociación entre ferritina y altos niveles de triglicéridos (TG) y de bajo HDL colesterol (HDL) _____	88
Tabla 6. Calidad de los estudios observacionales que estudian la relación entre altos niveles de ferritina con la dislipidemia _____	90
Tabla 7. Análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de cada estudio en el valor del odds ratio total combinado _____	95
Tabla 8. Análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de cada estudio en el valor del odds ratio total combinado _____	98
Tabla 9. Análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de cada estudio en el valor del odds ratio total combinado _____	101

INTRODUCCIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

INTRODUCCIÓN

1. METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento vital para el ser humano. Aunque, se encuentra en cantidades mínimas en el organismo, es un nutriente esencial para el metabolismo celular y la respiración aeróbica, participa en numerosos procesos biológicos indispensables para la vida, como el transporte de oxígeno a través de la hemoglobina (Hb), la fosforilación oxidativa, el metabolismo de neurotransmisores y la síntesis de DNA y RNA ya que se encuentra como componente de enzimas y otros complejos moleculares [Olivares y cols., 2010].

Sin embargo, por ser un metal de transición, su exceso conduce a toxicidad y muerte celular a consecuencia de la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) [Britton y cols., 1994; Leonarduzzi y cols., 1997; Bao y cols., 2012]. A pesar de dicha toxicidad no existe un mecanismo eficiente para la eliminación [Adamson, 2012].

1.1 CONTENIDO CORPORAL Y DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO EN EL ORGANISMO

La concentración de hierro en el organismo humano es de 50 mg/kg en el varón y 38 mg/kg en la mujer, que significan unos 3,5 -5 g en total. El hierro está distribuido en el organismo en tres compartimentos:

- *esencial* Hb, mioglobina, enzimas mitocondriales, citocromos y enzimas como la catalasa y peroxidasa entre otros),
- de *transporte*, y
- de *reserva* (hierro unido a la ferritina del sistema retículo-endotelial y los hepatocitos) [López-Jiménez y cols., 2008].

En el organismo, el hierro se distribuye:

- mayor parte formando parte de la Hb, alrededor del 70% del hierro total; le sigue, en cantidad,
- en el sistema retículo-endotelial y células parenquimatosas hepáticas como

- ferritina o hemosiderina (aproximadamente 25%),
- 4% se encuentra en los músculos como mioglobina y
- menos del 1% se encuentra en diversos sistemas enzimáticos que contienen este mineral o lo utilizan como cofactor,
- una pequeña proporción de hierro se encuentra en la sangre unido a la transferrina, que es una proteína transportadora que normalmente se encuentra saturada en 1/3 con hierro [Olivares y cols., 2010].

La regulación de los niveles plasmáticos de hierro es esencial para su homeostasis [Hentze, 2010]. En un individuo sano, las necesidades diarias de hierro del organismo son suplidas, principalmente por la reutilización de los glóbulos rojos senescentes y en menor proporción, por el hierro ingerido. El hierro corporal se reutiliza casi en su totalidad, de hecho, del total de hierro que se moviliza diariamente, sólo se pierde una pequeña porción principalmente en el intestino delgado y grueso por una microdescamación de la célula intestinal a través de las heces y en menor proporción a través de la orina y el sudor [Forrellat y cols., 2000].

En consecuencia, las necesidades, que hay que cubrir a partir de la dieta, son relativamente bajas.

1.2 APORTE DE HIERRO AL ORGANISMO

Un adulto sano puede ingerir por dieta entre 10-20 mg de hierro, del cual se absorbe aproximadamente el 10% (1-2 mg). La proporción de hierro que se absorbe de los alimentos depende de la cantidad y tipo de hierro presente en los alimentos y de una serie de factores luminales e intraluminales intestinales que interfieren o facilitan la absorción, como el estado de los depósitos de hierro, la velocidad de eritropoyesis y la hipoxia [Olivares y cols., 2010; DeMaeyer, 1989].

El hierro de los alimentos se encuentra básicamente en 2 formas: **hemo** y **no hemo** [Conrad y Umbreit, 2002; Sharp y Srail, 2007].

El hierro hemo o Fe-protoporfirina IX es una molécula de porfirina, que está compuesta por un anillo tetrapirrólico con sustituyentes laterales y un átomo metálico de hierro en el centro. El hierro hemo se encuentra en los productos de

origen animal. Este tipo de hierro se absorbe muy bien al no verse influido prácticamente por otras sustancias.

El hierro no-hemo o hierro inorgánico se encuentra tanto en alimentos de origen animal como de origen vegetal (cereales, verduras, legumbres, frutas) en forma de hidróxido de hierro, sales de hierro o proteínas férricas. Éste constituye el 90-95% de la ingesta total del micronutriente [Toxqui y cols., 2010], pero su absorción es mucho menor que el hierro hemo y depende de varios factores dietéticos y fisiológicos [Vidal y cols., 2001].

La mayor reserva de hierro, en plantas y animales, es la ferritina, la cual muchas veces, no es considerada como fuente de hierro, puesto que su biodisponibilidad es controvertida [Sharp y Srail, 2007]. Recientemente, se ha descrito que el mecanismo de absorción de la ferritina es diferente del de las sales ferrosas o del hierro hemo [Theil y cols., 2012].

1.3 ABSORCIÓN INTESTINAL DEL HIERRO

Del total de hierro absorbido en la dieta, 2 terceras partes (2/3) son del grupo hemo (hierro hemo), y el resto (1/3) es hierro inorgánico (hierro no hemo) [Olivares y cols., 2010].

Aunque el hierro hemo representa una pequeña proporción del hierro total de la dieta (10-15%), su absorción es mucho mayor (20-35%) y se ve menos afectada por los componentes de ésta [Hallberg y Rossander-Hultén, 1991; Toxqui y cols., 2010].

La absorción tanto del hierro hemo como del no hemo tiene lugar de forma activa, principalmente, en las células epiteliales de duodeno y de la primera porción de yeyuno, decreciendo hasta la parte distal del intestino [Sharp y Srail, 2007]. No obstante, únicamente, en torno a un 10% de hierro que se ingiere es absorbido en este tramo del intestino, lo que implica que el 90% llega al colon y es excretado en las heces [Toxqui y cols., 2010].

También se sugiere que el colon proximal tiene capacidad transportadora de hierro, que favorece la absorción, a través de mecanismos que pueden ser similares a los del duodeno [Tako y cols., 2008; Patterson y cols., 2009].

La absorción intestinal del hierro hemo no compite con la del hierro no hemo, lo cual indica que se producen por vías diferentes [Olivares y cols., 2010].

1.3.1 Absorción hierro hemo

Existe un transportador específico para el hierro hemo, llamado HCP1 (*Heme Carrier Protein 1*). Este transportador es una proteína de la membrana apical de la célula del epitelio intestinal [Sharp y Srail, 2007; Darshan y Anderson, 2007] que permite que el hierro hemo entre al enterocito. Una vez dentro, se libera el hierro de la porfirina a través de la acción de la hemo-oxigenasa y puede almacenarse en forma de gránulos de ferritina (como hierro ferroso) que se eliminan por descamación, o bien ser exportado a la circulación por la acción combinada de una reductasa denominada hepaestina y una proteína transportadora de la membrana basolateral denominada ferroportina [Carpenter y Mahoney, 1992; Sharp y Srail, 2007; Conrad y Umbreit, 2002]. El hierro ferroso debe ser oxidado a férrico, mediante la ceruloplasmina, y así se une a la transferrina, la cual distribuye el metal por todo el cuerpo para su utilización y almacenamiento [Sharp y Srail, 2007; Darshan y Anderson, 2007; Ganz, 2007].

Es posible que el anillo de porfirina sea el responsable de la alta absorción del hierro hemo en comparación con el hierro no hemo [South y cols., 2000]. Sin embargo, otros autores [Fly y Czarnecki-Maulden, 2000] atribuyen este efecto a la porción proteica de la molécula de Hb puesto que es posible que los péptidos de la digestión de la globina puedan mejorar la biodisponibilidad del hierro a través de un aumento en su solubilidad.

1.3.2 Absorción del hierro no hemo

La absorción del hierro no hemo precisa que esté en forma ferrosa. La mayor parte del hierro dietario que ingresa al tracto gastrointestinal se encuentra en la forma oxidada o férrica. El hierro férrico es insoluble en soluciones con pH mayor a 3, por

lo que, en el estómago, se forman complejos solubles del metal que aumentan su disponibilidad para ser absorbido en el duodeno [Pérez y cols., 2005].

La transformación del hierro férrico al hierro ferroso puede llevarse a cabo por:

- la acción de una serie de componentes reductores de la dieta, como el ácido ascórbico y aminoácidos como la cisteína presentes en ella [Olivares y cols., 2010] o bien a través de
- la acción de una enzima reductasa que se expresa en la membrana apical del enterocito, llamada citocromo B duodenal (DcytB), cuya función es reducir el metal [Ganz, 2007, McKie 2008]. La expresión del DcytB aumenta en situaciones de déficit de hierro e hipoxia [Andrews, 2005].

Una vez reducido el hierro férrico a hierro ferroso, éste puede ser incorporado a la membrana apical del enterocito a través del transportador de metales divalente DMT1 (Divalent Metal Transporter 1), también conocido como DCT-1 (Divalent Cation Transporter 1), el cual transporta hierro ferroso y otros metales divalentes utilizando el gradiente de potencial electroquímico de protones como fuente de energía [Olivares y cols., 2010].

Algunos autores proponen que el hierro férrico puede ser absorbido sin la reducción previa. El hierro férrico atravesaría la membrana apical del enterocito al interactuar con una proteína de membrana de la familia de las integrinas, la β_3 -integrina y con la mobilferrina [Toxqui y cols., 2010].

1.3.3 Factores reguladores de la absorción del hierro

La absorción de hierro en el intestino está regulada por las demandas metabólicas [Sharp y Srail, 2007; Darshan y Anderson, 2007; Conrad y Umbreit, 2002], como las reservas disminuidas, o los dietéticos (tipo de hierro y composición de la dieta), o la demanda aumentada (el nivel de las reservas corporales de hierro, el grado de eritropoyesis e hipoxia) [Guix y cols., 2003] y los genéticos (gen HFE: High Iron Fe).

En el caso del hierro no hemo, la biodisponibilidad depende de la presencia de

factores dietéticos que pueden estimular o inhibir la absorción [Sharp, 2010].

1.3.3.1 Factores dietéticos

A continuación se presentan de forma breve los principales factores dietéticos estimuladores e inhibidores de la absorción del hierro.

1.3.3.1.1 Factores dietéticos estimuladores

El ácido ascórbico es el factor dietético estimulador más importante de la absorción de hierro no hemo [Van Dokkum, 2003; Vidal y cols., 2001], puede aumentar entre 2 y 6 veces su absorción, y su efecto es independiente de otros factores estimuladores o inhibidores. El ácido ascórbico es efectivo a partir de 25 mg en dietas completas [Diaz y cols., 2003]. Para que la absorción de hierro sea efectiva deben ingerirse en la misma comida los alimentos ricos en hierro y los que aportan ácido ascórbico [Toxqui y cols., 2010].

Alimentos como la carne y el pescado contienen el denominado “factor carne” que incrementa la absorción de hierro. Este factor parece estar constituido por una serie de péptidos que se liberan durante la digestión de estos alimentos proteicos, los cuales se combinarían con el hierro formando complejos solubles y lo protegerían de otros componentes inhibitorios de la dieta permitiendo su absorción de una manera más eficiente [Hurrell y cols., 2006]. También se ha descrito que fracciones de hidratos de carbono (glucosaminoglucanos) [Huh y cols., 2004] o fosfolípidos [Armah y cols., 2008], presentes de forma natural en la carne pueden estar involucrados.

Los ácidos grasos saturados y el aceite de oliva, también favorecen la absorción de hierro, mientras que la grasa más insaturada, particularmente el ácido linoleico y los omega-3 (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico) en exceso pueden reducir la biodisponibilidad de éste [Pérez-Granados y cols., 2003].

La vitamina A también se ha asociado a una mayor absorción del hierro no hemo [García-Casal y cols. 1998; García-Casal, 2006], aunque no está claro el mecanismo de acción [Bloem, 1995].

1.3.3.1.2 Factores dietéticos inhibidores

La menor absorción de hierro se ha asociado con la fibra, sin embargo los alimentos ricos en fibra suelen contener otros componentes como polifenoles y fitatos que tienen una acción importante inhibitoria sobre la absorción del hierro.

Algunos polifenoles (ácidos fenólicos, flavonoides, polifenoles condensados, taninos), como los que se encuentran en el té, café y chocolate pueden tener la capacidad de secuestrar fuertemente el hierro impidiendo su absorción [Van Dokkum, 2003].

Además, los fitatos también constituyen potentes inhibidores de la absorción de hierro, debido a la formación de quelatos insolubles [Gillooly y cols., 1984; Agte y cols., 2005; Hurrell y cols., 2003]. Se ha calculado que de 5 a 10 mg de fitatos pueden reducir la absorción del hierro no hemo a la mitad, lo que puede ser evitado por el consumo de pequeñas cantidades de carne y ácido ascórbico que impiden la formación de estos quelatos y provoca un aumento de la absorción aún en presencia de los inhibidores de ésta [Hallberg y cols., 1987].

También se han descrito otros inhibidores como el calcio, el zinc y el cobre que interaccionan con el hierro en el tracto gastrointestinal compitiendo por los transportadores de membrana de los enterocitos, modificando el estado de oxidación o bien interfiriendo en el metabolismo [Sandstrom, 2001].

1.3.3.2 Factores biológicos

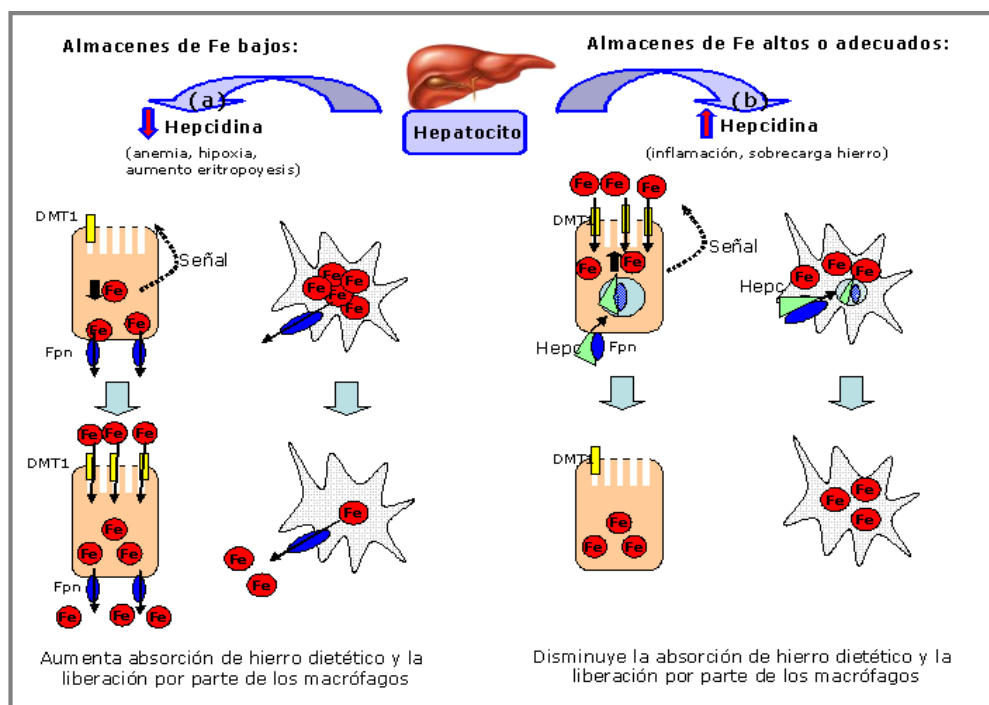
Las reservas corporales del hierro, la velocidad de eritropoyesis, la hipoxia y la inflamación modifican su absorción [Gaitán y cols., 2006]. Parte de la regulación de la absorción del hierro está relacionada con la hepcidina, una hormona peptídica circulante secretada por los hepatocitos [Hentze, 2010] que reduce la absorción intestinal de hierro, a la vez que impide su liberación excesiva de los macrófagos [Ganz, 2007; Piperno y cols., 2009; Weinstein y cols., 2002].

La síntesis de hepcidina es estimulada por las reservas y los niveles plasmáticos de hierro, así como por la inflamación a través de citoquinas (Factor de necrosis tumoral alfa: TNF α , Interleuquina 6: IL-6). Por el contrario, la expresión de la hepcidina es

inhibida por las reservas de hierro exhaustas, la hipoxemia y por la actividad eritropoyética, para asegurar que las concentraciones de hierro plasmático extracelular y las reservas se mantienen estables, a la vez que la demanda eritropoyética de hierro está cubierta [Ganz, 2007; De Domenico y cols., 2008].

El mecanismo de acción de la hepcidina en la absorción del hierro se ejerce mediante la unión a la superficie celular de la ferroportina, causando su internalización y degradación lisosomal [Nemeth y cols., 2004; Delaby y cols., 2005], por lo tanto, la hepcidina circulante promueve la retención de hierro en las reservas de hierro e inhibe su absorción (Lynch, 2011) (Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática de la regulación del metabolismo del hierro por la hepcidina.



(a) En situaciones de déficit de fe, hipoxia, y aumento de eritropoyesis, disminuye la secreción de Hepcidina en el hígado, lo que provoca que no se anule la exportación de hierro y éste se exporta a la circulación. En el enterocito, al disminuir la cantidad de hierro intracelular provoca una señal que hace que aumente la expresión en la membrana de los DMT1, de forma que aumenta la absorción dietética del hierro.
(b) En situaciones de sobrecarga de hierro e inflamación, aumenta la secreción de Hepcidina, que conduce a una disminución de la actividad del Ferroportina. De esta forma el hierro queda en el interior del enterocito, este aumento de hierro intracelular provoca una señal que disminuye la expresión de DMT1, como consecuencia disminuye la absorción de hierro dietético y no se libera el hierro de los macrófagos. Tomado de Aranda-Pons, 2007.

1.3.3.3 Factores genéticos

La homeostasis del hierro puede alterarse por la proteína HFE (High Iron Fe), que está involucrada en la regulación del transporte del hierro. La proteína HFE forma un complejo con la β_2 -microglobulina, que puede modificar la interacción entre la transferrina y su receptor [Perez y cols., 2005]. Una mutación en el gen HFE podría resultar en un aumento de la absorción intestinal y la acumulación del hierro intracelular conocido como hemocromatosis hereditaria [Zúñiga-Cabrera y Orera-Clemente, 2002]. En los pacientes con sobrecarga de hierro el mecanismo causal está asociado, también, a la falta o a la insuficiente producción de hepcidina [Hentze, 2010].

En ausencia de HFE no se produce señal para sintetizar la hepcidina, de forma que no disminuirá la exportación de hierro a la circulación ni la absorción dietética causando un estado de exceso de hierro que conducirá a la sobrecarga de hierro en las células parenquimatosas [Arroyo y Vaquero, 2008].

Por otro lado, las mutaciones en el gen que codifica al receptor de membrana de la hemojuvelina, un modulador de la expresión de la hepcidina, también producirá una elevación de los niveles de hierro por una disminución en la concentración de hepcidina [Toxqui y cols., 2010].

1.4 EXCRECIÓN DE HIERRO

Los mecanismos por los que el organismo excreta o pierde hierro del organismo son limitados. Las pérdidas de hierro se producen a través de las pérdidas sanguíneas, secreciones intestinales y por la continua descamación de las células epiteliales del intestino, lo cual representa una pequeña cantidad de hierro del organismo ya que son en promedio 0,2 a 2 mg de hierro diariamente [Conrad y Umbreit, 2000; Ganz y Nemeth, 2012; Sharp y Srai, 2007]. Las pérdidas de la menstruación en las mujeres en edad fértil se estiman en alrededor de 0,56 mg al día [Bothwell, 2000].

Las pérdidas de hierro por orina son insignificantes en los individuos sanos, pues el hierro circula unido a proteínas que no se pueden filtrar en los glomérulos renales, sin embargo en situaciones patológicas la excreción puede aumentar como en el

síndrome nefrítico, la hemocromatosis o la hemólisis intravascular [Kildahl-Andersen y cols., 2000].

El hierro también puede perderse a través de las heces, aunque la mayor parte del hierro en este caso procede de la dieta que no se ha absorbido y apenas una pequeña cantidad proviene de la exfoliación de las células intestinales [Petersen y cols., 1996].

Las pérdidas de hierro no pueden aumentar por mecanismos fisiológicos aunque haya ingesta o depósitos en exceso de hierro [Ganz y Nemeth, 2012].

1.5 DEPÓSITOS DE HIERRO

La cantidad de reservas de hierro depende del género, de la edad y del estado nutricional de los individuos. Se estima que el hombre tiene alrededor de 1 gramo, mientras que la mujer premenopáusica y los niños tendrán menor cantidad [World Health Organization, 2007].

La ferritina es la principal proteína almacenadora de hierro en el ser humano, en los animales, y en las plantas, además evita los efectos dañinos que puede generar el hierro libre [World Health Organization, 2007].

1.5.1 Ferritina

La ferritina se compone de una capa proteica (apoferritina) constituida por 24 subunidades y un núcleo férrico con aproximadamente 2.500 átomos de hierro aunque cada molécula puede llegar a contener 4.000 átomos almacenados como cristales de hidróxido fosfato férrico. Se encuentra principalmente en el hígado, placenta, bazo, tejido muscular cardíaco y médula ósea. [World Health Organization, 2007].

Cuando es necesario, el hierro (almacenado o no en la ferritina) es liberado desde la célula y posteriormente transportado por la transferrina y distribuido en el organismo para su utilización en la síntesis de proteínas y enzimas [Olivarles y cols., 2010; World Health Organization, 2007].

2. SOBRECARGA DE HIERRO

El valor normal de la ferritina varía con la edad y el género de las personas [Adamson, 2012]. Los niveles de ferritina superiores a 150 µg/L en las mujeres y 200 µg/L en los hombres indican sobrecarga de hierro [World Health Organization, 2007].

La sobrecarga de hierro se observa cuando el aporte de este metal excede los requerimientos y el incremento sostenido en su absorción, que provoca su acumulación en distintos órganos, en el hígado, bazo, corazón, médula ósea, páncreas y en el sistema nervioso central causando daño en éstos órganos, las complicaciones de la sobrecarga de hierro incluyen cirrosis hepática, miocardiopatía, entre otras [Gujja y cols., 2010] provocando daños en los mismos e incluso la muerte [Perez y cols., 2005].

El grado de toxicidad de la sobrecarga de hierro es específica y depende de la velocidad y del grado de acumulación del hierro [Ganz y Nemeth, 2012]. El daño del tejido cardíaco es característico de una rápida acumulación, mientras que un depósito más lento se dirige hacia los hepatocitos [Ganz y Nemeth, 2012].

2.1 ETIOLOGÍA DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

La sobrecarga de hierro puede ser primaria debida a factores genéticos (sobrecarga férrica primaria: hemocromatosis primaria) o secundaria debida a transfusiones sanguíneas frecuentes, sobrecarga a partir de la alimentación, como el alcohol, hepatopatías crónicas, hepatitis C, entre otras causas [Gujja y cols., 2010; Powel, 2012].

La hemocromatosis es una enfermedad que cursa con un cuadro clínico caracterizado por la presencia de diabetes, hiperpigmentación cutánea y cirrosis hepática [Powel, 2012].

2.1.1 Hemocromatosis

2.1.1.1 Hemocromatosis primaria

La hemocromatosis hereditaria se define como un grupo de desórdenes genéticos de la homeostasis del hierro que provocan una absorción en exceso (hiperabsorción) del hierro de la dieta que conduce a su acumulación en los tejidos y a la disfunción de los órganos (daño mediado por el hierro). El excesivo depósito de hierro se debe a la falta de un mecanismo compensatorio del aumento de la absorción que pudiera incrementar significativamente la excreción del exceso del hierro.

Aunque la absorción del hierro se realiza en el duodeno, se ha observado en modelos animales que la causa de algunas formas de hemocromatosis podría ser la insuficiente producción de hepcidina por los hepatocitos, dando lugar a la regulación no eficiente de la absorción y una excesiva entrega de hierro al plasma [Ganz y Nemeth, 2012].

Se han implicado a 4 genes en la hemocromatosis primaria. El tipo más común que se encuentra en 1 de cada 8 en población caucásica es debido al gen HFE (C282Y) [Hentze, 2010]. Menos comunes, aunque clínicamente más severas, son las causadas por la mutación de los genes del Receptor de Transferrina 2 (TfR2), hemojuvelina (HJV) o de la hepcidina (HAMP) [Hentze, 2010; Powel, 2012].

La mayoría de los individuos afectados genéticamente son identificados por anomalías de laboratorio (concentraciones séricas de ferritina alrededor de 1000 µg/L) o historia familiar, en lugar de una enfermedad manifiesta.

Factores como la ingesta de alcohol, la obesidad, otros genes moduladores y posiblemente el hierro de la dieta pueden contribuir a su progresión [Ganz y Nemeth, 2012].

2.1.1.2. Hemocromatosis secundaria

El exceso de hierro se asocia con varios procesos y produce daño a los tejidos que conducen a un cuadro clínico similar a la hemocromatosis primaria. Las

concentraciones séricas de ferritina también, están en alrededor de 1000 µg/L [Powel, 2012].

2.1.2 Sobrecarga de hierro secundaria

La sobrecarga de hierro secundaria con acumulación de hierro en las células parenquimatosas se observa en las alteraciones de la eritropoyesis, como la anemia sideroblástica y la talasemia, que conllevan un aumento de la absorción del hierro y frecuentemente, se suma un tratamiento incorrecto de estos pacientes con hierro y con transfusiones sanguíneas [Powel, 2012].

El consumo excesivo de hierro, durante varios años, rara vez genera hemocromatosis, aunque se han descrito casos de hemocromatosis en África debido al consumo de bebidas fermentadas en recipientes de hierro [Powel, 2012].

2.2 VALORACIÓN DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

La sobrecarga de hierro se puede determinar mediante varios parámetros:

- índice de saturación de la transferrina,
- valores séricos de ferritina,
- biopsia,
- resonancia magnética y
- estudio de los genes implicados en la hemocromatosis.

El índice de saturación de transferrina consiste en medir la saturación en hierro que presenta su proteína transportadora en suero. Valores superiores a un 50% en dos ocasiones sugieren la presencia de la enfermedad. Éste es un test barato aunque no específico pero es apto para el cribado de la población [Asociación Española de Hemocromatosis, 2013].

La sobrecarga de hierro se puede determinar mediante la concentración sérica de ferritina, que es una proteína compuesta de 24 subunidades que tiene una cavidad grande diseñada para alojar a 4000 átomos de hierro [Arosio y cols., 2009; World Health Organization, 2007]. En condiciones normales, las concentraciones séricas de ferritina están en relación con los depósitos totales de hierro corporales y por lo

tanto es la prueba de laboratorio recomendada para la determinación de depósitos de hierro [Adamson, 2012; World Health Organization, 2007].

Sin embargo la ferritina es una proteína reactante de fase aguda y puede elevarse durante procesos de inflamación, por lo cual se ha de tomar en consideración esta condición para la determinación de la sobrecarga de hierro [World Health Organization, 2007].

Como se ha comentado, la concentración normal de la ferritina varía con la edad y el género de las personas [Adamson, 2012]. Los niveles de ferritina superiores a 150 µg/L en las mujeres y 200 µg/L en los hombres indican sobrecarga de hierro [World Health Organization, 2007].

La biopsia hepática es el método de referencia para la determinación del hierro corporal y consiste en la cuantificación bioquímica del hierro en la biopsia del hígado. Este método se considera preciso y útil pero es invasivo, y los riesgos que conlleva hacen que esta prueba se use cada vez menos [Asociación Española de Hemocromatosis, 2013; Porter, 2005].

La resonancia magnética es un método prometedor no invasivo. Sin embargo necesita una calibración previa con un grupo de paciente con concentraciones hepáticas de hierro ya conocidas que no está al alcance de todos los servicios de resonancia magnética [Asociación Española de Hemocromatosis, 2013; Castiella y cols., 2012].

El estudio de los genes implicados en la hemocromatosis permite realizar un diagnóstico diferencial y además un tratamiento adecuado y más rápido [Santos, 2012].

2.3 TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

La depleción de hierro mediante flebotomía es un tratamiento efectivo de la hemocromatosis aunque no es adecuado para todos los pacientes debido a un pobre acceso vascular, una respuesta fisiológica adversa a la flebotomía, dificultades para trasladarse al centro de flebotomía u otras enfermedades [Ganz y Nemeth, 2012].

También se utilizan quelantes de hierro por vía parenteral, aunque la eliminación de hierro es mucho menor que con el empleo de las flebotomías [Powel, 2012].

2.4 ALTERACIONES ASOCIADAS A LA SOBRECARGA DE HIERRO

En los últimos años, se ha incrementado la evidencia científica sobre la sobrecarga de hierro y su relación con alteraciones metabólicas y enfermedades crónicas no transmisibles como dislipidemia, resistencia a la insulina (RI), síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular [Park y cols., 2012; Bao y cols., 2012; Yoo y cols., 2012], así como también con cáncer [Siddique y Kowdley, 2012] y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson [Papanikolaou y Pantopoulos, 2005].

3. SOBRECARGA DE HIERRO Y SM

3.1 DEFINICIÓN Y PREVALENCIA DEL SM

El SM está definido como una agrupación de alteraciones metabólicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa, hipertrigliceridemia, bajas concentraciones plasmáticas de HDL colesterol, obesidad abdominal e hipertensión arterial [National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001; Grundy y cols., 2005].

Aunque Reaven en 1988 no consideró, inicialmente, la obesidad abdominal como un componente del SM, la evidencia epidemiológica mostró que ésta se asociaba a RI y se la incluyó más tarde en la agrupación de factores que determinan el SM [Reaven, 1988; International Diabetes Federation, 2006].

La epidemia de obesidad ha adquirido tal importancia que la Federación Internacional de la Diabetes la considera como un componente indispensable para el diagnóstico de SM [Reaven, 1988; International Diabetes Federation, 2006].

El 20-25% de la población mundial presenta SM que es un conocido factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y DM2 [International Diabetes Federation, 2006].

3.2 FACTORES DE RIESGO DEL SM

Entre los factores de riesgo para la aparición del SM se incluyen factores genéticos, la obesidad abdominal, un estilo de vida sedentaria, la dieta no balanceada, el estado proinflamatorio crónico y la RI [International Diabetes Federation, 2006].

3.3 FISIOPATOLOGÍA DEL SM

Las causas del agrupamiento de los factores y alteraciones que integran el SM no están todavía bien identificadas. Se considera que intervienen dos componentes fundamentales, por un lado un exceso de grasa corporal, especialmente, obesidad

abdominal y por otro lado, un estado de RI en el hígado, en el músculo y en el tejido adiposo [Vidal-Puig y Carmena, 2012].

El aumento de grasa visceral en el abdomen provoca un estado proinflamatorio crónico, con liberación de adipocitoquinas proinflamatorias [interleuquina 1 (IL-1), IL-6, resistina, TNF- α , proteína C reactiva (PCR)] capaces de inhibir la acción de la insulina. En contraposición, la adiponectina que potencia la sensibilidad a la insulina, está disminuida. Como resultado, se libera un exceso de ácidos grasos y provoca el depósito ectópico de grasa en hígado y músculo [Vidal-Puig y Carmena, 2012].

En el hígado, la presencia de los ácidos grasos libres hace que aumente la producción de glucosa y triglicéridos y se secreten lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), esto provoca disminución de HDL colesterol y aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) [Ecke, 2012].

Por otra parte, los ácidos grasos libres disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa mediada por dicha hormona. Además, hay una disminución en el fraccionamiento de la glucosa para formar glucógeno y una mayor acumulación de lípidos en triglicéridos [Vidal-Puig y Carmena, 2012; Ecke, 2012].

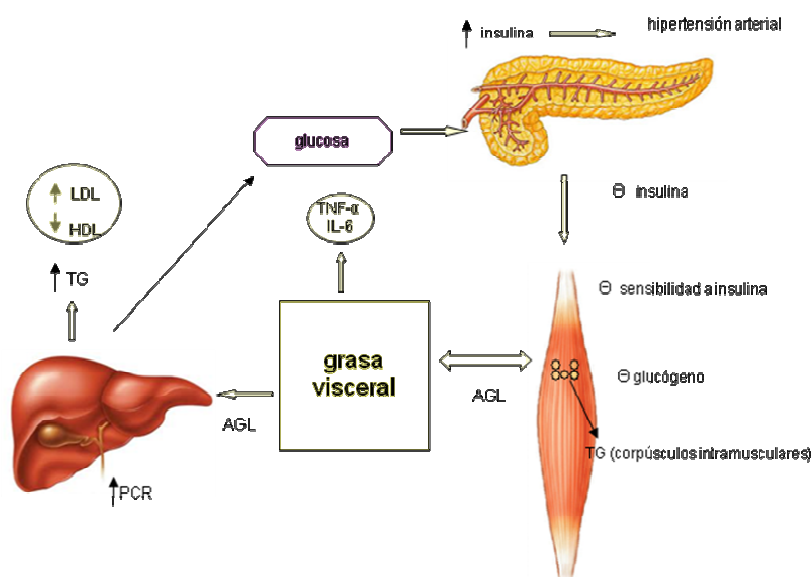
Los incrementos de glucosa circulante y, en cierta medida, de los ácidos grasos libres provocan un aumento en la secreción de la insulina, por parte de las células beta del páncreas. En consecuencia, el aumento de insulina provocará un estado de hiperinsulinismo compensador con lo que el metabolismo de los hidratos de carbono se conservará dentro de la normalidad; pero si la función insular llega a claudicar, inducirá la aparición de prediabetes o de DM2 [Vidal-Puig y Carmena, 2012; Ecke, 2012].

Las causas moleculares de la RI están determinadas por factores genéticos y se potencian por factores exógenos, como obesidad abdominal, sedentarismo y envejecimiento [Vidal-Puig y Carmena, 2012].

El hiperinsulinismo crónico es potencialmente patógeno y favorece la aparición de hipertensión arterial y dislipidemia [Vidal-Puig y Carmena, 2012], debido al efecto

del exceso de insulina que intensifica la reabsorción de sodio, aumenta la actividad del sistema nervioso simpático y contribuye a la hipertensión y al aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres (Figura 2) [Ecke, 2012].

Figura 2. Fisiopatología del SM



AGL: ácidos grasos libres; TG: triglicéridos; PCR: proteína C reactiva. Adaptado de Ecke, 2012.

3.4 DIAGNÓSTICO DEL SM

Entre los varios criterios diagnósticos para identificar adultos con SM [Vidal-Puig y Carmena, 2012], están los propuestos por:

- Organización Mundial de la Salud (OMS),
- Federación Internacional de la Diabetes (IDF) y
- Tercer Informe del Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de Hipercolesterolemia en Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (ATP III) [Alberti y cols., 2009] que se detallan en la Tabla 1.

El parámetro que la IDF considera imprescindible para el diagnóstico de SM es la obesidad abdominal [Vidal-Puig y Carmena, 2012; International Diabetes Federation 2006], mientras que para la OMS su parámetro obligatorio es la presencia de intolerancia a la glucosa o de RI o de DM2 [WHO, 1999], en cambio, el ATP III no los consideran como condición exclusiva para definir al SM y se basa en criterios clínicos descritos en la tabla 1 [Vidal-Puig y Carmena 2012; International Diabetes Federation 2006; National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001].

Tabla 1. Criterios diagnósticos del SM

OMS, 1999	NCEP-ATPIII, 2001, 2005	IDF, 2005	CONSENSO 2009 (IDF, AHA, IAS, IASO, NHLBI, WHF)	
Al menos 1 de los siguientes: DM2 IGT RI Y al menos dos de los siguientes:	Al menos tres de los siguientes:	Obesidad central^a H >94 cm M >80 cm	Parámetro	Puntos de corte
	Obesidad abdominal (cintura) H >102 cm M >88cm	Y al menos dos de los siguientes:	Aumento circunferencia abdominal	ATP III para población europea e IDF para no-europeos
IMC ≥30	Glicemia basal ≥100mg/dL	Glicemia basal ≥100mg/dL	Glicemia plasmática en ayunas	≥100mg/dL (5,6 mmol/L)
Presión arterial ≥140/90 mmHg	Presión arterial ≥130/85 mmHg	Presión arterial PAS ^b ≥130 o PAD ^b ≥85 mmHg	Presión arterial ^c	PAS ≥130 PAD ≥85 mmHg
Triglicéridos ≥ 150 mg/ dL	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	Triglicéridos ≥150 mg/dL	Triglicéridos ^c	≥150 mg/dL (≥1.7mmol/L)
HDL colesterol H<35 mg/dL M<40 mg/dL	HDL colesterol H<40 mg/dL M<50 mg/dL	HDL colesterol H ^p <40 mg/dL M ^b <50 mg/dL	HDL colesterol ^c	H<40 mg/dL (1.04mmol/L) M<50 mg/dL (1.29mmol/L)
Microalbuminuria ≥20 mg/min				

OMS: Organización Mundial de la Salud; NCEP-ATP III: Panel III del tratamiento de adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol; IDF: International Diabetes Federation; AHA: American of Heart Association; IAS: International Atherosclerosis Society; IASO: International Association for the Study of Obesity; NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute; WHF: World Heart Federation; IGT=Tolerancia anormal a la glucose; RI=Resistencia a la insulina (cuartil superior de HOMA); DM2: Diabetes mellitus tipo 2 ^aPerímetro de cintura en sujetos caucásicos; ^bEstar recibiendo tratamiento específico; ^cO estar medicado con hipolipemiantes, hipotensores o antidiabéticos; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HOMA: determinación del modelo de homeostasis; H: hombres; M: mujeres. Adaptado de [Alberti y cols., 2009; Vidal-Puig y Carmena, 2012].

Para el diagnóstico del SM, además de la circunferencia de cintura aumentada y valores de glucosa alterada se incluyen parámetros como hipertrigliceridemia, bajo HDL colesterol y presión arterial elevada tanto en el criterio de la IDF y como en el del ATP III [International Diabetes Federation, 2006; National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001].

Los valores de la concentración sérica de glucosa alterada definidos por el ATP III son mayores de 110 mg/dL y menores 126 mg/dL (que definían intolerancia a la glucosa) [National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001].

Más tarde en 2005, se redujo el valor de la concentración de glucosa a ≥ 100 mg/dL, por una recomendación de la Asociación Americana de Diabetes como un ajuste a la definición de intolerancia a la glucosa [Grundý y cols., 2005].

En cuanto a la circunferencia de cintura, se han hecho algunas consideraciones y se ha llegado a un consenso, que varía según el tipo de población en la cual se aplicará. De esta manera, el valor más alto que es el propuesto por el ATP III para circunferencia de cintura (≥ 88 cm para mujeres y ≥ 102 cm para hombres) puede aplicarse a poblaciones de Estados Unidos, Canadá y Europa mientras que valores más bajos propuestos por la IDF deben aplicarse a otras poblaciones (≥ 80 cm para mujeres y ≥ 94 cm para hombres de población mediterránea oriental y africana subsahariana; ≥ 80 cm para mujeres y ≥ 90 cm para hombres del Sudeste asiático, China y etnias de Centro y Sur América; y ≥ 90 cm para mujeres y ≥ 85 cm para hombres de Japón) (Tabla 1) [Alberti y cols., 2009].

A pesar de esta propuesta, para el diagnóstico del SM que incluye consideraciones especiales con respecto a la circunferencia de cintura en diferentes poblaciones, son necesarios estudios prospectivos que permitan definir de manera más precisa sus puntos de corte y factores de riesgo asociados en diferentes grupos étnicos y entre géneros [Alberti y cols., 2009].

La aceptación del concepto de SM encontrado en la clínica se justifica por su utilidad para, de forma rápida y sencilla, identificar a los sujetos con mayor riesgo cardiovascular o de desarrollar DM2.

Los sujetos con SM tienen más riesgo de morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica y de desarrollar DM2. [Ecke, 2012; Alberti y cols., 2009; Vidal-Puig y Carmena, 2012].

Además, la coexistencia de SM y DM2 eleva hasta cuatro veces el riesgo relativo de cardiopatía isquémica [Vidal-Puig y Carmena, 2012].

3.5 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SM

La prevención del SM es fundamental y se centra en promover estilos saludables de vida que impidan o retrasen la aparición de las alteraciones que integran el SM. De igual forma, el tratamiento inicial estará enfocado en una dieta balanceada y la realización de actividad física regular [Alberti y cols., 2009].

En cuanto al tratamiento del SM, debido a que la obesidad y el sedentarismo son los determinantes básicos del SM deben ser tratados inicialmente y con intensidad. Una pérdida ponderal del 7-10% de peso mejora todos los componentes del SM y reduce el riesgo de progresar a DM2 [Vidal-Puig y Carmena, 2012; International Diabetes Federation, 2006].

La abstención del hábito tabáquico y el consumo moderado de bebidas alcohólicas, azúcares simples y sal forman parte importante también de la prevención y el tratamiento. En algunos casos puede ser necesaria la intervención farmacológica para el tratamiento del SM [Vidal-Puig y Carmena, 2012; International Diabetes Federation, 2006].

También se ha propuesto que otro de los factores a tener en cuenta es que las personas con altos valores de ferritina sérica deben ser considerados para revisiones e intervenciones preventivas del SM [Jehn y cols., 2007].

3.6 SOBRECARGA DE HIERRO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL SM

Además de los factores de riesgo antes mencionados relacionados con el SM, varios estudios longitudinales y transversales han encontrado asociación positiva entre altos niveles de ferritina con:

- SM [Jhen y cols., 2004; Bozzini y cols., 2005; Park y cols., 2012, Vari y cols., 2007],
- alteraciones en el metabolismo de la glucosa [Tuomainen y cols., 1997; Sharifi y cols., 2008],
- alteraciones de los lípidos [Sharifi y cols., 2008; Lee y cols., 2011] y
- procesos relacionados con el desarrollo de la aterosclerosis [Fernández-Real y cols., 2004].

Un estudio realizado en Chile observó en hombres y mujeres una asociación positiva entre niveles de ferritina sérica del cuartil más alto y el SM (odds ratio=3,36 95% IC: 1,14 - 4,20) [Leiva y cols., 2012].

Otro estudio realizado en China encontró que niveles altos de ferritina se asociaban con el SM en mujeres (odds ratio=1,66 95% IC: 1,15 - 2,38) pero no encontró asociación en hombres (odds ratio=1,16% IC: 0,73 - 1,84) [Shi y cols., 2008], similares resultados se obtuvieron en un estudio en 5.949 individuos de ambos géneros de los Estados Unidos que encontró en mujeres pre y postmenopáusicas una asociación positiva entre los cuartiles más altos de ferritina con la presencia de SM (odds ratio=2,4; 95% IC: 1,1 - 5,2 y odds ratio=2,7; 95% IC: 1,7 - 4,1 respectivamente), mientras que en hombres no se observó esta asociación [Jhen y cols., 2004].

En Francia, un estudio de cohorte con una duración de seis años con 944 participantes encontró que altos niveles de ferritina incrementaban entre 40% y 60% el riesgo de desarrollar SM tanto en mujeres pre y post menopáusicas como en hombres [Vari y cols., 2007] y un estudio en Corea con 13.084 hombres también encontró que el riesgo de SM aumentaba un 66% con altas concentraciones de hierro [Park y cols., 2012].

Por otra parte, hay muchos estudios (transversales, longitudinales y metaanálisis) que han centrado su atención en la asociación entre ferritina y alteraciones del metabolismo de la glucosa y el desarrollo de la DM2, sin embargo hasta el momento no se ha publicado ningún metaanálisis que haya estudiado la asociación entre ferritina y SM y/o sus componentes lipídicos (hipertrigliceridemia y bajo HDL colesterol).

3.6.1 Mecanismos que explican la sobrecarga de hierro con la alteración del metabolismo de los componentes del SM

En los últimos años, se ha visto que el aumento de los depósitos del hierro se ha relacionado con la RI, alteración del metabolismo de la glucosa, con los procesos de inflamación y estrés oxidativo que contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis [Fernández-Real y cols., 2004]; sin embargo los mecanismos fisiopatológicos involucrados no están bien definidos [Dongiovanni y cols., 2011; Green y cols., 2006].

3.6.1.1 Sobrecarga de hierro y metabolismo de la glucosa y DM2

Varios autores han descrito la relación entre la sobrecarga de hierro con la RI [Suárez-Ortegón y cols., 2012, González y cols., 2006, Pamh y cols., 2012], la intolerancia a la glucosa en ayunas [Sharifi y cols., 2008] la elevación en los niveles de insulina y de glucosa [Toumainen y cols., 1997; Ford y Cogswell, 1999] que preceden el desarrollo de la DM2 [Fernández-Real y cols., 2004].

En estudios longitudinales en Estados Unidos, Finlandia e Inglaterra, el riesgo de desarrollar DM2, fue de 2 veces mayor, al comparar el cuartil más alto de reservas de hierro con el más bajo [Jiang y cols., 2004; Le y cols., 2009; Salonen y cols., 1998; Forouhi y cols., 2007]. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación entre altos niveles de ferritina y DM2 [Jehn y cols., 2007].

La razón de estas discrepancias no se han definido [Ford y cols., 1999; Jiang y cols., 2004; Forouhi y cols., 2007; Montonen y cols., 2012]. Posiblemente, hay factores confusores como niveles de insulina u otros parámetros de inflamación que pueden modificar esta asociación [Zhao y cols., 2012].

En los últimos 2 años, para evaluar de manera cuantitativa los resultados de estudios relevantes que han observado esta asociación, se han identificado tres metaanálisis que encontraron asociación positiva al comparar los niveles más altos con respecto a los niveles más bajos de ferritina y el riesgo de desarrollar DM2 [Zhao y cols., 2012; Bao y cols., 2012; Kunutsor y cols., 2013].

Se ha observado en ratones con hemocromatosis que en presencia de altas concentraciones de hierro, la secreción de la insulina es menor por una disminución de la masa de células β debida a la apoptosis de estas células pancreáticas dando como resultado la disminución de la secreción de la insulina [Cooksey y cols., 2004]. A pesar de esto, se sugiere que para la aparición de la DM2 se requieren altas concentraciones de hierro durante un largo período de tiempo [Cooksey y cols., 2004].

Por otra parte, como se ha comentado, el hierro es un potente catalizador para la formación de ERO y se ha asumido que el aumento de estrés oxidativo es el mecanismo clave involucrado en la RI inducida por el hierro, aunque no se tiene evidencia directa de esta hipótesis. No obstante, el estrés oxidativo está aumentado en la DM2 y en la obesidad [Datz y cols., 2013], por lo que no se conoce si el incremento del estado oxidativo es una causa o un efecto, la cual está estrechamente asociada con el SM [Ford y cols., 2002].

El tejido adiposo actúa como un órgano secretor de varias adipocitoquinas. La secreción no balanceada o alterada de adipocitoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el tejido adiposo de obesos puede contribuir a la patogénesis de la DM2, dislipidemias, hipertensión y aterosclerosis [Coelho y cols., 2013].

Los niveles de adiponectina están inversamente correlacionados con los marcadores de estrés oxidativo sistémico. Además, se ha visto en humanos y en ratones que el estrés oxidativo en tejido adiposo asociado a obesidad está relacionada con la falta de regulación de las adipocitoquinas y que el incremento de ERO en la grasa acumulada eleva el estrés oxidativo sistémico [Furukawa y cols., 2004].

El estrés oxidativo daña o altera la secreción de la insulina, el transporte de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo [Furukawa y cols., 2004].

Por otra parte, las flebotomías o tratamientos con quelantes de hierro en humanos y en animales mejoran el metabolismo de la glucosa [Cooksey y cols., 2010; Minamiyama y cols., 2010; Valenti y cols., 2011b].

Un estudio en pacientes con hemocromatosis ha mostrado que la secreción de la insulina incrementa 2,2 veces después de haberles realizado flebotomías. También se observó que 4 de estos pacientes presentaron intolerancia a la glucosa cuando se les diagnosticó la hemocromatosis y que después de la flebotomía los valores de glucosa se normalizaron en dos individuos lo cual implica una mejoría en el metabolismo de la glucosa. El autor plantea como hipótesis que el hierro desempeña un rol como factor independiente en la regulación del metabolismo y de la sensibilidad a la insulina [Abraham, 2006].

Análisis *In vitro* han demostrado que la quelación de hierro intracelular mejora la señalización del receptor de la insulina mientras que el exceso de hierro disminuye la actividad de dicho receptor [Dongiovanni y cols., 2008].

La depleción del hierro con deferoxamina que es un quelante de hierro, incrementa la fosforilación de proteínas como la Akt (Proteína quinasa B), que regula genes involucrados en la captación y la utilización de glucosa como el del GLUT 1 (Glucose Transporter) y del receptor de la insulina [Dongiovanni y cols., 2008].

De esta manera, la sobrecarga de hierro puede empeorar la RI al interferir con la señalización del receptor de la insulina e inhibir la capacidad de consumir carbohidratos en el hígado y en el músculo [Datz y cols., 2013].

Por todo lo comentado, se propone que la disminución del hierro sérico tiene un efecto modulador beneficioso sobre el metabolismo de la glucosa, sin embargo son necesarios más estudios que permitan identificar los mecanismos de acción de la sobrecarga de hierro que causan daños en el metabolismo de la glucosa.

3.6.1.2 Sobrecarga de hierro e hipertensión

Se ha observado una alta prevalencia de depósitos de hierro elevados en hombres con hipertensión arterial [Piperno y cols., 2002]. Posiblemente el exceso del hierro nutricional y el debido a la mutación en el gen HFE contribuyen a la hipertensión [Zacharski, 2010], aunque los mecanismos de acción del hierro sobre la presión arterial están por dilucidar.

El estrés oxidativo catalizado por el hierro podría estar involucrado y modular el tono vascular [Houshyar y cols; 2012]. El estrés oxidativo afecta a la vasodilatación dependiente de endotelio [Houshyar y cols; 2012; Zacharski, 2010], reducen por consumo los antioxidantes endógenos, como el ácido ascórbico y producen disfunción endotelial [Fernández-Real y cols., 2004]. Se cree que la presencia de alto estrés oxidativo en las paredes vasculares está involucrado en la patogenia de la hipertensión y de la aterosclerosis [Furukawa y cols., 2004; Roberts y Sindhu, 2009] y la administración de antioxidantes orales mejora la hipertensión [Roberts y Sindhu, 2009].

La reducción de hierro por flebotomías o tratamientos con quelantes de hierro en humanos y en animales disminuyen la presión arterial [Houshyar y cols., 2012].

4. SOBRECARGA DE HIERRO Y DISLIPIDEMIA

4.1 DEFINICIÓN DE DISLIPIDEMIA

La dislipidemia hace referencia a trastornos del metabolismo de las lipoproteínas por lo cual se encuentran concentraciones anormales de ellas en la sangre [Rader y Hobbs, 2012].

4.1.1. Dislipidemia y Enfermedades cardiovasculares

Incrementos focales del contenido de lipoproteínas en la íntima de la arteria da lugar a la formación de la estría grasa que constituye la lesión inicial de la aterosclerosis [Libby, 2012.] que es la principal causa de las enfermedades cardiovasculares [World Health Organization, 2009; Rader y Hobbs, 2012] como la enfermedad arterial coronaria o enfermedad isquémica cardiaca; la enfermedad cerebrovascular, y la enfermedad vascular periférica [Mendis y cols., 2011].

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en todo el mundo. El aumento mundial en la frecuencia de enfermedades cardiovasculares es resultado de una transformación sin precedentes en las causas de morbilidad y mortalidad durante el siglo XX, conocido como transición epidemiológica, debido a la industrialización, urbanización y cambios en el estilo de vida; este fenómeno ocurre en todo el mundo y en todos los grupos étnicos y culturas [Gaziano y Gaziano, 2012].

Se estima que en el 2008 murieron 17,3 millones de personas a causa de enfermedades cardiovasculares en el mundo afectando a hombres y mujeres por igual, el 80% ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos y se prevé que en el año 2.030 morirán más de 23,3 millones de personas [World Health Organization, 2013].

Las alteraciones de los lípidos son un factor de riesgo de presentar enfermedad cardiovascular [World Health Organization, 2013].

4.2 METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son macromoléculas de gran tamaño que transportan sobre todo: triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles a través de los líquidos del organismo (plasma, líquido intersticial y linfa) hacia los tejidos [Rader y Hobbs, 2012; Pedro-Botet y cols., 2012].

Entre sus funciones se encuentran:

- Absorción del colesterol y vitaminas liposolubles de los alimentos
- Transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles del hígado a los tejidos periféricos
- Transporte de colesterol de los tejidos periféricos al hígado [Rader y Hobbs, 2012].

Las lipoproteínas del plasma se dividen en cinco clases dependiendo de su densidad en: VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), LDL, HDL y quilomicrones [Rader y Hobbs, 2012].

La mayor parte de los triglicéridos es transportada en quilomicrones o en VLDL y la mayor parte del colesterol es transportado en forma de ésteres de colesterol en las LDL y las HDL [Rader y Hobbs, 2012].

4.2.1 Transporte de lípidos alimentarios: vía exógena.

La vía exógena del metabolismo de las lipoproteínas permite el transporte eficiente de los lípidos alimentarios. Los triglicéridos alimentarios son hidrolizados por lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y son emulsificados con ácidos biliares para formar micelas que facilitarán su absorción [Rader y Hobbs, 2012; Pedro-Botet y cols., 2012]. En la porción proximal del intestino delgado se absorben colesterol, ácidos grasos y vitaminas liposolubles de los alimentos. El colesterol y el retinol son esterificados en el enterocito y junto con ácidos grasos de cadena más larga (>12 carbonos) y triglicéridos forman quilomicrones. Los quilomicrones que se van generando son secretados hacia la linfa intestinal y a continuación se descargan

directamente en la circulación general, donde experimentan múltiples cambios en los tejidos periféricos antes de llegar al hígado.

Las partículas contactan con lipasa de lipoproteína (LPL), la cual se encuentra en la membrana de las células del endotelio capilar del tejido adiposo, del corazón y del músculo estriado. Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la LPL liberando ácidos grasos libres que son captados por los miocitos o adipocitos adyacentes para su almacenamiento en forma de triglicéridos y producción de energía [Rader y Hobbs, 2012; Pedro-Botet y cols., 2012]. El quilomicron se contrae de modo progresivo conforme se hidroliza su centro hidrófobo y los lípidos hidrófilos (colesterol y fosfolípidos) y apolipoproteínas de la superficie de la partícula son transferidas hacia la HDL, con lo que surgen restos de quilomicrones. Estos restos son eliminados rápidamente de la circulación a través del hígado en un proceso en que se necesita apoE como enlazador de los receptores en el hígado [Rader y Hobbs, 2012].

4.2.2 Transporte de los lípidos hepáticos: vía endógena

La vía endógena del metabolismo de las lipoproteínas comprende la secreción hepática de lipoproteínas que contienen apoB y el metabolismo de las mismas. Las partículas VLDL se asemejan a los quilomicrones en su composición proteínica, pero contienen apolipoproteína B-100 (apoB-100) y una proporción entre colesterol/triglicéridos de 1 mg de colesterol por cada 5 mg de triglicéridos. Los triglicéridos de las VLDL provienen principalmente de la esterificación hepática de ácidos grasos de cadena larga. Para el empaquetado hepático de los triglicéridos con los demás componentes importantes de la partícula nueva de VLDL (apoB-100, ésteres de colesterol, fosfolípidos y vitamina E), se necesita la acción de la enzima conocida como proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (Microsomal Triglyceride Transfer Protein, MTP) [Rader y Hobbs, 2012].

Después de su secreción y transferencia al plasma, las VLDL adquieren múltiples copias de apoE y apoC por transferencia a partir de las HDL. Al igual que con los quilomicrones, las LPL hidrolizan los triglicéridos de las VLDL, especialmente en el tejido muscular y adiposo. Una vez que se disocian los restos de VLDL de las LPL se les clasifica como IDL, con un contenido más o menos similar de colesterol y

triglicéridos. El hígado retira entre 40 y 60% de las IDL por medio de endocitosis mediada por el receptor de LDL a través de su unión a la apoE. Las IDL restantes son remodeladas por la lipasa hepática para formar LDL; durante este proceso, la mayor parte del triglicérido de la partícula es hidrolizada y todas las apolipoproteínas excepto apoB-100 son transmitidas a otras lipoproteínas. En la mayoría de las personas, el colesterol de las LDL constituye más de 50% del colesterol plasmático. Aproximadamente 70% de las LDL de la circulación son despejadas por medio de endocitosis mediada por el receptor hepático de LDL [Rader y Hobbs, 2012].

4.2.3 Metabolismo de las HDL y transporte inverso de colesterol

El colesterol de las células periféricas es llevado al hígado para su excreción de manera directa en la bilis o después de ser transformado en sales biliares por un proceso llamado "transporte inverso de colesterol" el cual es facilitado por las HDL [Rader y Hobbs, 2012] lo cual facilita la eliminación del colesterol del organismo [Mendis y cols., 2011]. Las partículas de HDL van reclutando colesterol no esterificado en la periferia y en su interior es esterificado por la lecitina-colesterol aciltransferasa que es una enzima plasmática vinculada con HDL.

El colesterol de las HDL es transportado a los hepatocitos por una vía indirecta y una vía directa. Los ésteres de colesterol de las HDL se transfieren a lipoproteínas que contienen apoB en intercambio por un triglicérido, luego los ésteres de colesterol son retirados de la circulación por medio de endocitosis mediada por LDL. El colesterol de las HDL también puede ser captado de manera directa por los hepatocitos a través de una clase de depuradores. Las partículas de HDL experimentan una extensa remodelación dentro del comportamiento plasmático, por la acción de diversas proteínas de transferencia de lípidos y lipasas lo cual da lugar a la formación de HDL más pequeñas que son catabolizadas con más rapidez [Rader y Hobbs, 2012].

4.3 FACTORES DE RIESGO DE LA DISLIPIDEMIA

Las dislipidemias pueden ser primarias (de origen genético) o secundarias debidas a varios factores.

4.3.1 Trastornos primarios de las lipoproteínas

Entre los trastornos hereditarios del metabolismo de las lipoproteínas se encuentran la hipercolesterolemia familiar (presenta valores plasmáticos de LDL colesterol aumentados y con valores normales de triglicéridos), la hipertrigliceridemia familiar (caracterizado por incrementos moderados de triglicéridos plasmáticos, acompañada de aumentos menos manifiestos en la cantidad de colesterol), hiperlipidemias combinada familiar (caracterizada por incrementos moderados en los valores de triglicéridos y colesterol LDL y disminución en las concentraciones de HDL colesterol), entre otras [Rader y Hobbs, 2012].

4.3.2 Trastornos secundarios del metabolismo de las lipoproteínas

La dieta alta en grasa saturada, la inactividad física, ingesta de alcohol y algunas enfermedades como obesidad, la DM2, trastornos del hígado, entre otras pueden alterar el metabolismo de las lipoproteínas [Rader y Hobbs, 2012; WHO, 2009].

4.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA DISLIPIDEMIA

La dislipidemia primaria obedece a alteraciones genéticas del metabolismo de las lipoproteínas [Rader y Hobbs, 2012].

En la dislipidemia secundaria se remarca la importancia de la obesidad y la DM2 en su fisiopatología [Rader y Hobbs, 2012].

El incremento de la masa de adipocitos (en la obesidad) y la disminución de la sensibilidad a la insulina (en la DM2) tienen múltiples efectos en el metabolismo de los lípidos. En los obesos hay mayor cantidad de ácidos grasos libres que se descargan desde el tejido adiposo hacia el hígado, donde son reesterificados en los hepatocitos para formar triglicéridos, los cuales son empaquetados en VLDL para su secreción hacia la circulación [Rader y Hobbs, 2012].

Por otra parte, una mayor ingestión de carbohidratos simples en la alimentación también favorece la producción hepática de VLDL, LDL o ambos, y además los

valores de HDL colesterol tienen a ser bajos particularmente en obesos [Rader y Hobbs, 2012].

Los valores elevados de insulina y la RI presentes en la DM2 ejercen múltiples efectos en el metabolismo de los lípidos, tales como:

- Disminuir la actividad de la lipoproteína lipasa, con menor catabolismo de los quilomicrones y de VLDL
- Aumentar de la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo
- Incrementar la síntesis de ácidos grasos en el hígado
- Mayor producción hepática de VLDL

Por lo tanto, es frecuente observar en diabéticos valores elevados de triglicéridos y de LDL colesterol y valores bajos de HDL colesterol [Rader y Hobbs, 2012].

4.5 DIAGNÓSTICO DE LA DISLIPIDEMIA

El diagnóstico de las dislipidemias se realiza en base a determinaciones de laboratorio de la concentración sérica de lípidos. Se han definido valores de lípidos séricos que se consideran de riesgo cardiovascular:

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
- HDL colesterol < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
- LDL colesterol ≥ 130 mg/dL
- Colesterol total ≥ 200 mg/dL [National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001].

4.6 TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA

Por ser las dislipidemias un importante factor de riesgo cardiovascular, su detección debe acompañarse de un tratamiento que contribuya a retrasar o prevenir el desarrollo de la aterosclerosis [Pedro-Botet y cols., 2012].

Para tratar el trastorno de los lípidos es necesario identificar la clase o clase de lipoproteínas, cuyos valores han aumentado o disminuido en el paciente. Así también es importante diferenciar si es una dislipidemia genética o no. En el caso de las dislipidemias secundarias el tratamiento puede ser farmacológico o no farmacológico,

el cual puede incluir modificaciones en la dieta, pérdida de peso y ejercicio físico [Rader y Hobbs, 2012].

4.7 SOBRECARGA DE HIERRO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA DISLIPIDEMIA

El hierro ejerce influencia en diferentes vías metabólicas aunque, la evidencia científica con respecto a la influencia de la sobrecarga de hierro sobre el metabolismo de los lípidos es limitada.

Sin embargo, varios estudios han encontrado correlación entre valores de ferritina con triglicéridos y con colesterol ($r = 0,07$; $P = 0,03$) en ambos géneros [Sharifi y cols., 2008; Meroño y cols., 2011a]. Además se ha observado que la presencia de dislipidemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dL y/o HDL colesterol <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres) incrementa significativamente en los cuartiles más altos de ferritina [Lee y cols., 2011].

Dos estudios longitudinales realizados en Francia y en Corea, han observado que el riesgo de hipertrigliceridemia incrementa 51% en hombres [Park y cols., 2012], mientras que en las mujeres premenopáusicas el riesgo se duplica [Vari y cols., 2007] con las concentraciones más elevadas de ferritina.

Además, se ha detectado un 87% de riesgo de concentraciones bajas de colesterol HDL con altos valores de ferritina determinados por quintiles [Park y cols., 2012].

Por otra parte, se ha observado que en ratones que han seguido dietas suplementadas con hierro, aumentan las concentraciones de LDL colesterol y disminuye el HDL colesterol [Choi y cols., 2013]. Otros estudios han observado que cuando animales o seres humanos son tratados con dietas bajas en hierro [Cooksey y cols., 2010] o se les realiza flebotomías [Valenti y cols., 2011b], los valores de triglicéridos disminuyen [Cooksey y cols., 2010] y los de HDL colesterol incrementan de manera significativa [Valenti y cols., 2011b].

Aunque los mecanismos involucrados no se han identificado, el hígado podría ser el elemento clave en esta relación [Wlazlo y Greevenbroek, 2012].

4.8 SOBRECARGA DE HIERRO Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

4.8.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS

Como se ha mencionado anteriormente, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbilidad y mortalidad del mundo occidental [Gaziano y Gaziano, 2012].

La acumulación de lipoproteínas en la íntima está involucrada en el desarrollo de la aterosclerosis que es un proceso patológico complejo que se desarrolla durante un largo período de tiempo y que está en la base de la aparición de las enfermedades cardiovasculares [Mendis y cols., 2011].

La hipercolesterolemia facilita la acumulación de partículas de LDL en la capa íntima. Las partículas de lipoproteínas se acompañan de componentes de la matriz extracelular, sufren algunas modificaciones y comúnmente se oxidan. Estas lipoproteínas modificadas desencadenan la respuesta inflamatoria local que induce una serie de señales para que prosigan los pasos en la formación de lesiones vasculares. A su vez se activan en el endotelio la expresión de moléculas de adhesión a los monocitos y facilitan su migración hasta el sitio donde se origina la lesión arterial. Algunos leucocitos (monocitos) emigran hasta la capa íntima, se dividen y muestran una expresión acentuada de receptores para lipoproteínas modificadas (receptores fagocíticos). Estos monocitos fagocitan lípidos y se convierten en células espumosas representadas por un citoplasma lleno de gotas de lípidos [Libby, 2012].

La estría grasa (compuesta de células espumosas llena de lípidos) puede progresar hacia la formación de la placa, que hace que la superficie interna de los vasos se vuelva irregular y que el lumen arterial se estreche dificultando el paso de la sangre a través del vaso sanguíneo. La arteria puede volverse menos flexible y con el tiempo la placa puede romperse y llevar a la formación de un coágulo. Si el coágulo se desarrolla en una arteria coronaria puede causar un ataque cardíaco, pero si se desarrolla en el cerebro puede causar un accidente cerebrovascular [Mendis y cols., 2011].

4.8.2 SOBRECARGA DE HIERRO Y SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En 1981, Sullivan postuló su teoría sobre la influencia del hierro en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular [Sullivan, 1981]. El hierro es pro-oxidante y puede catalizar la formación de radicales libres e incrementar la producción de ERO que han sido implicadas en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares [Zhou y cols., 2012].

Varios estudios han encontrado asociación entre depósitos de hierro y la enfermedad cardiovascular, entre estos destaca un estudio en 1.931 hombres finlandeses en el que, aquellos que tenían concentraciones de ferritina ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ presentaron 2,2 veces mayor riesgo de presentar un infarto agudo del miocardio con respecto a hombres con niveles más bajos de ferritina sérica [Salonen y cols., 1992].

Otro estudio en 2.443 participantes de ambos géneros en Alemania encontró asociación entre altos niveles de ferritina y aterosclerosis de la carótida [Wolff y cols., 2004].

La asociación de ferritina sérica con infarto agudo del miocardio es mayor si además de niveles mayores de ferritina tienen altos valores de LDL colesterol (≥ 193 mg/dL) [Salonen y cols., 1992; Wolff y cols., 2004].

Se ha observado que por cada 10mg/L que incrementan los valores de ferritina, el riesgo de aterosclerosis aumenta un 3% en individuos [Ahluwalia y cols., 2010].

Por otra parte, en un estudio de 17 años de seguimiento en hombres y mujeres que se llevó a cabo en Australia no encontraron evidencia de que altos niveles de ferritina sea un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (HR= 0,96 (95% IC: 0,60, - 1,53) [Knuiman y cols., 2003].

Un metaanálisis no encontró asociación entre sobrecarga de hierro y enfermedad cardiovascular [Danesh y cols., 1999]. Una revisión sistemática detectó cinco estudios que encontraron asociación significativa entre depósitos de hierro y

enfermedad cardiovascular y nueve estudios que no la encontraron, por lo que se concluyó que no hay una fuerte asociación y que los resultados son inconsistentes.

Otro metaanálisis sugirió que por cada incremento de ferritina de 50µg/L el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular incrementa 2,4%, por lo cual, la ferritina estaría débilmente asociada a esta patología [Zhou y cols., 2012].

Es necesario realizar más estudios que permitan dilucidar si tener altos niveles séricos de ferritina constituye o no un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular [Zegrean y cols., 2009].

5. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

5. 1. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

Las revisiones sistemáticas son aquellas que resumen y analizan la evidencia respecto de una pregunta específica en forma estructurada, explícita y sistemática. Generalmente se indica el método utilizado para encontrar, seleccionar analizar y sintetizar la evidencia en la literatura científica [Letelier y cols., 2005]. Cuando estas revisiones siguen ciertos principios y analizan los resultados de varios estudios de manera cuantitativa, se les conoce como metaanálisis [Walker y cols., 2008].

En los últimos años el número de publicaciones científicas ha incrementado notablemente, de manera que sobrepasa la capacidad de los especialistas para valorar, interpretar y asumir críticamente sus resultados, y peor aun si se encuentran estudios con resultados contradictorios o poco homogéneos [Letelier y cols., 2005].

Ante esta situación, surge la necesidad de realizar revisiones críticas que sintetizen y actualicen la información científica la cual será útil no solo en el marco del conocimiento científico sino también en la práctica clínica las cuales a su vez pueden ser narrativas o sistemáticas [Letelier y cols., 2005].

El metaanálisis permite combinar toda la información disponible y resumirla en un solo resultado o valor numérico [Letelier y cols., 2005] lo cual se considera razonable, además de que permite ahorrar muchos recursos [Walker y cols., 2008]. Actualmente los metaanálisis son utilizados también para diseñar futuras investigaciones, junto con la detección de áreas en que la evidencia científica es escasa y para hacer modificaciones en la práctica clínica [Letelier y cols., 2005; Walker y cols., 2008].

5.1.1 Fortalezas y limitaciones de los metaanálisis

Sin embargo, aunque existe cierta controversia con respecto a revisiones sistemáticas y metaanálisis, una revisión sistemática bien hecha de estudios clínicos

aleatorizados es considerada el primer nivel de la pirámide de los niveles de evidencia [Letelier y cols., 2005].

Estas controversias surgen debido a que deben cumplir varias condiciones que son fundamentales para considerarse como metaanálisis, y pequeños incumplimientos a estas condiciones pueden llevar a datos erróneos [Walker y cols., 2008].

El hecho de resumir gran cantidad de información utilizando un solo número es uno de los aspectos controvertidos de los metaanálisis. [Walker y cols., 2008].

5.1.2 Objetivos de los metaanálisis

Los objetivos de los metaanálisis son:

- Resumir e integrar resultados de varios estudios
- Analizar diferencias entre los resultados
- Incrementar la precisión al estimar un efecto
- Determinar si se necesitan nuevos estudios en un área determinada
- Generar nuevas hipótesis para futuros estudios [Walker y cols., 2008].

5.1.3 Requerimientos fundamentales de la metodología de los metaanálisis

Entre estos requerimientos o aspectos fundamentales a tomar en cuenta para realizar un metaanálisis se encuentran los siguientes:

- Identificación y selección de los estudios
- Heterogeneidad de los resultados
- Disponibilidad de información
- Análisis de los datos [Walker y cols., 2008].

5.1.3.1 Identificación y selección de los estudios

El resultado de los metaanálisis depende de los estudios que se incluyen. Los aspectos más importantes en cuanto a la selección de los estudios están divididos en dos etapas:

1. La definición de criterios para determinar los estudios que serán incluidos.

2. La búsqueda de la literatura en la cual se identifican los estudios que se incluirán [Walker y cols., 2008].

Estas etapas están influenciadas por sesgos en la etapa de la búsqueda de la literatura como son: los sesgos en la publicación, los sesgos de búsqueda y los sesgos en la etapa de selección de los estudios [Letelier y cols., 2005; Walker y cols., 2008].

Sesgos de publicación

La búsqueda en las bases de datos como PubMed o Embase u otras incluyen una gran cantidad de estudios. Sin embargo, hay estudios que no han sido publicados, muchos de ellos porque no alcanzaron significación estadística, por lo tanto es probable que en la búsqueda se obtengan estudios con resultados positivos (usualmente a favor de un nuevo tratamiento o en contra de alguno ya establecido).

Esta selectiva publicación de estudios se conoce como sesgo de publicación [Sterne y cols., 2001; Letelier y cols., 2005; Walker y cols., 2008].

Por lo tanto, se deben hacer todos los esfuerzos necesarios para identificar o encontrar estudios no publicados, como por ejemplo comunicarse con investigadores del área de interés [Letelier y cols., 2005; Walker y cols., 2008].

Identificación de sesgos de publicación

Para identificar la posibilidad de sesgos en la publicación se puede utilizar el "gráfico de embudo o funnel plot", que tiende a tener una forma de embudo simétrico centrado en el efecto promedio de los estudios [Sterne y cols., 2001; Walker y cols., 2008].

El gráfico es simple, pero su objetivo es detectar un efecto complejo y, a veces puede inducir un error. En ocasiones, puede ser difícil su interpretación, en especial, cuando el número de estudios es pequeño [Sterne, 2001; Walker y cols., 2008].

Por otra parte, la falta de simetría en el gráfico puede ser causada por heterogeneidad en los estudios [Sterne, 2001; Walker y cols., 2008].

Sesgos de búsqueda

Suponiendo que todos los estudios relevantes están disponibles (sin sesgo de publicación), una búsqueda no adecuada puede perder alguno de ellos, por lo tanto las palabras claves utilizadas para la búsqueda deben ser elegidas cuidadosamente para que la búsqueda sea lo más completa posible.

Este paso es crítico y las palabras de búsqueda deben ser incluidas en el metaanálisis. Las fuentes bibliográficas también son muy importantes [Walker y cols., 2008].

Sesgos de selección

En la etapa de identificación de la información, se obtiene una larga lista de estudios, muchos de los cuales no son relevantes para incluirlos en el metaanálisis. Por lo tanto, se deben definir ciertos criterios que permitirán seleccionar los estudios de esta lista [Walker y cols., 2008].

Este paso también es fundamental para disminuir la diferencia entre los estudios, eliminar la duplicación de datos, mejorar la calidad de los datos y por lo tanto aumentar la validez de los resultados.

Los criterios de inclusión pueden referirse a

- Población estudiada
- Diseño del estudio
- Tamaño de la muestra poblacional
- Resultado del estudio
- Calidad de los datos
- Tiempo de seguimiento
- Cuándo y dónde se ha realizado el estudio
- Otros criterios que interesen al investigador [Walker y cols., 2008].

Con esto, se conseguirá seleccionar estudios tan similares como sea posible, aunque es un hecho que a pesar de que se siga una cuidadosa selección se encontraran diferencias entre los estudios.

Hay que tomar en cuenta que grandes diferencias entre las muestras de los estudios pueden causar problemas en el análisis. La presencia de diferencias entre los estudios incluidos también puede crear conflicto en la generalización de los resultados [Letelier y cols., 2005; Walker y cols., 2008].

5.1.3.2 Heterogeneidad de los resultados

En los metaanálisis, la heterogeneidad se refiere a la variabilidad en los estudios incluidos como variaciones en los pacientes, comparaciones en la forma de medir las variables de interés o al diseño de los estudios que es propia de cada estudio. Mientras más alta sea la heterogeneidad es más difícil la interpretación del resultado obtenido, en ocasiones no es fácil determinar la causa de heterogeneidad [Letelier y cols., 2005; Walker y cols., 2008].

Una herramienta muy útil para exponer la heterogeneidad es el "forest plot", en el cual se puede observar el efecto estimado de cada estudio, en el cual hay una línea que representa el intervalo de confianza.

El forest plot incluye una línea de referencia en un punto en el cual no hay efecto (por ejemplo: valor de 1 para riesgo relativo y odds ratio). Cuando los estudios caen en lados distintos de la línea de referencia, significa que los estudios son contradictorios y la heterogeneidad es alta. En este caso la conclusión del metaanálisis no es clara [Walker y cols., 2008]. Además del forest plot se utilizan test estadísticos llamadas pruebas de heterogeneidad [Letelier y cols., 2005].

Estas pruebas buscan determinar si hay diferencias subyacentes en el resultado de los estudios, pero estas pruebas son susceptibles al número de estudios incluidos en el metaanálisis. Existen algunas pruebas entre ellas la prueba estadística Q de Cochran y la prueba estadística I^2 [Higgins y cols., 2003]. El test Q solo indica la presencia o ausencia de heterogeneidad pero no reporta la extensión de la misma, mientras que el índice I^2 cuantifica el grado de heterogeneidad, así valores de 25%

50% y 75% indican heterogeneidad baja, media y alta respectivamente [Higgins y cols., 2003; Huedo-Medina y cols., 2006].

5.1.4 Calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis contienen mucha información en relación con otros estudios, y se estima que cada año se indexan unas 2.500 revisiones sistemáticas nuevas en inglés. Parte del interés de los metaanálisis se debe a que son muy importantes en el ciclo de la generación, transmisión e implementación del conocimiento [Moher y cols., 2010]. Así por ejemplo, muchas guías clínicas utilizan los resultados de una revisión sistemática como punto de partida, además muchas agencias de financiación exigen evidencia en forma de revisiones sistemáticas para patrocinar una nueva investigación clínica como es el caso de los ensayos clínicos [Moher y cols., 2010].

El potencial que tienen las revisiones sistemáticas podría perderse si no reportan de forma completa y transparente su metodología, incluidas las intervenciones y el perfil de riesgo-beneficio que pretenden evaluar aunque se hayan diseñados y llevado a cabo adecuadamente [Moher y cols., 2010]. Cuando los autores no proporcionan suficientes detalles sobre la realización del estudio, los lectores se quedan con una idea incompleta de lo que se ha hecho, por lo que no pueden juzgar su fiabilidad ni interpretar los resultados [Moher y cols., 2010].

Este hecho ha promovido la creación de guías para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis, así en 1999 se publicó la declaración QUORUM (Quality of Reporting of Meta-analyses), que incluye una lista de 18 puntos que los autores de ensayos clínicos aleatorizados deben considerar y reportar para publicar su trabajo además de un diagrama de flujo que describe todo el proceso, desde la identificación inicial de los estudios potencialmente relevantes hasta la selección definitiva de éstos [Moher y cols., 2010; Urrutia y Bonfill, 2010].

En el momento de la publicación de QUORUM se estableció la necesidad de una revisión y actualización periódica como resultado de esto, en el 2009 se publicó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-

Analyses) que es una actualización y ampliación de Quorum [Moher y cols., 2010; Urrutia y Bonfill, 2010].

La declaración PRISMA se aplica no solo a estudios clínicos aleatorizados sino que es más extensa y es útil para otro tipo de estudios [Urrutia y Bonfill, 2010]. PRISMA incluye 27 puntos que proporcionan una explicación más detallada de ciertos aspectos clave sobre la metodología y la conducción de revisiones sistemáticas como son la terminología, formulación de la pregunta de investigación, identificación de los estudios y extracción de datos, calidad de los estudios y riesgo de sesgo, cuándo combinar datos, etc., [Urrutia y Bonfill, 2010].

Los autores de PRISMA señalan que seguir esta guía puede suponer aumentar la extensión de la publicación lo cual puede colisionar con las normas editoriales de algunas revistas, sin embargo, las ventajas de proporcionar a los lectores información completa, clara y transparente superan los inconvenientes de leer un texto más extenso [Urrutia y Bonfill, 2010].

Con la misma idea pero para metaanálisis de estudios observacionales, se propuso la guía MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology), que también nos proporciona una lista de comprobación que incluye los antecedentes, estrategia de búsqueda, métodos, resultados, discusión y conclusión [Stroup y cols., 2000; Molinero y cols., 2008].

6.1.5 Comentario

Como otras técnicas estadísticas, el metaanálisis es una herramienta poderosa cuando se realiza adecuadamente. El metaanálisis tiene un papel importante en la investigación clínica, en las políticas públicas y en la práctica clínica, pero debe cumplir con requerimientos claves o fundamentales que aseguren la validez de sus resultados [Walker y cols., 2008] además de la importancia que se le debe dar a la calidad de la publicación que es parte fundamental de las revisiones sistemáticas y metaanálisis [Urrutia y Bonfill, 2010].

6. HIERRO, SM, DISLIPEMIA Y METAANÁLISIS

La sobrecarga de hierro se ha relacionado con alteraciones metabólicas y enfermedades crónicas no transmisibles como dislipidemia, RI, SM, DM2, enfermedad cardiovascular, entre otras [Park y cols., 2012; Bao y cols., 2012; Yoo y cols., 2012].

Para resumir toda la información científica disponible sobre concentraciones séricas o plasmáticas elevadas de hierro y SM o con hipertrigliceridemia o con bajas concentraciones de HDL colesterol, se utilizará una revisión sistemática de la literatura científica [Letelier y cols., 2005] y se seguirán los criterios y el análisis cuantitativo de los resultados de los estudios detectados, mediante un metaanálisis [Walker y cols., 2008].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

HIPÓTESIS

Hipótesis

La sobrecarga de hierro está asociada con el SM, a través de la producción de la dislipemia aterogénica, definida como hipertrigliceridemia y bajo HDL colesterol, incluidos en el SM.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de la sobrecarga de hierro con el SM y con la dislipidemia aterogénica

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Elaborar una revisión sistemática y metaanálisis en estudios observacionales para evaluar la asociación entre sobrecarga de hierro y el SM.
2. Realizar una revisión sistemática y metaanálisis en estudios observacionales para evaluar la asociación entre sobrecarga de hierro y la dislipidemia aterogénica.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar los metaanálisis de los dos objetivos planteados se siguieron los siguientes pasos:

- Localización de los estudios
- Selección de los estudios
- Búsqueda de información y datos relevantes de cada estudio
- Evaluación de la calidad de los estudios incluidos y del metaanálisis
- Combinación de los resultados de los estudios
- Análisis de la heterogeneidad
- Identificación de sesgo de publicación
- Análisis de sensibilidad.

1. SOBRECARGA DE HIERRO Y ASOCIACIÓN CON EL SM.

1.1 LOCALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS

El objetivo fue identificar estudios que han investigado la relación entre altos niveles de ferritina y la presencia del SM. Para esto realizamos una búsqueda en la base de datos MEDLINE con las siguientes palabras clave, "metabolic syndrome", "iron", "ferritin", "transferrin" desde enero de 1966 hasta diciembre de 2012. Además se realizó también la búsqueda en Cochrane Library. Se revisaron las publicaciones originales y artículos de revisión.

1.2 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para determinar los estudios que se incluirán se definieron criterios de inclusión y de exclusión:

Criterio de inclusión:

- Artículos que estudien la relación entre ferritina y SM.
- Estudios conducidos en adultos mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Estudios no originales (revisiones, editoriales, cartas al editor)
- Estudios no realizados en seres humanos
- Estudios en niños, adolescentes y embarazadas
- Estudios en individuos con hemocromatosis, cirrosis, enfermedades crónicas del hígado.
- Estudios con individuos con DM1 y DM2.
- Estudios realizados en una misma cohorte. Se seleccionó el estudio de mayor tiempo de seguimiento.

1.3 BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS RELEVANTES DE CADA ESTUDIO

De manera independiente, dos investigadoras (VA-U y GF-M) revisaron la literatura y seleccionaron los artículos. Las discrepancias se resolvieron por consenso con una tercera investigadora (VA-V).

Se extrajeron datos de cada artículo seleccionado: autor, país, año de publicación, edad de los participantes, porcentaje de hombres, diseño del estudio, variable resultado (en este caso presencia del SM), tamaño de la muestra, técnica de evaluación de la ferritina y concentración de ferritina.

Se contactó con los autores de estudios originales en caso de que información relevante para el metaanálisis no estuviera disponible en el artículo.

Se extrajeron las medidas de asociación como odds ratio o riesgo relativo y sus intervalos de confianza de 95%.

1.4 CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS Y DEL METAANÁLISIS

La calidad de los estudios se determinó mediante la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [von Elm y cols., 2007]. Para el metaanálisis se siguieron las guías PRISMA [Urrutia y Bonfill, 2010]. Este estudio se registró en el sitio web de PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) con el número: CRD42012002258.

1.5 COMBINACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Se estimó el resultado combinado de los odds ratio a partir de los estudios individuales utilizando un modelo de efectos aleatorios, ponderando por el inverso de la varianza.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico STATA (versión 11.0; Stata Corp, College Station, TX, USA).

1.6 ANÁLISIS DE LA HETEROGENEIDAD

La heterogeneidad fue cuantificada con el índice estadístico I^2 que describe la proporción de la variación total. Los valores de 25%, 50% y 75% fueron considerados como alta, media o baja heterogeneidad respectivamente [Higgins y cols., 2002; Huedo-Medina y cols., 2006].

Se realizó metaregresión para evaluar si los resultados eran diferentes dependiendo del diseño del estudio (comparando estudios longitudinales con estudios transversales), del género de los participantes (hombres, mujeres o ambos géneros), o si los resultados de los estudios estaban ajustados o no por la proteína C reactiva (PCR).

1.7 IDENTIFICACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN

Para identificar el sesgo de publicación se utilizó el gráfico de embudo o funnel plot [Egger y cols., 2001].

1.8 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se realizó el análisis de sensibilidad para determinar la influencia individual de cada estudio sobre el resultado del metaanálisis. Este análisis consiste en replicar el metaanálisis omitiendo un estudio en cada paso para observar si se obtienen o no resultados similares en el estimador combinado.

2. SOBRECARGA DE HIERRO Y DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA

2.1 LOCALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS

El objetivo de este metaanálisis fue encontrar estudios que han investigado la relación entre altos niveles de ferritina y la presencia de valores altos de triglicéridos y de LDL colesterol y valores bajos de HDL colesterol.

Se realizó la búsqueda de artículos científicos en la base de datos MEDLINE con las siguientes palabras clave "iron", "ferritin", "triglycerides", "HDL cholesterol", "LDL cholesterol" "serum lipids", "cholesterol" "metabolic syndrome" desde enero de 1966 hasta marzo de 2013. Además se realizó también la búsqueda en Cochrane Library.

2.2 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para determinar los estudios que se incluirán se definieron criterios de inclusión y de exclusión:

Criterio de inclusión:

- Estudios que investiguen la relación entre ferritina y triglicéridos y/o hipertrigliceridemia, HDL colesterol y/o bajo HDL colesterol y/o alto LDL colesterol
- Estudios conducidos en adultos mayores a 18 años de edad

La hipertrigliceridemia fue definida como triglicéridos ≥ 150 mg/dL para ambos géneros y bajo HDL colesterol fue definido como < 40 mg/dL para hombres y < 50 mg/dL para mujeres de acuerdo al criterio del ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III [National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001].

Criterios de exclusión:

- Estudios no originales (revisiones, editoriales, cartas al editor)
- Estudios no realizados en seres humanos
- Estudios en niños, adolescentes y embarazadas
- Estudios en individuos con hemocromatosis, cirrosis, enfermedades crónicas del hígado, individuos con dislipidemia familiar.

- Estudios con individuos con DM1 y DM2.
- Estudios realizados en una misma cohorte. Se seleccionó el estudio de mayor tiempo de seguimiento.

2.3 BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS RELEVANTES DE CADA ESTUDIO

De manera independiente, dos investigadoras revisaron la literatura y seleccionaron los artículos. Las discrepancias se resolvieron por consenso con una tercera investigadora.

Se extrajeron datos de cada artículo seleccionado: autor, país, año de publicación, edad de los participantes, porcentaje de hombres, diseño del estudio, variable resultado (hipertrigliceridemia o altos valores de triglicéridos, HDL colesterol o bajo HDL colesterol y LDL colesterol o alto valor de LDL colesterol), tamaño de la muestra, técnica de evaluación de la ferritina y concentración de ferritina.

Se contactó con los autores de estudios originales en caso de información relevante para el metaanálisis no estaba disponible en el artículo. Se extrajeron las medidas de asociación como odds ratio o riesgo relativo y sus intervalos de confianza de 95%.

2.4 CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS Y DEL METAANÁLISIS

La calidad de los estudios se determinó mediante la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [von Elm E y cols., 2007]. Para el metaanálisis se siguieron las guías PRISMA [Urrutia y Bonfill, 2010]. Este estudio se registró en el sitio web de PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) con el número: CRD42013003579.

2.5 COMBINACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

Se estimó el resultado combinado de los odds ratio a partir de los estudios individuales utilizando un modelo de efectos aleatorios, ponderando por el inverso de la varianza.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico STATA (versión 11.0; Stata Corp, College Station, TX, USA).

2.6 ANÁLISIS DE LA HETEROGENEIDAD

La heterogeneidad fue cuantificada con el índice estadístico I^2 que describe la proporción de la variación total de los estudios incluidos. Los valores de 25%, 50% y 75% fueron considerados como alta, media o baja heterogeneidad respectivamente [Higgins y cols., 2002; Huedo-Medina y cols., 2006].

Se realizó metaregresión para evaluar si los resultados eran diferentes dependiendo del diseño del estudio (comparando estudios longitudinales con estudios transversales), del género de los participantes de los estudios (hombres, mujeres o ambos géneros).

2.7 IDENTIFICACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN

Para identificar el sesgo de publicación se utilizó el gráfico de embudo o funnel plot [Egger y cols., 2001].

2.8 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se realizó el análisis de sensibilidad para determinar la influencia individual de cada estudio sobre el resultado del metaanálisis. Este análisis consiste en replicar el metaanálisis omitiendo un estudio en cada paso para observar si se obtienen o no resultados similares en el estimador combinado.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

RESULTADOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

RESULTADOS

1. SOBRECARGA DE HIERRO Y ASOCIACIÓN CON EL SM.

1.1 IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda encontró 574 artículos (Figura 3). De éstos se excluyeron 553 después de revisar el título y el resumen, posteriormente se excluyeron 9 artículos más, dejando en total doce artículos para incluir en el metaanálisis de los cuales dos eran estudios longitudinales (cohortes prospectivas) y diez estudios de corte transversal (Tabla 2).

1.2 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Los estudios fueron publicados entre 2004 y 2012. Los estudios longitudinales fueron realizados en Francia y en Corea [Vari y cols., 2007; Park y cols., 2012] y de los estudios de corte transversal uno se llevó a cabo en los Estados Unidos de América [Jehn y cols., 2004], seis en Asia [Kim y cols., 2011; Shi y cols., 2008; Sun y cols., 2008; Ryu y cols., 2008; Kang y cols., 2011; Choi y cols., 2005], dos en Europa [Bozzini y cols., 2005; Hämäläinen y cols., 2012] y uno en Chile [Leiva y cols., 2012].

El número de participantes por estudio varió entre 155 [Leiva y cols., 2012] a 13.084 individuos [Park, 2012]. Diez estudios incluyeron participantes de ambos géneros [Jehn y cols., 2004; Bozzini y cols., 2005; Vari y cols., 2007; Shi y cols., 2008; Sun y cols., 2008; Ryu y cols., 2008; Kang y cols., 2011; Kim y cols., 2011; Hämäläinen y cols., 2012; Leiva y cols., 2012], un estudio se realizó sólo en mujeres [Choi y cols., 2005] y uno sólo en hombres [Park y cols., 2012] (Tabla 2). Todos los estudios incluidos en el metaanálisis cumplieron con la mayoría de los criterios de calidad de la declaración STROBE (Tabla 3). Dos estudios determinaron el SM con los criterios de la Federación Internacional de la Diabetes [Shi y cols., 2008; Park y cols., 2012] y diez estudios con los criterios de ATP III con consideraciones de acuerdo al tipo de población [International Diabetes Federation, 2006; National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001].

Siete estudios ajustaron sus resultados con la proteína C reactiva [Jehn y cols., 2004; Sun y cols., 2008; Ryu y cols., 2008; Kim y cols., 2011; Hämäläinen y cols., 2012; Leiva y cols., 2012; Park y cols., 2012] y cinco no lo hicieron [Bozzini y cols., 2005; Choi y cols., 2005; Vari y cols., 2007; Shi y cols., 2008; Kang y cols., 2011].

Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de la selección de los estudios

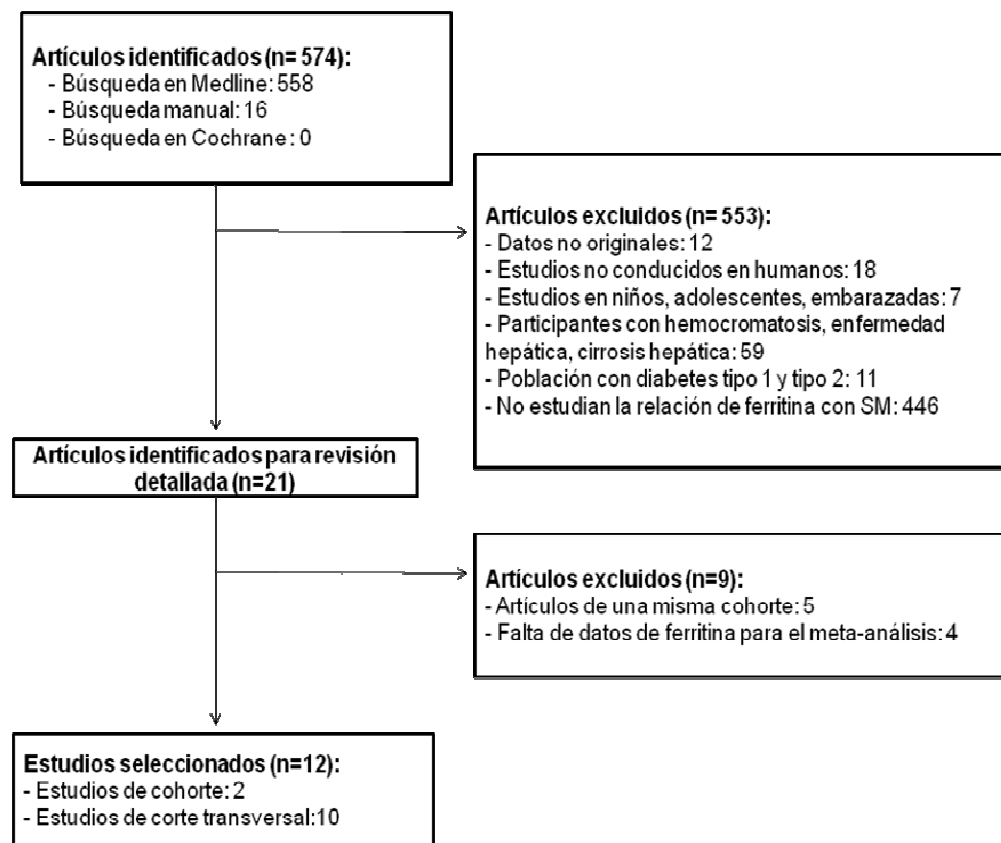


Tabla 2. Características de los estudios longitudinales y transversales que evalúan la relación entre ferritina y SM

Primer autor, año	País	Población	Hombre (%)	Edad años (media)	Muestra	Nro. casos/ Nro. no casos
Jehn, 2004	Estados Unidos	NHANES III (1988-1994) Población de Estados Unidos	48	48	5.949	965/4.499
Bozzini, 2005	Italia	Proyecto Verona Heart	73	58	479	269/210
Choi, 2005	Corea	Centros de bienestar de Seúl	0	72	959	422/537
Vari, 2007	Francia	Cohorte DESIR 6 años de seguimiento	49	47	944	Al inicio: 168/776 A los 6 años: 242/702
Shi, 2008	China	Encuesta nacional de salud y nutrición 2002	46	40-49	2.816	397/2.419
Sun, 2008	China	Nutrición y salud del envejecimiento	44	58	3.165	1.377/3.165
Ryu, 2008	Corea	Cohorte rural GENOMIC	38	58	1.444	585/859
Kim, 2011	Corea	Voluntarios sanos	53	51	7.253	-----
Park, 2012	Corea	Centro de promoción de salud	100	44	13.084	2.127/10.957
Leiva, 2012	Chile	Programa de investigación "riesgo cardiovascular" Talca	31	57	155	85/70
Kang, 2012	Corea	Población del Sur de Corea KNANHES IV (2007-2008)	44	48	7.346	2.077/5.269
Hämäläinen, 2012	Finlandia	Voluntarios de control médico del 2.004	45	52	766	385/381

Ryu, 2008: artículo en coreano; Vari, 2007 y Park, 2012: estudios prospectivos

Tabla 2. Continuación

Primer autor, año	Determinación de ferritina (técnica)	Concentración de ferritina (µg/L)	
		Hombres	Mujeres
Jehn, 2004	Inmuno radiometría	Q1:62 ^a Q4:318 ^a	Premenopáusica: Q1:11 ^a Q4:89 ^a Postmenopáusica: Q1:35 ^a Q4:212 ^a
Bozzini, 2005	Nefelometría	Ambos géneros: Con SM: 124 (111-138) ^b Sin SM: 83 (73-94) ^b	
Choi, 2005	-----	-----	Con SM: 74±2 ^c Sin MS: 59±2 ^c
Vari, 2007	Nefelometría	Al inicio: 178±90 ^d	Al inicio: Premenopáusica: 56±40 ^d Postmenopáusica: 92±54 ^d
Shi, 2008	Radioinmunoensayo	Q4: 257 (176-500) ^e	Q4:170 (96-504) ^e
Sun, 2008	Kit inmuno radiométrico	Q1: 71 (68-73.2) ^b Q4: 327 (316-340) ^b	Q1:52 (51-54) ^b Q4:231 (224-239) ^b
Ryu, 2008	-----	Q1:45±2 ^f Q4:258±1 ^f	Q1: 17±2 ^f Q4: 131±1 ^f
Kim, 2011	Quimioluminiscencia inmunoensayo	176±108 ^d	75±55 ^d
Park, 2012	Electroquimioluminiscencia inmunoensayo	Al inicio 112±64 ^d	-----
Leiva, 2012	Ensayo inmunoenzimático	Con SM: 72 (47-112) ^g Sin SM: 55 (36-96) ^g	Con SM: 54 (34-85) ^g Sin SM: 27 (13-60) ^g
Kang, 2012	Inmuno radiometría	Q1: 46(33 - 55) ^h Q4:194(167 - 247) ^h	Q1: 13 (9 - 17) ^h Q4: 90 (75 - 114) ^h
Hämäläinen, 2012	Inmunoensayo electroquimioluminiscencia	Con SM: 216±165 ^d Sin SM: 151±112 ^d	Con SM: 94±75 ^d Sin SM: 61±48 ^d

^a Mediana del cuartil; ^b Media geométrica (95% CI); ^c Media geométrica ± DE; ^d Media ± DE; ^e Media del cuartil (mínimo-máximo); ^f Media geométrica ± EE; ^g Media geométrica (rango); ^h Mediana (rango); DE: desviación estándar; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza
 SM: síndrome metabólico; Q1: cuartil 1; Q4: cuartil 4

Tabla 3. Criterios de calidad de los estudios observacionales que determinan la relación entre altos niveles de ferritina y SM

■ Si; □ No; - No Aplicable														
		NÚMERO ÍTEM	*Vari, 2007	*Park, 2012	Jehn, 2004	Bozzini, 2005	Choi, 2005	Shi, 2008	Sun, 2008	**Ryu, 2008	Kim, 2011	Leiva, 2012	Kang, 2012	Hämäläinen, 2012
Título y resumen														
a)	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual	1	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■
b)	Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado		■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■
Introducción														
	Contexto/fundamentos: Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica	2	■	■	■	-	■	■	■	-	■	■	■	■
	Objetivos: Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada	3	■	■	■	□	■	■	■	-	■	■	□	■
Métodos														
	Diseño del Estudio: Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio	4	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
	Contexto: Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos	5	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Participantes														
(a1)	Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento	6	■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(a2)	Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes		-	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(b1)	Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición		■	□	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Variables: Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos	7	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
	Fuentes de datos/medidas: Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida	8*	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
	Sesgos: Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo	9	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
	Tamaño muestral: Explique cómo se determinó el tamaño muestral	10	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
	Variables cuantitativas: Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué	11	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■

Tabla 3. Continuación

■ Si; □ No; - No Aplicable															NÚMERO ÍTEM	
																*Vari, 2007 *Park, 2012 Jehn, 2004 Bozzini, 2005 Choi, 2005 Shi, 2008 Sun, 2008 **Ryu, 2008 Kim, 2011 Leiva, 2012 Kang, 2012 Hämäläinen, 2012
Métodos estadísticos:															12	
(a)	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión	■	■	■	□	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	
(b)	Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones	■	■	■	□	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	
(c)	Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)	■	■	■	□	■	■	■	-	□	■	■	■	■	■	
(d1)	Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento	■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
(d2)	Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo	-	-	■	□	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	
(e)	Describa los análisis de sensibilidad	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	
Resultados																
Participantes:															13*	
(a)	Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados	■	■	■	■	■	■	■	-	□	■	■	■	■	■	
(b)	Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase	■	■	■	-	■	■	■	-	■	■	□	■	■	■	
(c)	Considere el uso de un diagrama de flujo	□	■	□	□	□	□	□	-	□	□	□	□	□	□	
Datos descriptivos:															14*	
(a)	Describa las características de los participantes en el estudio (Ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión	■	■	■	■	■	■	■	-	□	■	■	■	■	■	
(b)	Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés	■	■	■	□	■	■	■	-	□	■	■	■	■	■	
(c)	Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (Ej., promedio y total)	■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Datos de las variables de resultado:															15*	
	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo	■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen	-	-	■	■	■	■	■	■	-	□	■	■	■	■	

Tabla 3. Continuación

■ Si; □ No; - No Aplicable		
NÚMERO ÍTEM		*Vari, 2007 *Park, 2012 Jehn, 2004 Bozzini, 2005 Choi, 2005 Shi, 2008 Sun, 2008 **Ryu, 2008 Kim, 2011 Leiva, 2012 Kang, 2012 Hämmäläinen, 2012
Resultados principales:	16	
(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (Ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos		■ ■ ■ □ - ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
(b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos		■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
(c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante		- - - - - - - - - - - - - - - -
Otros análisis: Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	17	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Discusión		
Resultados clave: Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio	18	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Limitaciones: Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	19	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Interpretación: Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	20	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Generabilidad: Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	21	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
Otra información		
Financiación: Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo	22	■ - ■ ■ ■ - ■ ■ ■ - □ ■ □ □ □ □ □ □

*Vari, 2007, Park, 2012: estudios prospectivos; **Ryu, 2008: artículo en coreano

1.3 COMBINACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL METAANÁLISIS

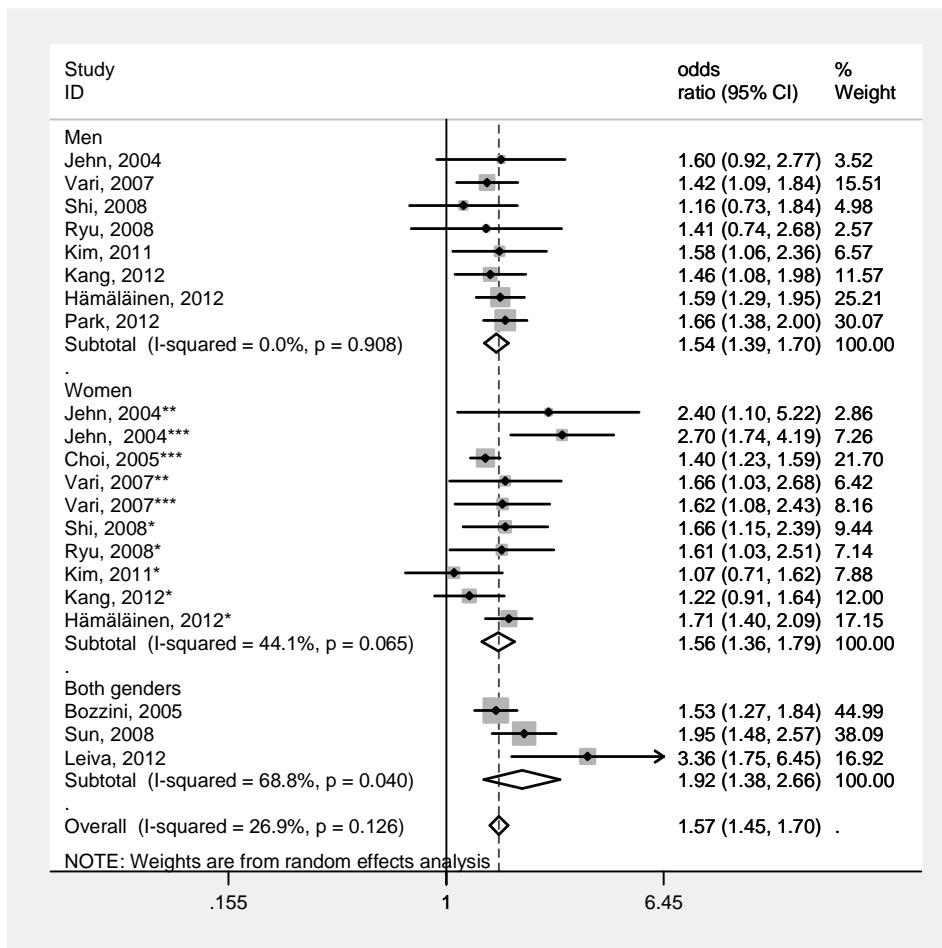
El odds ratio combinado de los estudios que comparan los valores más altos de ferritina respecto a los valores más bajos fue de 1,57 (95% IC: 1,45 - 1,70). La heterogeneidad fue $I^2 = 26,9\%$ $P = 0,126$ lo cual nos indica baja heterogeneidad (Figura 4).

La metaregresión del análisis de subgrupos mostró una $P = 0,007$ al analizar los estudios que ajustaron por proteína C reactiva (odds ratio = 1,72; 95% IC: 1,52 - 1,94) frente a los que no lo ajustaron (odds ratio = 1,44; 95% IC: 1,32 - 1,56). Se analizaron otras fuentes de heterogeneidad como el diseño del estudio o la población pero éstos no influenciaron en los resultados combinados.

En el análisis de sensibilidad, la exclusión de los estudios individuales no modificó el valor de manera sustancial el valor del odds ratio combinado, así los odds ratio oscilaron entre 1,54 (95% IC: 1,43 - 1,64) a 1,59 (95% IC: 1,47 - 1,73) (Tabla 4).

El gráfico de embudo no sugirió la presencia de sesgo de publicación ($P = 0,201$) (Figura 5).

Figura 4. Metaanálisis del efecto estimado de cada estudio y el odds ratio combinado que compara el nivel más alto con el nivel más bajo de ferritina en relación al SM



El área de cada cuadrado es proporcional a la varianza inversa de los odds ratio. Las líneas horizontales representan el intervalo de confianza de 95% (95% CI).

Mujeres*: no diferencia entre premenopáusicas y posmenopáusicas

Mujeres**: premenopáusicas

Mujeres***: posmenopáusicas

Tabla 4. Análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de cada estudio en el valor del odds ratio total combinado

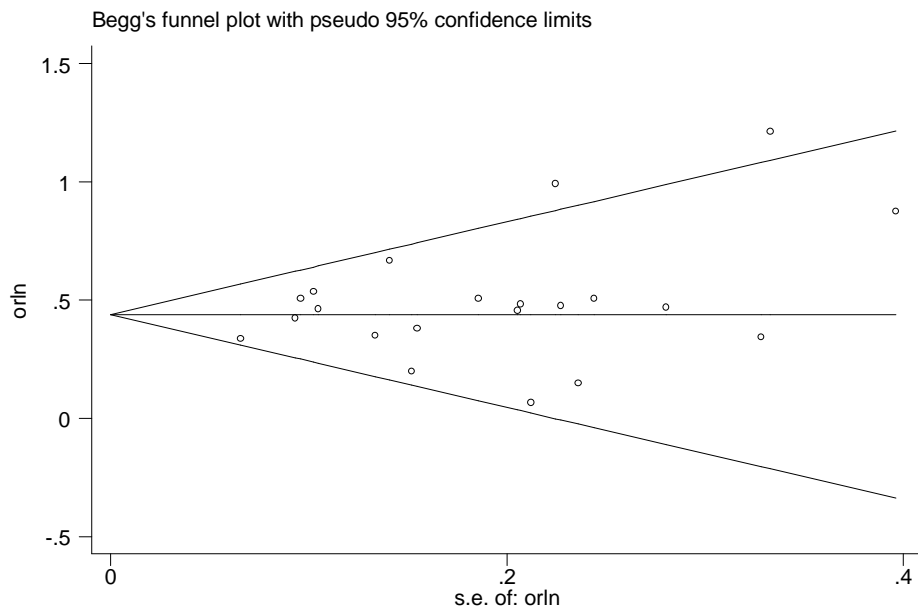
Autor y año del estudio que se omite cada vez	OR (95% CI)
Jehn, 2004	1,57 (1,44 - 1,71)
Jehn, 2004**	1,59 (1,47 - 1,73)
Jehn, 2004***	1,57 (1,44 - 1,70)
Bozzini, 2005	1,55 (1,43 - 1,69)
Choi, 2005***	1,54 (1,43 - 1,64)
Vari, 2007	1,57 (1,44 - 1,70)
Vari, 2007**	1,56 (1,44 - 1,69)
Vari, 2007***	1,57 (1,45 - 1,71)
Shi, 2008	1,58 (1,47 - 1,71)
Shi, 2008*	1,57 (1,44 - 1,70)
Ryu, 2008	1,58 (1,46 - 1,70)
Ryu, 2008*	1,54 (1,44 - 1,65)
Sun, 2008	1,56 (1,43 - 1,70)
Kim, 2011	1,57 (1,45 - 1,70)
Kim, 2011*	1,57 (1,44 - 1,70)
Kang, 2012	1,58 (1,46 - 1,71)
Kang, 2012*	1,56 (1,44 - 1,70)
Hämäläinen, 2012	1,54 (1,43 - 1,67)
Hämäläinen, 2012*	1,58 (1,45 - 1,71)
Leiva, 2012	1,56 (1,44 - 1,70)
Park, 2012	1,56 (1,44 - 1,70)
COMBINADO	1,57 (1,45 - 1,70)

Mujeres*: no diferencia entre premenopáusicas y posmenopáusicas

Mujeres**: premenopáusicas

Mujeres***: posmenopáusicas

Figura 5. Gráfico de embudo de los estudios que analizan la relación entre niveles de ferritina y SM



2. ASOCIACIÓN DE ALTOS NIVELES DE FERRITINA CON LA PRESENCIA DE DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA EN ESTUDIOS OBSERVACIONALES

2.1 IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda identificó 2.522 artículos de los cuales se excluyeron 2.499 publicaciones después de revisar el título y el resumen. Posteriormente se excluyeron 11 artículos más, quedando 2 estudios longitudinales (cohortes prospectivas) [Vari y cols., 2007; Park y cols., 2012; Montonen y cols., 2012] y 10 estudios transversales [Oshaug y cols., 1995, Jehn y cols., 2004; Fernández-Real y cols., 2005; Ryu y cols., 2008, Syrovatka y cols., 2009; Yoo y cols., 2012, Williams y cols., 2002; Sun y cols., 2008; Choi y cols., 2005] para incluirlos en el metaanálisis (Figura 6).

Se contactó a los autores de 8 estudios para obtener datos originales que estudien la relación de ferritina con dislipidemia y obtuvimos la respuesta de dos de ellos, los cuales se incluyeron en el metaanálisis [Williams y cols., 2002; Fernández-Real y cols., 2005].

2.2 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Los estudios fueron publicados entre 1995 y 2012. Un estudio se llevó a cabo en los Norteamérica (Estados Unidos) [Jehn y cols., 2004], cinco en Asia (uno en China y cuatro en Corea) [Choi y cols., 2005; Ryu y cols., 2008; Sun y cols., 2008; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012], cinco en Europa (uno en Noruega, uno en España, uno en Francia, uno en República Checa y uno en Alemania) [Oshaug y cols., 1995; Fernández-Real y col., 2005; Vari y cols., 2007; Syrovatka y cols., 2009; Montonen y cols., 2012] y uno en Oceanía (Nueva Zelanda) [Williams y cols., 2002].

El número de participantes varió en los estudios entre 151 [Syrovatka y cols., 2009] a 12.013 personas [Park y cols., 2013]. Siete estudios incluyeron ambos géneros [Williams y cols., 2002; Jehn y cols., 2004; Vari y cols., 2007; Ryu y cols., 2008; Sun y cols., 2008; Montonen y cols., 2012; Yoo y cols., 2012], cuatro estudios se realizaron en hombres [Oshaug y cols., 1995; Fernández-Real y cols., 2005;

Syrovatka y cols., 2009; Park y cols., 2012] y un estudio en mujeres [Choi y cols., 2005].

Las técnicas utilizadas para la determinación de ferritina fueron: ensayo radioinmuno métrico [Jehn y cols., 2004; Sun y cols., 2008; Yoo y cols., 2012], inmuno ensayo [Oshaugh y cols., 1995; Williams y cols., 2002; Fernández-Real y cols., 2005; Syrovatka y cols., 2009; Montonen y cols., 2012], inmuno ensayo nefelométrico [Vari y cols., 2007] electroquimioluminiscencia [Park y cols., 2012]. Dos estudios midieron proteína C reactiva (PCR), que es un conocido marcador proinflamatorio y lo determinaron con nefelometría [Jehn y cols., 2004; Park y cols., 2012].

Seis estudios definieron hipertrigliceridemia [Jehn y cols., 2004, Choi y cols., 2005, Fernández-Real y cols., 2005; Vari y cols., 2007; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012] y cinco definieron bajo HDL colesterol [Jehn y cols., 2004, Choi y cols., 2005, Vari y cols., 2007; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012] de acuerdo al criterio del ATP III [National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001].

En cuatro estudios adicionales se encontraron datos de ferritina y triglicéridos [Oshaugh y cols., 1995; Sun y cols., 2008; Syrovatka y cols., 2009; Montonen y cols., 2012]; en cinco estudios se encontraron datos de ferritina y HDL colesterol [Oshaugh y cols., 1995; Williams y cols., 2002; Ryu y cols., 2008; Syrovatka y cols., 2009; Montonen y cols., 2012] y en cinco estudios encontramos datos de ferritina y LDL colesterol [Choi y cols., 2005; Ryu y cols., 2008; Syrovatka y cols., 2009; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012].

Un estudio mostró asociación positiva entre ferritina e hipertrigliceridemia con una media \pm desviación estándar de ferritina de 200 ± 156 $\mu\text{g/L}$ en hombres [Fernández-Real y cols., 2005]. Otros estudios mostraron asociación positiva con niveles de ferritina en el último cuartil o quintil $>155,8 \mu\text{g/L}$ en hombres [Jehn y cols., 2004; Montonen y cols., 2012; Park y cols., 2012] y $>110 \mu\text{g/L}$ en mujeres [Jehn y cols., 2004; Montonen y cols., 2012].

Un estudio con niveles en el último quintil $>155,8$ $\mu\text{g/L}$ de ferritina en hombres [Park y cols., 2012] mostró asociación con bajo HDL colesterol. Un estudio que reportó valores de media \pm error estándar de $150\pm 1,0$ $\mu\text{g/L}$ en hombres y de $56,4\pm 1,0$ $\mu\text{g/L}$ en mujeres en el último tercil no mostró asociación de ferritina con hipertrigliceridemia, aunque se observó asociación con estos valores de ferritina con bajo HDL colesterol en mujeres [Yoo y cols., 2012]. Un estudio realizado en mujeres que reportó valores de media geométrica \pm desviación estándar de $61,4\pm 2,0$ $\mu\text{g/L}$ encontró asociación de estos valores con hipertrigliceridemia y con bajo HDL colesterol [Choi y cols., 2005]. Los valores de media, mediana y media geométrica reportadas en los diferentes estudios se encuentran en la tabla 5.

Cinco estudios presentaron datos de ferritina y LDL colesterol. Los valores de ferritina correspondieron a los indicados en la tabla 5 para triglicéridos y HDL colesterol [Choi y cols., 2005; Ryu y cols., 2008; Syrovatka y cols., 2009; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012].

Los estudios incluidos cumplieron con la mayoría de los criterios de calidad de la declaración STROBE (Tabla 6).

Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de la selección de los estudios

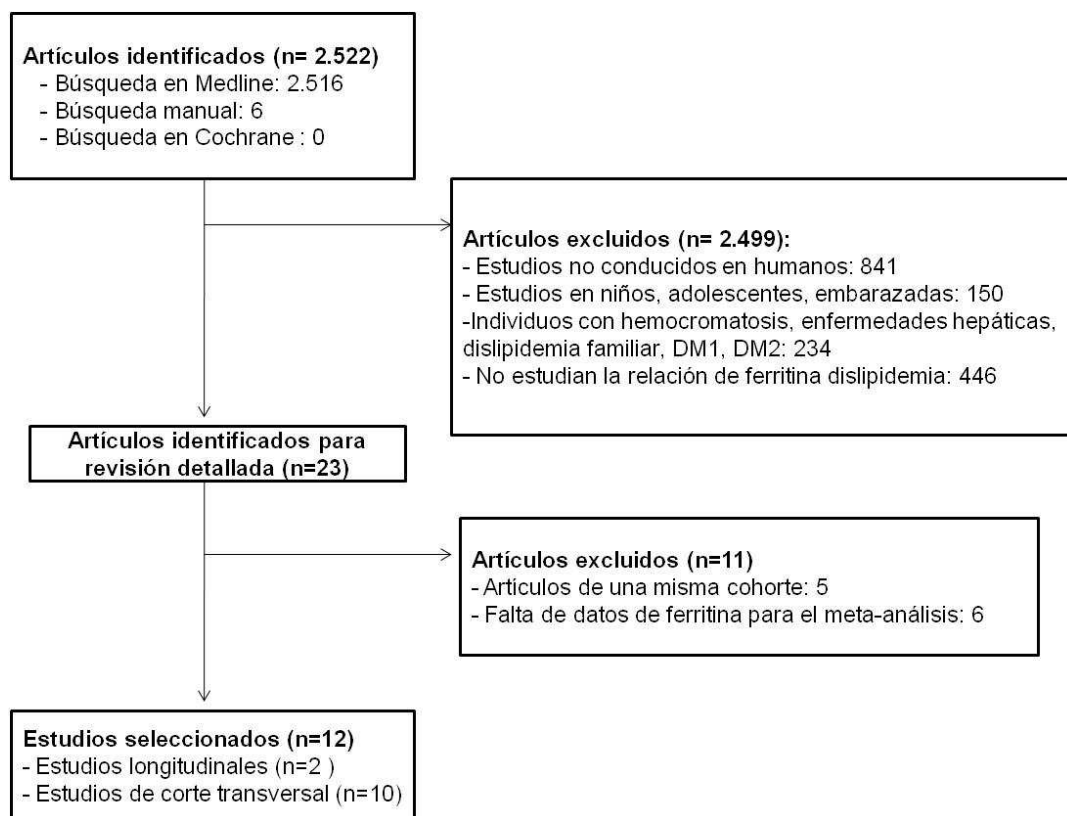


Tabla 5. Características descriptivas de estudios transversales y prospectivos que evalúan la asociación entre ferritina y altos niveles de triglicéridos (TG) y de bajo HDL colesterol (HDL)

Primer autor, año	País	Población	Hombres (%)	Edad media años	Muestra	Determinación de ferritina (técnica)
Oshaug, 1995	Noruega	Trabajadores del mar del norte	100	38	337	Inmunoensayo
Williams, 2002	Nueva Zelanda	Estudio de salud y desarrollo Dunedin	52	26	839	Inmunoensayo
Jehn, 2004	Estados Unidos	NHANES III (1988-1994) Población de Estados Unidos	47	48	5,949	Radioinmunoensayo Bio-Rad
Choi, 2005	Corea	Centros de Salud de Seúl	0	72	959	-----
Fernández-Real, 2005	España	Población de hombres del norte de España	100	46	171	Inmunoensayo enzimático
Vari, 2007	Francia	Cohorte DESIR	49	47	944	Nefelometría
Ryu, 2008	Corea	Cohorte rural Genomic	38	58	1444	-----
Sun, 2008	China	Nutrición y salud del envejecimiento	44	58	3165	Radioinmunoensayo. Kit
Syrovatka, 2009	República Checa	Voluntarios de Praga	100	48	151	Inmunoensayo enzimático
Yoo, 2012	Corea	Población del Sur de Corea KNANHES IV (2007-2008)	44	29	1542	Ensayo radioinmunoenzimático
Park, 2012	Corea	Centro de promoción de salud	100	44	9584 12103 *	Electroquimioluminiscencia inmunoensayo
Montonen, 2012	Alemania	Estudio EPIC	38	50	1969	Inmunoensayo

*Muestra para HDL colesterol en este estudio.

Ryu, 2008: artículo en coreano; Vari, 2007, Park, 2012 y Montonen, 2012: estudios prospectivos

≠Choi, 2005; Ryu, 2008; Sirovatka, 2009; Yoo, 2012; Park, 2012: incluían en sus estudios datos de LDL colesterol, y los valores de ferritina son los mismos que para Triglicéridos o HDL colesterol que se incluyen en esta tabla.

Tabla 5. Continuación

Primer autor, año	Determinación de lípidos incrementados	Nro. casos /Nro. no casos	Concentración de ferritina (µg/L)	
			Hombres	Mujeres
Oshaug, 1995	Triglicéridos	-----	Q4: 131,4 ± 7,1 ^a	
	HDL colesterol	-----	Q4: 131,4 ± 7,1 ^a	
Williams, 2002	HDL colesterol	327/512	Ambos géneros: TG ≥150mg/dL: 128,77±82,68 ^b	
Jehn, 2004	*Triglicéridos	1844/4105	Q4: >231	Premenopáusicas: Q4: >60
	*HDL colesterol	2251/3698		Postmenopáusicas: Q4: >168
Choi, 2005	*Triglicéridos	371/588	-----	Con TG ≥150mg/dL: 73,4 ± 2,0 ^d
	*HDL colesterol	284/675	-----	Con HDL <50mg/dL: 70,7 ± 2,1 ^d
Fernández-Real, 2005	*Triglicéridos	34/137	Con TG ≥150mg/dL: 200 +/- 156 ^b	-----
Vari, 2007	*Triglicéridos	246/698	Al inicio: 178 ± 90 ^b	Al inicio Premenopáusicas: 56,4 ± 40,8 ^b
	*HDL colesterol	189/755		Postmenopáusicas: 91,7 ± 54,3 ^b
Ryu, 2008	HDL colesterol	-----	Q4:258±12 ^e	Q4: 131±1 ^e
Sun, 2008	Triglicéridos	-----	Q4: 327 (316-340) ^f	Q4:231 (224-239) ^f
Syrovatka, 2009	Triglicéridos	-----	T3 >180	-----
	HDL colesterol	-----		
Yoo, 2012	*Triglicéridos	204/1338	T3:150,9±1,0 ^a	T3:56,4±1,0 ^a
	*HDL colesterol	514/1028		
Park, 2012	*Triglicéridos	-----	Q5:≥155,8	-----
	*HDL colesterol	-----		
Montonen, 2012	Triglicéridos	-----	Q5: :≥280	Q5: :≥110
	HDL colesterol			

^a Media ± EE; ^b Media ± DE; ^c Mediana del cuartil; ^d Media geométrica ± DE; ^e Media geométrica ± EE; ^f Media geométrica (95% IC)
 DE: desviación estándar; SE: error estándar; IC: Intervalo de confianza;
 T3: Tercer tercil; Q4: Cuarto cuartil
 TG: triglicéridos; *Triglicéridos: TG ≥150mg/dL = ≥ 1,69 mmol/L;
 *HDL colesterol: Hombres: < 40mg/dL (<1,036mmol/L) Mujeres: < 50 mg/dL (<1,295mmol/L)

Tabla 6. Calidad de los estudios observacionales que estudian la relación entre altos niveles de ferritina con la dislipidemia

■ Si; □ No; - No Aplicable

		NÚMERO ÍTEM	Vari, 2007	*Park, 2012	Oshaug, 1995	Williams, 2002	Jehn, 2004	Choi, 2005	Fernández, 2005	**Ryu, 2008	Sun, 2008	Syrovatka, 2009	Yoo, 2012	Montonen, 2012
Título y resumen														
a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un 1 término habitual		1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado		2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Introducción														
Contexto/fundamentos: Explique las razones y el fundamento científico de 2 la investigación que se comunica		2	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Objetivos: Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis 3 preespecificada		3	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Métodos														
Diseño del Estudio: Presente al principio del documento los elementos 4 clave del diseño del estudio		4	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Contexto: Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido 5 los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos		5	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Participantes			6											
(a1) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento		6	■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	■
(a2) Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes		7	-	-	■	■	■	■	■	-	■	■	■	-
(b1) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición		8	■	□	-	-	-	-	-	-	-	-	-	□
Variables: Defina claramente todas las variables: de respuesta, 7 exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos		7	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Fuentes de datos/medidas: Para cada variable de interés, proporcione las 8* fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida		8*	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Sesgos: Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes 9 potenciales de sesgo		9	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Tamaño muestral: Explique cómo se determinó el tamaño muestral		10	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Variables cuantitativas: Explique cómo se trataron las variables 11 cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué		11	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■

Tabla 6. Continuación

■ Si; □ No; - No Aplicable														
		NÚMERO ÍTEM	Vari, 2007	*Park, 2012	Oshaug, 1995	Williams, 2002	Jehn, 2004	Choi, 2005	Fernández, 2005	**Ryu, 2008	Sun, 2008	Syrovatka, 2009	Yoo, 2012	Montonen, 2012
Métodos estadísticos:		12												
(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión			■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones			■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)			■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(d1) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento			■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	■
(d2) Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo			-	-	■	■	■	■	■	-	■	■	■	-
(e) Describa los análisis de sensibilidad			■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Resultados														
Participantes:		13*												
(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados			■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase			■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(c) Considere el uso de un diagrama de flujo			□	■	□	□	□	□	□	-	□	□	□	□
Datos descriptivos:		14*												
(a) Describa las características de los participantes en el estudio (Ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión			■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés			■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (Ej., promedio y total)			■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	■
Datos de las variables de resultado:		15*												
Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo			■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	■
Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen			-	-	■	■	■	■	■	-	■	■	■	-

Tabla 6. Continuación

■ Si; □ No; - No Aplicable	
	NÚMERO ÍTEM
Resultados principales:	16
(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (Ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos	■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■ ■
(b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
(c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	- - - - - - - - - -
Otros análisis: Describa otros análisis efectuados (de 17 subgrupos, interacciones o sensibilidad)	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■
Discusión	
Resultados clave: Resuma los resultados principales de los 18 objetivos del estudio	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■
Limitaciones: Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■
Interpretación: Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■
Generabilidad: Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ - ■ ■ ■ ■ ■
Otra información	
Financiación: Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo	■ - - ■ ■ - ■ - ■ ■ ■ ■ ■

*Vari, 2007, Park, 2012: estudios prospectivos; **Ryu, 2008: Artículo en coreano

2.3 COMBINACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL METAANÁLISIS

2.3.1 Asociación de ferritina con triglicéridos

Se realizó metaanálisis de 6 estudios que mostraron datos de la relación entre altos niveles de ferritina e hipertrigliceridemia que incluyó 19.149 individuos de ambos géneros y luego se realizó metaanálisis de 10 estudios que mostraron datos de ferritina y triglicéridos/hipertrigliceridemia que incluyó 24.771 hombres y mujeres.

El odds ratio combinado de los estudios que comparan los valores del último cuartil o quintil con los valores del primer cuartil o quintil de ferritina respecto a la hipertrigliceridemia 1,65 (95% IC: 1,39 - 1,96), la heterogeneidad fue $I^2 = 59,2\%$ $P = 0,006$ lo cual nos indica moderada heterogeneidad (Figura 7). El odds ratio combinado para hombres fue de 1,64 (95% IC: 1,32 - 2,03). La heterogeneidad fue $I^2 = 45,8\%$ $P = 0,117$; y para mujeres fue de 1,70 (95% IC: 1,26 - 2,29). La heterogeneidad fue $I^2 = 68,8\%$; $P = 0,007$.

La metaregresión sugirió que la heterogeneidad no se debe a la población ($P = 0,772$), ni al diseño ($P = 0,487$) ni al ajuste de los estudios por PCR ($P = 0,219$).

En el análisis de sensibilidad, la exclusión de los estudios individuales no modificó el valor de manera sustancial el valor del odds ratio combinado, así los odds ratio oscilaron entre 1,54 (95% IC: 1,33 - 1,79) a 1,73 (95% IC: 1,43 - 2,09) (Tabla 7).

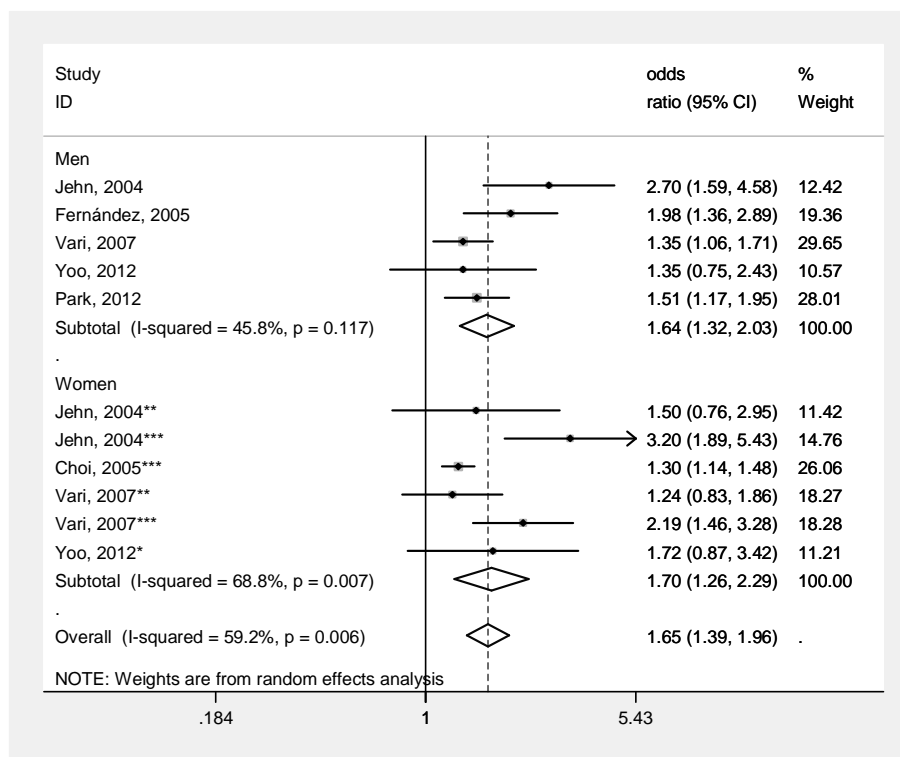
El gráfico de embudo sugirió la presencia de sesgo de publicación ($P = 0,029$) (Figura 8).

El odds ratio combinado de los estudios que comparan los valores del último cuartil o quintil con los valores del primer cuartil o quintil de ferritina respecto a los triglicéridos (incluyendo los que tienen clasificación de hipertrigliceridemia) fue de 1,65 (95% IC: 1,46 - 1,85), $I^2 = 61,4\%$; $P = 0,001$.

La heterogeneidad no se debe ni a la población, ni al diseño del estudio ni al ajuste por PCR. En el análisis de sensibilidad, la exclusión de los estudios no modificó

sustancialmente el valor del odds ratio combinado, así los odds ratio oscilaron entre 1,59 (95% IC: 1,43 – 1,78) A 1,69 (95% IC: 1,51-1,89). El gráfico de embudo no sugirió la presencia de sesgo de publicación ($P = 0,485$).

Figura 7. Metaanálisis del efecto estimado de cada estudio y el odds ratio combinado que compara el nivel más alto con el nivel más bajo de ferritina en relación a la hipertrigliceridemia.



Odds ratio combinado de 4 estudios transversales y dos estudios prospectivos que comparan el más alto con el más bajo cuartil de ferritina con la presencia de hipertrigliceridemia en hombres, mujeres y en todos los participantes. El tamaño de cada cuadrado es proporcional a la varianza inversa del odds ratio. Las líneas horizontales representan el intervalo de confianza (95% CI). La línea de puntos representa el efecto combinado estimado del metaanálisis.
 Women*: Mujeres sin discriminar entre premenopáusicas y posmenopáusicas
 Women**: Mujeres premenopáusicas
 Women***: Mujeres postmenopáusicas

Tabla 7. Análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de cada estudio en el valor del odds ratio total combinado

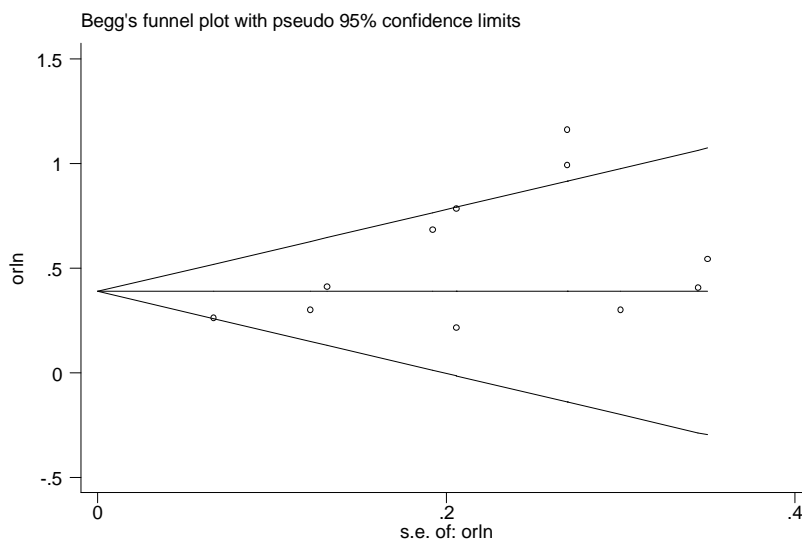
Autor y año del estudio que se omite cada vez	OR (95% CI)
Jehn, 2004	1,73 (1,43 - 2,09)
Jehn, 2004**	1,62 (1,35 - 1,93)
Jehn, 2004***	1,52 (1,34 - 1,86)
Fernández-Real, 2005	1,66 (1,39 - 1,99)
Choi, 2005***	1,54 (1,33 - 1,79)
Vari, 2007	1,69 (1,38 - 2,06)
Vari, 2007**	1,72 (1,41 - 2,09)
Vari, 2007***	1,70 (1,41 - 2,05)
Yoo, 2012	1,59 (1,34 - 1,90)
Yoo, 2012*	1,68 (1,40 - 2,01)
Park, 2012	1,65 (1,38 - 1,97)
COMBINADO	1,65 (1,39 - 1,96)

Mujeres*: no diferencia entre premenopáusicas y posmenopáusicas

Mujeres**: premenopáusicas

Mujeres***: posmenopáusicas

Figura 8. Gráfico de embudo de los estudios que analizan la relación entre niveles de ferritina y triglicéridos.



2.3.2 Asociación de ferritina con HDL colesterol

Se realizó metaanálisis de 5 estudios que mostraron datos de la relación entre altos niveles de ferritina y bajo HDL colesterol en 21.497 individuos y luego se realizó metaanálisis de 10 estudios que mostraron datos de ferritina y HDL colesterol/bajo HDL colesterol en 26.227 personas de ambos géneros.

El odds ratio combinado de los estudios que comparan los valores del último cuartil o quintil con los valores del primer cuartil o quintil de ferritina respecto a bajo HDL colesterol 1,28 (95% IC: 1,10 - 1,49). La heterogeneidad fue $I^2 = 55,8\%$ $P = 0,016$ lo cual nos indica moderada heterogeneidad (Figura 9). El odds ratio combinado para hombres fue de 1,34 (95% IC: 0,99 - 1,82), la heterogeneidad fue $I^2 = 69,0\%$ $P = 0,022$ y para mujeres fue de 1,19 (95% IC: 1,07 - 1,32), la heterogeneidad fue $I^2 = 0,0\%$ $P = 0,455$.

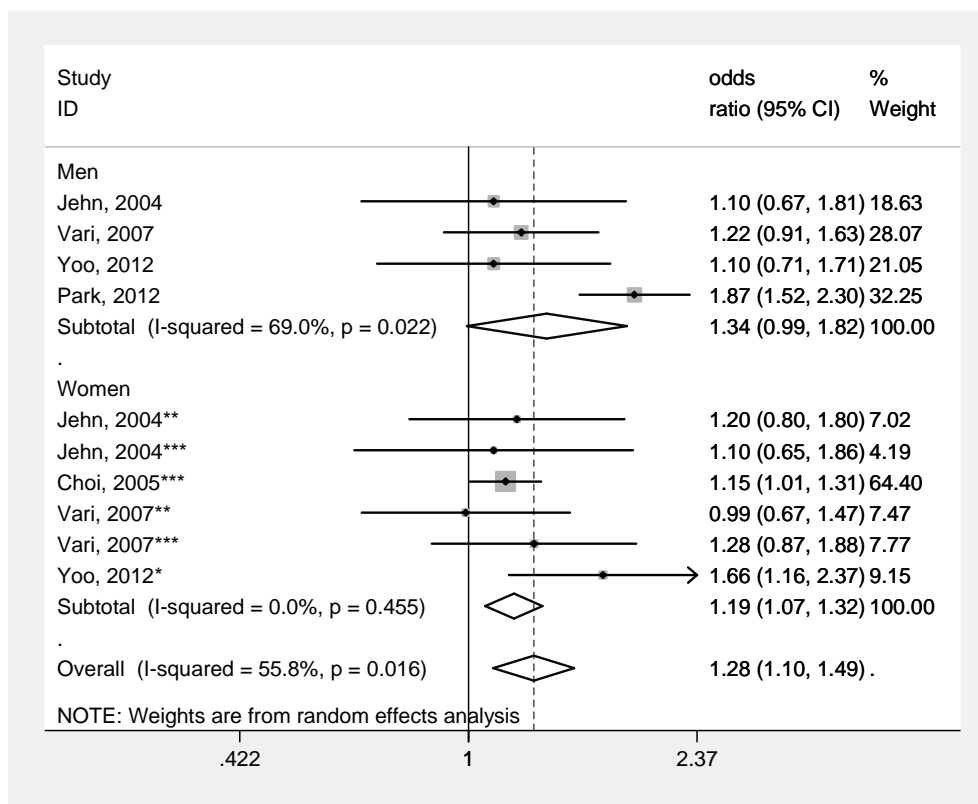
La metaregresión sugirió que la heterogeneidad no se debe a la población ($P = 0,381$), ni al diseño ($P = 0,597$) ni al ajuste de los estudios por PCR ($P = 0,456$).

En el análisis de sensibilidad, la exclusión de los estudios individuales no modificó el valor de manera sustancial el valor del odds ratio combinado, así los odds ratio oscilaron entre 1,18 (95% IC: 1,07 - 1,30) a 1,31 (95% IC: 1,11 - 1,53) (Tabla 8).

El gráfico de embudo no sugirió la presencia de sesgo de publicación ($P = 0,840$) (Figura 10).

El odds ratio combinado de los estudios que comparan los valores del último cuartil o quintil con los valores del primer cuartil o quintil de ferritina respecto a HDL colesterol (incluye los que tienen y no clasificación de bajo HDL colesterol) fue de 1,30 (95% IC: 1,13 - 1,51) $I^2 = 89,2\%$ $P = 0,000$. La metaregresión sugirió que la heterogeneidad no se debe a la población, ni al diseño ni al ajuste de los estudios por PCR. En el análisis de sensibilidad, la exclusión de los estudios individuales no modificó el valor de manera sustancial el valor del odds ratio combinado, así los odds ratio oscilaron entre 1,24 (95% IC: 1,09 - 1,41) a 1,33 (95% IC: 1,15 - 1,54). El gráfico de embudo sugirió la presencia de sesgo de publicación ($P = 0,004$).

Figura 9. Metaanálisis del efecto estimado de cada estudio y el odds ratio combinado que compara el nivel más alto con el nivel más bajo de ferritina en relación a bajo HDL colesterol.



Odds ratio combinado de 3 estudios transversales y 2 estudios prospectivos que comparan el más alto con el más bajo cuartil de ferritina con la presencia de bajo HDL colesterol en hombres, mujeres y en todos los participantes.

El tamaño de cada cuadrado es proporcional a la varianza inversa del odds ratio. Las líneas horizontales representan el intervalo de confianza (95% CI). La línea de puntos representa el efecto combinado estimado del metaanálisis.

Women*: Mujeres sin discriminar entre premenopáusicas y posmenopáusicas

Women**: Mujeres premenopáusicas

Women***: Mujeres postmenopáusicas

Tabla 8. Análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de cada estudio en el valor del odds ratio total combinado

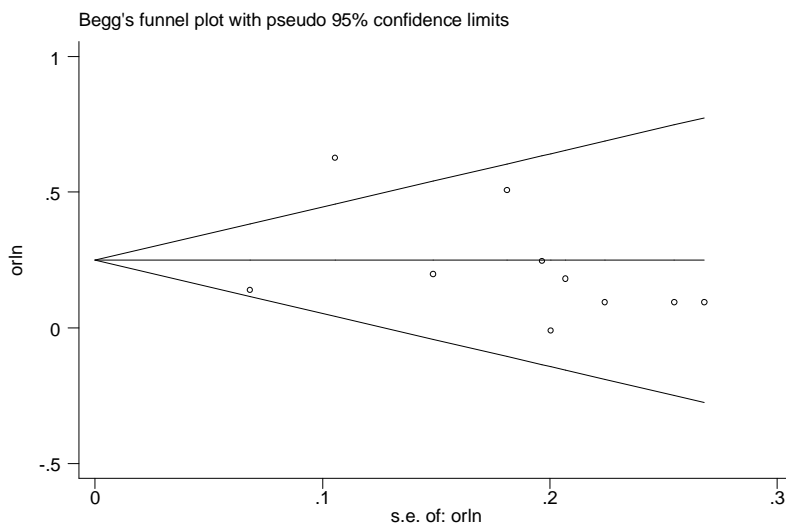
Autor y año del estudio que se omite cada vez	OR (95% CI)
Jehn, 2004	1,30 (1,09 - 1,55)
Jehn, 2004**	1,29 (1,09 - 1,51)
Jehn, 2004***	1,28 (1,08 - 1,51)
Choi, 2005***	1,28 (1,09 - 1,51)
Vari, 2007	1,18 (1,07 - 1,30)
Vari, 2007**	1,28 (1,07 - 1,52)
Vari, 2007***	1,31 (1,11 - 1,53)
Yoo, 2012	1,27 (1,07 - 1,50)
Yoo, 2012*	1,29 (1,09 - 1,52)
Park, 2012	1,24 (1,05 - 1,45)
COMBINADO	1,27 (1,09 - 1,48)

Mujeres*: no diferencia entre premenopáusicas y posmenopáusicas

Mujeres**: premenopáusicas

Mujeres***: posmenopáusicas

Figura 10. Gráfico de embudo de los estudios que analizan la relación entre niveles de ferritina y HDL colesterol



2.3.3 Asociación de ferritina con LDL colesterol

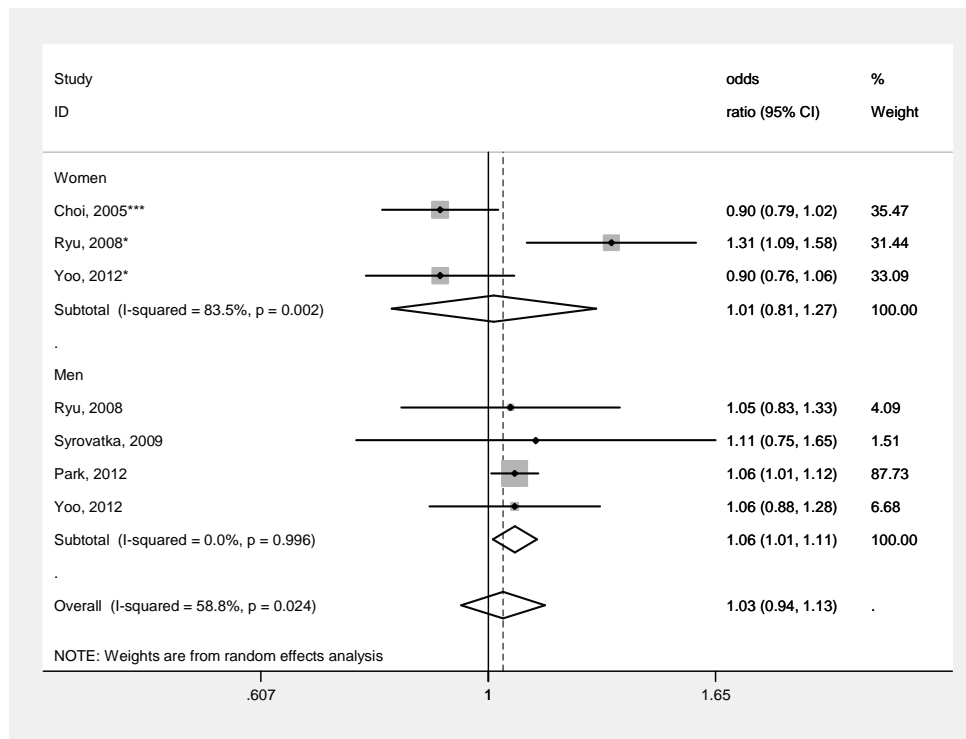
Se realizó metaanálisis de 5 estudios que mostraron datos de la relación entre altos niveles de ferritina y LDL colesterol que incluyó 17.176 personas de ambos géneros.

El odds ratio combinado de los estudios que comparan los valores del último cuartil o quintil con los valores del primer cuartil o quintil de ferritina respecto a LDL colesterol fue 1,03 (95% IC: 0,94 - 1,13). La heterogeneidad fue $I^2 = 58,8\%$ $P = 0,024$ lo cual nos indica moderada heterogeneidad (Figura 11). El odds ratio combinado para hombres fue de 1,01 (95% IC: 0,81 - 1,27), la heterogeneidad fue $I^2 = 83,5\%$; $P = 0,002$ y para mujeres fue de 1,06 (95% IC: 1,01 - 1,11), la heterogeneidad fue $I^2 = 0,0\%$ $P = 0,996$.

La metaregresión sugirió que la heterogeneidad no se debe a la población ($P = 0,722$) ni al diseño de los estudios ($P = 0,975$). En el análisis de sensibilidad, la exclusión de los estudios individuales no modificó el valor de manera sustancial el valor del odds ratio combinado, así los odds ratio oscilaron entre 0,99 (95% IC: 0,92 - 1,08) a 1,06 (95% IC: 0,97 - 1,16) (Tabla 9).

El gráfico de embudo no sugirió la presencia de sesgo de publicación ($P = 0,909$) (Figura 12).

Figura 11. Metaanálisis del efecto estimado de cada estudio y el odds ratio combinado que compara el nivel más alto con el nivel más bajo de ferritina en relación a LDL colesterol.



Odds ratio combinado de 5 estudios que comparan el más alto con el más bajo cuartil de ferritina con LDL colesterol en hombres, mujeres y en todos los participantes. El tamaño de cada cuadrado es proporcional a la varianza inversa del odds ratio. Las líneas horizontales representan el intervalo de confianza (95% CI). La línea de puntos representa el efecto combinado estimado del metaanálisis.
 Women*: Mujeres sin discriminar entre premenopáusicas y posmenopáusicas
 Women**: Mujeres premenopáusicas
 Women***: Mujeres postmenopáusicas

Tabla 9. Análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de cada estudio en el valor del odds ratio total combinado

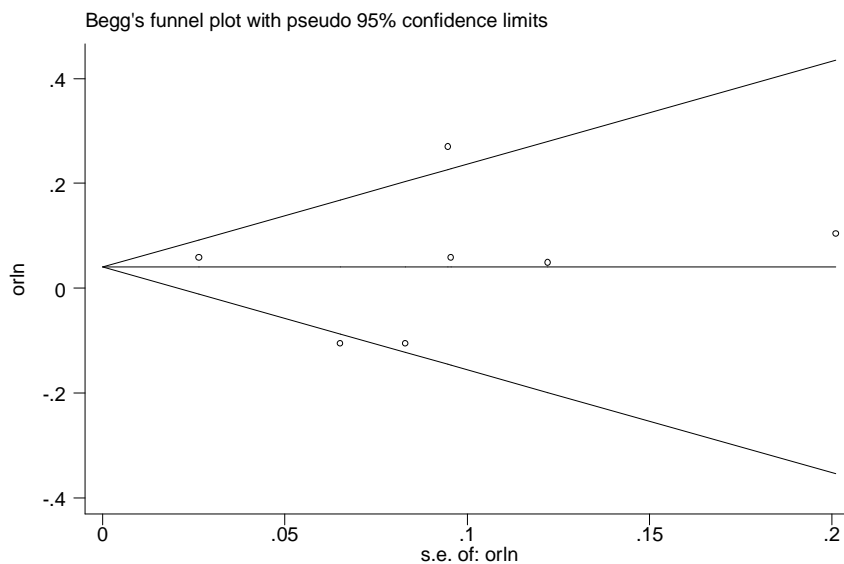
Autor y año del estudio que se omite cada vez	OR (95% CI)
Choi, 2005***	1,06 (0,97 - 1,16)
Ryu, 2008	1,03 (0,90 - 1,17)
Ryu, 2008*	1,03 (0,93 - 1,14)
Syrovatka, 2009	0,99 (0,92 - 1,08)
Park, 2012	1,03 (0,93 - 1,13)
Yoo, 2012	1,03 (0,92 - 1,14)
Yoo, 2012*	1,05 (0,96 - 1,16)
COMBINADO	1,03 (0,94 - 1,13)

Mujeres*: no diferencia entre premenopáusicas y posmenopáusicas

Mujeres**: premenopáusicas

Mujeres***: posmenopáusicas

Figura 12. Gráfico de embudo de los estudios que analizan la relación entre niveles de ferritina y LDL colesterol



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

DISCUSIÓN

El presente trabajo de metaanálisis contribuye a la confirmación de la relación entre concentraciones elevadas de ferritina con la presencia de SM y con el criterio, hipertrigliceridemia, incluido en el diagnóstico de SM mientras que la asociación entre ferritina con concentraciones bajas de HDL colesterol es más discutible.

El resultado de nuestro primer metaanálisis ha mostrado que al comparar los valores de ferritina de los participantes del primer cuartil con los valores de ferritina del último cuartil hay asociación positiva con la presencia del SM, valorada mediante un odds ratio= 1,57 (95% IC: 1,45 - 1,70), tanto en hombres como en mujeres. Este metaanálisis incluyó 2 estudios prospectivos y 10 estudios transversales con un total de 41.059 individuos de ambos géneros.

En el segundo metaanálisis se ha observado una asociación positiva entre las concentraciones de ferritina (al comparar los valores de ferritina del primer cuartil con los valores de ferritina del cuarto cuartil de los participantes) y los dos criterios clínicos lipídicos de SM: la hipertrigliceridemia y las concentraciones bajas de HDL colesterol. Esta asociación se valoró con un odds ratio de 1,65 (95% IC: 1,39 - 1,96). En este metaanálisis se incluyeron 6 estudios que tenían definido hipertrigliceridemia de acuerdo al criterio del ATP III (≥ 150 mg/dL) [Choi y cols., 2005; Jehn y cols., 2004; Fernández-Real y cols., 2005; Vari y cols., 2007; Yoo y cols., 2012; Park y cols., 2012]; y adicionalmente, hicimos un metaanálisis con 10 estudios [Oshaug y cols., 1995, Jehn y cols., 2004; Choi y cols., 2005; Fernández-Real y cols., 2005; Vari y cols., 2007; Sun y cols., 2008; Syrovatka y cols., 2009; Montonen y cols., 2012; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012] que tenían datos de ferritina y triglicéridos (con y sin clasificación para hipertrigliceridemia de acuerdo al criterio del ATP III en el que también obtuvimos asociación positiva valorada con un odds ratio=1,65 (95% IC: 1,46 - 1,85) con heterogeneidad similar (59,2% vs. 61,4%).

La asociación entre los valores más altos de ferritina de los participantes y niveles bajos de HDL colesterol presenta un odds ratio de 1,28 (95% IC: 1,10 - 1,49) [Jehn y cols., 2004; Choi y cols., 2005; Vari y cols., 2007; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012] y para los estudios que incluyen datos de ferritina y datos de HDL colesterol

(con y sin clasificación para bajo HDL colesterol según el criterio del ATP III) el odds ratio es de 1,30 (95% IC: 1,13 – 1,51) [Oshaugh y cols., 2005; Williams y cols., 2002; Choi y cols., 2005; Jehn y cols., 2004, Vari y cols., 2007; Ryu y cols., 2008; Syrovatka y cols., 2009; Montonen y cols., 2012; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012].

En cuanto a las concentraciones de LDL colesterol, en el presente trabajo, se ha realizado un metaanálisis de los 5 estudios [Choi y cols., 2005; Ryu y cols., 2008; Syrovatka y cols., 2009; Park y cols., 2012; Yoo y cols., 2012] que tenían datos de ferritina y LDL colesterol no se observó asociación, con un odds ratio de 1,03 (95% IC: 0,94 – 1,13). Según nuestro conocimiento, no se han realizado estudios que analicen la relación de alto LDL colesterol y ferritina.

Con respecto a los valores de las concentraciones de ferritina (en relación con alteraciones metabólicas en humanos) se debe diferenciar si éstos corresponden o no a las concentraciones que cumplen con el criterio de sobrecarga de hierro, de acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud, que son niveles de ferritina sérica de >200 µg/L en hombres y de >150 µg/L en mujeres [World Health Organization, 2007].

Se ha definido que valores ≥ 147 µg/L de ferritina en el cuartil o quintil más alto [Kang y cols., 2011; Kim y cols., 2011; Park y cols., 2012], muestran asociación con la presencia del SM en hombres. Valores medios de 89 µg/L de ferritina en el cuartil más alto en mujeres premenopáusicas y de 212 µg/L en postmenopáusicas también muestran asociación con el SM [Jehn y cols., 2004]. Otra observación interesante es que las mujeres premenopáusicas muestran menor hiperferritinemia con respecto a las mujeres postmenopáusicas, esto se debería a las pérdidas de hierro durante la menstruación [Choi y cols., 2005].

Los valores medios de ferritina de 200 µg/L en hombres [Fernández-Real y cols., 2005] o valores en el último cuartil de ferritina a partir de 230 µg/L en hombres y a partir de 168 µg/L en mujeres postmenopáusicas han mostrado asociación con hipertrigliceridemia [Jehn y cols., 2004], los cuales estarían en relación con aquellos considerados para definir sobrecarga de hierro por la Organización Mundial de la Salud [World Health Organization, 2007].

No obstante, un estudio llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas con edad media de 72 años encontró que valores medios de 71 µg/L de ferritina se asociaban con hipertrigliceridemia y con bajo HDL colesterol [Choi y cols., 2005], esto podría indicar que otros factores relacionados con el envejecimiento o con el género podrían contribuir a la dislipidemia por mecanismos que todavía no están definidos.

Algunos de los estudios incluidos muestran asociación entre ferritina con el SM [Jehn y cols., 2004; Kim y cols., 2011; Park y cols., 2012] y con sus componentes lípidos con niveles de ferritina por debajo de los que definen sobrecarga de hierro [Choi y cols., 2005; Park y cols., 2012], lo cual sugiere que con niveles más bajos de los que indican sobrecarga férrica, la ferritina podría ejercer un papel en el metabolismo alterando algunas vías metabólicas como las de la glucosa y de los lípidos lo cual lleva a la aparición del SM.

En nuestro primer metaanálisis en el cual se estudió la relación entre altos niveles de ferritina con la presencia del SM, siete de los doce estudios ajustaron por proteína C reactiva, como marcador de inflamación y se encontró un odds ratio = 1,72; (95% IC: 1,52 - 1,94). Así, la asociación positiva es entre altos niveles de ferritina (debido a altos depósitos de hierro) con el SM, y se ha eliminando la inflamación como factor de confusión. Al ser la ferritina una proteína de fase aguda, su elevación podría deberse a proceso inflamatorios agudos o crónicos [Hentze y cols., 2010; Jiang y cols., 2004].

Cabe mencionar que en el primero de nuestros metaanálisis 10 de los 12 estudios realizaron el diagnóstico de SM con el criterio del ATP III y dos con los criterios de la Federación Internacional de la Diabetes [International Diabetes Federation, 2006; National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III, 2001] con lo cual los resultados de los estudios en cuanto a diagnóstico de SM son más homogéneos.

En el segundo metaanálisis en el cual analizamos la relación entre altos niveles de ferritina con la dislipidemia, sólo dos [Jehn y cols., 2004; Park y cols., 2012] de los estudios incluidos contemplaban en sus análisis a la proteína C reactiva como variable de ajuste. Al tener menos información, esto contribuye a dificultar si la determinación de los altos valores de ferritina es factor causal de dislipidemia, pues

valores elevados en estos estudios podrían deberse a procesos inflamatorios agudos o crónicos y no precisamente a sobrecarga de hierro [World Health Organization, 2007].

Fortalezas y limitaciones de los metaanálisis realizados

Entre las fortalezas del primer metaanálisis se encuentra el gran número de participantes de los estudios que incluyó un total de 41.059 individuos de ambos géneros de varios países, además se encontró baja heterogeneidad en el análisis (26,9%) y aunque se combinaron estudios de distintos diseños, esto no mostró ser una fuente de heterogeneidad.

Una de las fortalezas del metaanálisis de la relación entre ferritina y componentes lipídicos del SM es que se incluyó un número importante de participantes (26.227 individuos), para el metaanálisis de altos niveles de ferritina con triglicéridos, HDL colesterol y LDL colesterol. Por otra parte, se incluyeron hombres y mujeres de América del Norte, Asia, Europa y Oceanía. La heterogeneidad encontrada tanto para la relación de ferritina con hipertrigliceridemia como la relación con bajo HDL colesterol son moderadas (59,2% y 55,8%, respectivamente).

En los últimos años, se han publicado varios estudios que han analizado la asociación entre ferritina y alteraciones del metabolismo de la glucosa que es uno de los componentes del SM y además tres metaanálisis que han estudiado la asociación entre ferritina y DM2, sin embargo hasta el momento no existen metaanálisis que hayan analizado la asociación entre ferritina y el SM y/o con sus componentes lipídicos y por lo tanto éstos son los primeros metaanálisis enfocados en la determinación de una posible relación entre estos parámetros.

Por otra parte, con respecto a la relación de ferritina y dislipidemia cabe mencionar el escaso número de estudios. Hasta el momento no ha sido posible encontrar ningún estudio que se haya planteado como objetivo la determinación de esta relación. Los datos que hemos analizado han sido secundarios o complementarios de los resultados de estudios que han evaluado la relación entre ferritina con la DM2 o con el SM.

Con respecto a los dos metaanálisis, una limitación es que hemos encontrado e incluido mayoritariamente estudios transversales y sólo dos estudios prospectivos [Vari y cols., 2007; Park y cols., 2012], por lo cual es difícil concluir si hay o no una relación causal [Yoo y cols., 2012] entre altos valores de ferritina con el SM y con sus componentes lipídicos y por lo tanto falta evidencia que permita determinar si la ferritina es o no un factor de riesgo. Sin embargo nuestros hallazgos resultan interesantes y novedosos por los datos que aportan y que podrían contribuir a la prevención de alteraciones metabólicas de alta prevalencia actualmente a nivel mundial.

Por otra parte, varios estudios han encontrado asociación entre altos valores de ferritina con otros componentes del SM, con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, así como también con la presión arterial [Fernández-Real y cols., 2004; Lee y cols., 2011; Kim y cols., 2011; Park y cols., 2012].

Ferritina y alteración del metabolismo de la glucosa

En pacientes con hemocromatosis sometidos a flebotomías, se ha visto que mejora la tolerancia a la glucosa, esto ha sido vinculado con un incremento en la secreción de la insulina [Hatunic y cols., 2010].

Cooksey y colaboradores han mostrado que el exceso de hierro disminuye la secreción de la insulina como resultado de una disminución de las células beta del páncreas, y sugieren que se requiere un largo período de tiempo o una alta sobrecarga de hierro para que haya una pérdida crítica de la masa de las células beta, lo cual conduciría a la aparición de la DM2 [Cooksey y cols., 2004].

Otro mecanismo potencial que podría explicar la RI y la progresión hacia la DM2 en individuos con hemocromatosis es el daño hepático inducido por el hierro. Este supuesto se apoya en la relación entre DM2 y cirrosis de cualquier etiología. Así por ejemplo se ha visto una prevalencia de 24% de DM2 en individuos con cirrosis y con hepatitis C, mientras que individuos con hepatitis C pero sin cirrosis no se asocia a DM2. Además se ha visto que los niveles de insulina en ayuno es sujetos cirróticos con DM2 están significativamente elevados, lo cual apoya la influencia de la RI en el fenotipo diabético [Cooksey y cols., 2004].

En estudios con adipocitos aislados, el tratamiento con hierro induce un fenotipo de RI caracterizado por el incremento en la lipólisis y daño en la captación de la glucosa en respuesta a la acción de la insulina [Datz y cols., 2013].

Varios autores han postulado que altos niveles de hierro están asociados con procesos patológicos incluyendo el estrés oxidativo y la RI [Yuan y Li, 2008; Menke y cols., 2009; Roberts y Sindhu, 2009; Meroño y cols., 2011a].

A pesar de que hay mucha evidencia que relaciona altos niveles de ferritina con el metabolismo de la glucosa, los mecanismos no están definidos claramente [Dongiovanni y cols., 2011; Green y cols., 2006].

Relación entre ferritina y dislipidemia

Los altos valores de ferritina incrementan 51% el riesgo de tener hipertrigliceridemia en hombres y hasta dos veces mayor riesgo en mujeres postmenopáusicas [Choi y cols., 2008; Park y cols., 2012]. En un estudio prospectivo el riesgo de tener bajo HDL colesterol incrementa en un 87% con niveles altos de ferritina en hombres [Park y cols., 2012].

Un estudio en 12.090 individuos en Corea observó correlación positiva entre niveles de ferritina con triglicéridos en hombres y mujeres [Kim y cols., 2011]. En 2.120 mujeres premenopáusicas se observó que la asociación entre ferritina con hipertrigliceridemia y bajo HDL colesterol incrementa a medida que aumentan los valores de ferritina determinados por cuartiles [Lee y cols., 2011].

Un hallazgo interesante es que en pacientes con hipertrigliceridemia familiar se ha observado una prevalencia de 16,1% de hiperferritinemia y que la ferritina se correlaciona positivamente con los triglicéridos ($r = 0,328$; $P = 0,010$) [Mateo-Gallego y cols., 2010]. La ferritina explica aproximadamente un 10% de variaciones en la concentración de triglicéridos además de otros factores conocidos, como la circunferencia de cintura, glucosa sanguínea, sexo, edad y consumo de alcohol [Mateo-Gallego y cols., 2010].

Un estudio en ratas que ha observado relación inversa entre la presencia de hierro y la actividad de la lipoproteína lipasa, que es una enzima clave en la hidrólisis de triglicéridos y que promovería la hipertrigliceridemia [Kim y cols., 2013].

También varios estudios han observado que la disminución de depósitos de hierro ya sea con dietas bajas en hierro [Cooksey y cols., 2010], flebotomías [Valenti y cols., 2011b], terapia con quelantes de hierro [Kim y cols., 2013], tanto en humanos como en animales, disminuyen los valores de triglicéridos [Cooksey y cols., 2010] y se incrementan los valores de HDL colesterol de manera significativa [Valenti y cols., 2011b].

Los mecanismos que explican la acción de la ferritina sobre el metabolismo lipídico tampoco han podido ser definidos claramente hasta el momento, pero se postula que el hígado, que es un órgano clave tanto para el metabolismo del hierro como de los lípidos, podría tener un papel importante y ser el vínculo entre el metabolismo del hierro y la dislipidemia [Wlazlo y cols., 2012].

Nuestros resultados coinciden con los de algunos estudios observacionales los cuales han encontrado que a medida que incrementa la concentración de ferritina en los cuartiles o quintiles, el riesgo de tener SM también aumenta [Vari y cols., 2004; Bozzini y cols., 2005; Park y cols., 2012], y también con la evidencia que relaciona altas concentraciones de ferritina sérica con alteraciones de los componentes lipídicos del SM.

En nuestros metaanálisis resulta interesante que la asociación de ferritina con hipertrigliceridemia se observa en ambos géneros, mientras que la asociación con bajo HDL colesterol se observa en mujeres y no en hombres, lo cual podría indicar que algún factor asociado al género podría estar influenciando, tal como se ha observado en la asociación de valores altos de ferritina con la DM2 [Zhao y cols., 2012].

Sin embargo, los mecanismos que relacionan altos valores de ferritina con alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, y que pueden llevar a la aparición de SM, no están definidos claramente, tal como se ha mencionado anteriormente. Por otra parte, se precisa determinar las concentraciones séricas de

ferritina que permitan identificarla como un factor independiente del SM y de la dislipidemia.

CONCLUSIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

CONCLUSIONES

Las concentraciones elevadas de ferritina sérica se asocian con la presencia de SM. Los niveles de ferritina que facilitarían la aparición de SM, estarían alrededor de 200 µg/L en hombres (que cumple el criterio de sobrecarga de hierro) y de 100 µg/L en mujeres.

Las concentraciones elevadas de ferritina sérica se asocian con hipertrigliceridemia, mientras que la relación entre concentraciones elevadas de ferritina sérica con baja concentraciones de HDL colesterol necesita más estudios. La hipertrigliceridemia se asocia con sobrecarga de hierro (concentraciones de ferritina sérica o plasmática de 200 µg/L en hombres y de 160 µg/L en mujeres).

Las concentraciones elevadas de ferritina relacionadas con SM y dislipidemia no siempre cumplen con los criterios de sobrecarga de hierro, y presentan niveles cercanos a 200 µg/L en hombres y algo superiores o inferiores a 150 µg/L en mujeres. Sin embargo, todavía no es posible identificar un valor de ferritina que se relacione con el aumento del riesgo de aparición de estas alteraciones metabólicas.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

CONCLUSIONS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

CONCLUSIONS

High levels of ferritin are associated with the metabolic syndrome (MS). Concentrations of 200 µg/L in men and of 100 µg/L in women could be involved in the development of MS.

High levels of serum ferritin are associated with hypertriglyceridemia, meanwhile that the relationship between high levels of ferritin with low levels of HDL cholesterol needs further studies. However hypertriglyceridemia is associated with iron overload (concentrations of ferritin of 200 µg/L in men and 160 µg/L in women).

Concentrations of ferritin associated with MS and dyslipidemia are around 200 µg/L in men and higher or lower of 150 µg/L in women. In this way, these values not are the same to define iron overload. However is not possible suggest a level of ferritin to define as a risk to metabolic abnormalities.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La asociación positiva entre altos niveles de ferritina sérica sólo ha sido observada en dos estudios prospectivos. Por lo tanto creemos que sería necesario que se realicen más estudios prospectivos enfocados en estudiar la relación entre ferritina y el desarrollo del SM en diferentes poblaciones y que incluyan variables de ajuste del estado inflamatorio para determinar si la elevación de la ferritina es independiente del factor inflamatorio.

También son necesarios estudios que analicen y determinen los valores de ferritina a partir de los cuales se inicia la aparición del SM.

Además son necesarios estudios experimentales que permitan esclarecer los mecanismos mediante los cuales el hierro está vinculado con las alteraciones de los componentes del SM.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

BIBLIOGRAFÍA

Abraham D, Rogers J, Gault P, Kushner JP, McClain DA. Increased insulin secretory capacity but decreased insulin sensitivity after correction of iron overload by phlebotomy in hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. 2006; 49:2546-51.

Adamson JW. Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas, capítulo 103. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison principios de medicina interna* 18va Edición. México: McGraw Hill, 2012; Vol (1):844-51

Agte V, Jahagirdar M, Chiplonkar S. Apparent absorption of eight micronutrients and phytic acid from vegetarian meals in ileostomized human volunteers. *Nutrition* 2005; 21:678-85.

Ahluwalia N, Genoux A, Ferrieres J, Perret B, Carayol M, Drouet L, Ruidavets JB. Iron status is associated with carotid atherosclerotic plaques in middle-aged adults. *J Nutr*. 2010; 140:812-6.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120:1640-5.

Andrews NC. Understanding Heme Transport. *N Engl J Med* 2005; 353: 2508-9.

Armah CN, Sharp P, Mellon FA, Pariagh S, Lund EK, Dainty JR, Teucher B, Fairweather-Tait SJ. L-alpha-glycerophosphocholine contributes to meat's enhancement of nonheme iron absorption. *J Nutr* 2008; 138: 873-7.

Aranda Pons N. Efecto de las alteraciones en el gen HFE y la dieta sobre el exceso de hierro en la población. [Tesis doctoral]. Reus, Universitat Rovira i Virgili, España, 2007.

Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:589-99.

Arroyo E, Vaquero MP. Detección de mutaciones y su implicación en estados patológicos del metabolismo del hierro. En: Vaquero P. *Genética, nutrición y enfermedad*. Madrid: EDIMSA, 2008; pp. 189-98.

Asociación Española de Hemocromatosis. Acceso 6 de junio 2013. Disponible en: http://www.hemocromatosis.es/como_se_diagnostica.php

Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012;10:119.

Bloem MW. Interdependence of vitamin A and iron: an important association for programmes of anaemia control. *Proc Nutr Soc* 1995; 54: 501-8.

Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, Wang C, Wright C, Rundek T, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care*. 2008;31:1132-7.

Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: S257-64

Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, De Matteis G, Tenuti I, Lotto V, Friso S, Pizzolo F, Corrocher R. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005; 28:2061-3.

Britton RS, Ramm GA, Olynyk J, Singh R, O'Neill R, Bacon BR. Pathophysiology of iron toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356: 239-53.

Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992; 31: 333-67.

Castiella A, Alústiza JM, Zapata E, Otazua P, Fernandez J, Zubiaurre L. Is the role of liver biopsy changing in hemochromatosis? A non invasive approach is ready. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012; 21:326-7.

Choi JS, Koh IU, Lee HJ, Kim WH, Song J. Effects of excess dietary iron fat on glucose lipid metabolism. *J Nutr Biochem*. 2013: S0955-2863(13)00042-9.

Choi KM, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Metabolism*. 2005;54:1510-4.

Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013; 9:191-200.

Conrad M, Umbreit J. Iron Absorption and Transport- An Update. *Am J Hematol* 2000; 64: 287-298.

Conrad ME, Umbreti JN. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 336-55.

Cooksey RC, Jones D, Gabrielsen S, Huang J, Simcox JA, Luo B, Soesanto Y, Rienhoff H, Abel ED, McClain DA. Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep^{-/-}) mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298:E1236-43.

Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazil MW, Jones DL, Kushner JP, McClain DA. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology*. 2004; 145:5305-12

Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*. 2005; 23:251-9.

Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation*. 1999;99:852-4.

Darshan D, Anderson GJ. Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4737-45.

Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43:215-24.

De Domenico I, Nemeth E, Nelson JM, Phillips JD, Ajioka RS, Kay MS, Kushner JP, Ganz T, Ward DM, Kaplan J. The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved. *Cell Metab* 2008; 8: 146-56.

Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood* 2005; 106: 3979-84.

DeMaeyer EM. Preventing and Controlling Iron Deficiency Anaemia through Primary Health Care. A Guide for Health Administrators and Programme Managers. Geneva: World Health Organization, 1989.

Diaz M, Rosado JL, Allen LH, Abrams S, Garcia OP. The efficacy of a local ascorbic acid-rich food in improving iron absorption from Mexican diets: a field study using stable isotopes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 436-40.

Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011; 55:920-32.

Dongiovanni P, Valenti L, Ludovica Fracanzani A, Gatti S, Cairo G, Fargion S. Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am J Pathol*. 2008; 172:738-47.

Ecke, RH. Síndrome metabólico. Capítulo 242. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna 18va Edición. México: McGraw Hill, 2012; Vol (2): 1992-7.

Egger M, Davey Smith G, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. London, United Kingdom: BMJ Books, 2001.

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.

Fernández-Real JM, Esteve E, Ricart W. Hierro, resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2004;16:114-21.

Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem*. 2005;51:1201-5.

Fly AD, Czarnecki-Maulden GL. Iron bioavailability from hemoglobin and heme in chick, rat, cat, and dog: a comparative study. *Nutr Res* 2000; 20: 237-48.

Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care*. 1999; 22:1978-83.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287:356-9.

Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, Bingham S, Khaw KT, Wareham NJ. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia*. 2007; 50:949-56.

Forrellat M, Gautier du Défaix H, Fernández N. Metabolismo del Hierro. *Rev Cubana Hematol inmunol Hemoter* 2000; 16: 149-60.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114:1752-61.

Gaitán D, Olivares M, Arredondo M, Pizarro A F. Biodisponibilidad de hierro en humanos. *Rev chil nutr*. 2006. Acceso 13 de Mayo 2013; 33: 142-8.

Ganz T, Nemeth E. Hpcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1823:1434-43.

Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 394-400.

García-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Barón MA, Arguello F, Llovera D, Ramírez J, Leets I, Tropper E. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998; 128: 646-50.

García-Casal MN. Carotenoids increase iron absorption from cereal-based food in the human. *Nutr Res* 2006; 26: 340-4.

Gaziano TA, Gaziano JM. Epidemiología de las enfermedades Cardiovasculares. Capítulo 225. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna 18va Edición. México: McGraw Hill, 2012; Vol (2): 1811-6.

Gillooly M, Bothwell TH. Factors affecting the absorption of iron from cereals. *Br J Nutr* 1984; 51: 37-9.

González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60:802-9.

Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism*. 2006; 55:1042-5.

Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-52.

Guix P, Parera M, Castro JA, Picornell A, Ramón MM, Obrador A. Aspectos moleculares de la absorción duodenal de hierro. Papel del gen HFE. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 86-93.

Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1001-12.

Hallberg L, Rossander L, Skauberg AB. Phytates and the morbidity effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 988-96.

Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1047-58.

Hämäläinen P, Saltevo J, Kautianinen H, Mäntyselkä P, Vanhala M (2012). Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 11:116.

Hatunic M, Finucane FM, Norris S, Pacini G, Nolan JJ. Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism*. 2010; 59:1811-5.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142:24-38.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327:557-60.

Houshyar KS, Lüdtke R, Dobos GJ, Kalus U, Broecker-Preuss M, Rampp T, Brinkhaus B, Michalsen A. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. *BMC Med*. 2012; 10:54.

Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychol Methods*. 2006;11:193-206.

Huh EC, Hotchkiss A, Brouillette J, Glahn RP. Carbohydrate fractions from cooked fish promote iron uptake by Caco-2 cells. *J Nutr* 2004; 134: 1681-89.

Hurrell RF, Reddy MB, Juillerat M, Cook JD. Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. *J Nutr* 2006; 136: 2808-12.

Hurrell RF. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J Nutr* 2003; 133: 2973S-7S.

International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006. Acceso 9 de octubre 2012. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf

Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004; 27:2422-8.

Jehn ML, Guallar E, Clark JM, Couper D, Duncan BB, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Harris ZL, Pankow JS. A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2007 165:1047-54.

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; 291:711-7.

Kang HT, Kang HT, Linton JA, Shim JY (2011). Serum ferritin level is associated with the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: the 2007-2008 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chim Acta* 413:636-41.

Kildahl-Andersen O, Dahl IM, Thorstensen K, Sagen E. Iron deficiency anemia in a patient with excessive urinary iron loss. *Eur J Haematol* 2000; 64: 204-5.

Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU (2011). Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism* 60:414-20

Kim J, Jia X, Buckett PD, Liu S, Lee CH, Wessling-Resnick M. Iron loading impairs lipoprotein lipase activity and promotes hypertriglyceridemia. *FASEB J*. 2013; 27:1657-63.

Knuiman MW, Divitini ML, Olynyk JK, Cullen DJ, Bartholomew HC. Serum ferritin and cardiovascular disease: a 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol*. 2003; 158:144-9.

Ku BJ, Kim SY, Lee TY, Park KS. Serum ferritin is inversely correlated with serum adiponectin level: population-based cross-sectional study. *Dis Markers*. 2009; 27:303-10.

Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29:308-18.

Le TD, Bae S, Ed Hsu C, Singh KP, Blair SN, Shang N. Effects of Cardiorespiratory Fitness on Serum Ferritin Concentration and Incidence of Type 2 Diabetes: Evidence from the Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS). *Rev Diabet Stud*. 2008; 5:245-52.

Lee BK, Kim Y, Kim YI. Association of serum ferritin with metabolic syndrome and diabetes mellitus in the South Korean general population according to the Korean

National Health and Nutrition Examination Survey 2008. *Metabolism*. 2011; 60:1416-24.

Leiva E, Mujica V, Sepúlveda P, Guzmán L, Núñez S, Orrego R, Palomo I, Andrews M, Arredondo MA. High Levels of Iron Status and Oxidative Stress in Patients with Metabolic Syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 151:1-8.

Leonarduzzi G, Scavazza A, Biasi F, Chiarpotto E, Camandola S, Vogel S et al. The lipid peroxidation end product 4-hydroxyl-2, 3-nonenal up regulates transforming growth factor beta expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997; 11: 851-7.

Libby P. Trastornos Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis Capítulo 235. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison principios de medicina interna 18va Edición*. México: McGraw Hill, 2012; Vol (2): 1983 -1992.

López-Jiménez J, Hernández-Cobeño, Lorenzo P. Fármacos antianémicos. Factores de crecimiento hemopoyético. En: Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, eds. *Farmacología básica y clínica*. Madrid : Panamericana, 2008: 745-747.

Lynch S. Case studies: iron. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94: 673S-8S.

Mckie AT. The role of Dcytb in iron metabolism: an update. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36: 1239-41.

Mateo-Gallego R, Calmarza P, Jarauta E, Burillo E, Cenaarro A, Civeira F. Serum ferritin is a major determinant of lipid phenotype in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 2010; 59:154-8.

Mendis S Puska P, Norrving B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. Acceso 22 de mayo 2013. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/

Menke A, Fernández-Real JM, Munter P, Guallar E. The association of biomarkers of iron status with Peripheral arterial disease in US adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009; 3:34

Meroño T, Rosso LG, Sorroche P, Boero L, Arbelbide J, Brites F. High risk of cardiovascular disease in iron overload patients. *Eur J Clin Invest*. 2011a;41:479-86.

Meroño T, Sorroche P, Brites F. Aumento de los depósitos de hierro y su relación con la enfermedad cardiovascular. *Medicina (B. Aires)*. 2011b; 71: 566-72.

Minamiyama Y, Takemura S, Kodai S, Shinkawa H, Tsukioka T, Ichikawa H, Naito Y, Yoshikawa T, Okada S. Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298:E1140-9.

Moher D, Liberati A. Reporting systematic reviews and meta-analyses: asking authors, peer reviewers, editors and funders to do better. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:505-6.

Molinero, LM. Metaanálisis, una guía rápida para lectores y usuarios. *Hipertensión*. 2008; 25:108-20.

Montonen J, Boeing H, Steffen A, Lehmann R, Fritsche A, Joost HG, Schulze MB, Pischon T. Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetologia*. 2012; 55:2613-21.

Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306: 2090-3.

Olivares M, Arredondo M, Pizarro F. Hierro. En: Gil A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición*. 2nd ed. Madrid: Ed Médica Panamericana, 2010; pp. 670-686.

Oshaug A, Bugge KH, Bjønnes CH, Borch-Iohnsen B, Neslein IL. Associations between serum ferritin and cardiovascular risk factors in healthy young men. A cross sectional study. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49:430-8.

Park SK, Ryoo JH, Kim MG, Shin JY. Association of serum ferritin and the development of Metabolic Syndrome in Middle-Aged Korean men: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2012; 35:2521-6.

Patterson JK, Rutzke MA, Fubini SL, Glahn RP, Welch RM, Lei X, Miller DD. Dietary inulin supplementation does not promote colonic iron absorption in a porcine model. *J Agric Food Chem*. 2009; 57: 5250-6.

Pedro-Botet Montoya J, Masana Marín L, Carmena Rodríguez R. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. Capítulo 221. En: Farreras Valentí P, Rozman C. *Medicina Interna*. 17ma Edición. Barcelona, España: Elsevier España, S.L., 2012; Vol (2): 1730-1751.

Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. homeostasis del hierro, mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2005; 39: 301-14.

Petersen KM, Parkinson AJ, Nobmann ED, Bulkow L, Yip R, Mokdad A. Iron deficiency anemia among Alaska Natives may be due to fecal loss rather than inadequate intake. *J Nutr*. 1996; 126: 2774-83.

Pham NM, Nanri A, Yi S, Kurotani K, Akter S, Foo LH, Nishi N, Sato M, Hayabuchi H, Mizoue T. Serum ferritin is associated with markers of insulin resistance in Japanese men but not in women. *Metabolism*. 2013; 62:561-7

Piperno A, Mariani R, Trombini P, Girelli D. Hepcidin modulation in human diseases: from research to clinic. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 538-51.

- Porter J. Liver iron measurements by MRI. *Blod*. 2005; 105:437-8.
- Powel LW. Hemocromatosis. Capítulo 357. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison principios de medicina interna 18va Edición*. México: McGraw Hill, 2012; Vol (2):3162-3167.
- Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. Capítulo 356. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison principios de medicina interna 18va Edición*. México: McGraw Hill, 2012; Vol (2): 3145-3161.
- Rajpathak SN, Wylie-Rosett J, Gunter MJ, Negassa A, Kabat GC, Rohan TE, Crandall J; Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11:472-9.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
- Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009; 84:705-12.
- Ryu SY, Kim KS, Park J, Kang MG, Han MA. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in some Korean rural residents. *J Prev Med Public Health*. 2008;41:115-20
- Santos PC, Krieger JE, Pereira AC. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Int J Mol Sci*. 2012;13:1497-511.
- Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*. 1992;86:803-11.
- Salonen JT, Tuomainen TP, Nyssönen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ*. 1998 317:727.
- Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001; 85: S181-5.
- Sharifi F, Nasab NM, Zadeh HJ. Elevated serum ferritin concentrations in prediabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res*. 2008; 5:15-8.
- Sharp P, Srai SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4716-24.
- Sharp PA. Intestinal iron absorption: regulation by dietary & systemic factors. *Int J Vitam Nutr Res*. 2010; 80: 231-42.
- Shi Z, Hu X, Yuan B, Hu G, Pan X, Holmboe-Ottesen G. Coexistence of anaemia and the metabolic syndrome in adults in Jiangsu, China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008; 17:505-13.

Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35:876-93.

South PK, Lei X, Miller DD. Meat enhances nonheme iron absorption in pigs. *Nutr Res* 2000; 20: 1749-59.

Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ.* 2001; 323:101-5.

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000; 283:2008-12.

Suárez-Ortegón MF, Arbeláez A, Mosquera M, Méndez F, Aguilar-de Plata C. Body iron stores as predictors of insulin resistance in apparently healthy urban Colombian men. *Biol Trace Elem Res* 2012; 145: 283-5.

Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981;1:1293-4.

Syrovatka P, Kraml P, Potockova J, Fialova L, Vejrazka M, Crkovska J, Andel M. Relationship between increased body iron stores, oxidative stress and insulin resistance in healthy men. *Ann Nutr Metab.* 2009;54:268-74.

Tako E, Glahn RP, Welch RM, Lei X, Yasuda K, Miller DD. Dietary inulin affects the expression of intestinal enterocyte iron transporters, receptors and storage protein and alters the microbiota in the pig intestine. *Br J Nutr* 2008; 99: 472-80.

Theil EC, Chen H, Miranda C, Janser H, Elsenhans B, Núñez MT, Pizarro F, Schümann K. Absorption of iron from ferritin is independent of heme iron and ferrous salts in women and rat intestinal segments. *J Nutr* 2012; 142: 478-83.

Toumainen TP, Nyysönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, Kaplan GA, Salonen JT. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care.* 1997; 20:426-8.

Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp* 2010; 25: 350-65.

Urrutia G, Bonfill X. PRISMA Declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc).* 2010; 135:507-11

Valenti L, Dongiovanni P, Motta BM, Swinkels DW, Bonara P, Rametta R, Burdick L, Frugoni C, Fracanzani AL, Fargion S: Serum hepcidin and macrophage iron correlate with MCP-1 release and vascular damage in patients with metabolic syndrome alterations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011a; 31:683-90.

Valenti L, Moscatiello S, Vanni E, Fracanzani AL, Bugianesi E, Fargion S, Marchesini G. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle

counselling--a propensity score-adjusted observational study. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2011b; 104:141-9.

Van Dokkum. The concept of mineral bioavailability. En: Vaquero MP, García- Arias T, Carbajal A, Sánchez-Muniz FJ. Bioavailability of minerals and minor dietary components. Metabolic and technological aspects. *Trivadrum: Research Signpost*, 2003; pp. 1-18.

Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, André P, Tichet J, Fumeron F, Caces E, Marre M, Grandchamp B, Ducimetière P; DESIR Study Group. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2007; 30:1795-801.

Vidal MC, Farré R. Evaluación antropométrica del estado nutricional y estimación de las ingestas de hierro y de vitamina C de mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 45 años. *Nutr Hosp* 2001; 15: 162-9.

Vidal-Puig A., Carmena Rodríguez R. Obesidad y síndrome metabólico. Capítulo 225. En: Farreras Valentí P, Rozman C. *Medicina Interna*. 17ma Edición. Barcelona, España: Elsevier España, S.L. GEA CONSULTORIA EDITORIAL. 2012 vol (2): 1796-1802

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007; 370:1453-7.

Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75:431-9.

Weinstein D, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implication for the anemia chronic disease. *Blood* 2002; 100: 3776-81.

Wildman RP, McGinn AP, Lin J, Wang D, Muntner P, Cohen HW, Reynolds K, Fonseca V, Sowers MR. Cardiovascular disease risk of abdominal obesity vs. metabolic abnormalities. *Obesity*. 2011; 19:853-60.

Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis*. 2002; 165:179-84.

Wlazlo N, Greevenbroek MM. Lipid metabolism: a role for iron? *Curr Opin Lipidol*. 2012; 23:258-9.

World Health Organization. Assessing the iron status of population. Geneva: WHO, 2007. p38-62. Acceso 15 de abril 2013. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/

World Health Organization. Cardiovascular disease. 2013. Acceso 22 de mayo 2013. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. WHO/NCD/NCS/99.2. World Health Organisation: Geneva, 1999.

Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007; 176:1113-20.

Yuan XM, Li W, Iron involvement in multiple signaling pathways of atherosclerosis: a revisited hypothesis. *Curr Med Chem*. 2008; 15:2157-2172.

Zacharski LR: Hemochromatosis, iron toxicity and disease. *J Intern Med*. 2010; 268:246-8.

Zegrean M. Association of body iron stores with development of cardiovascular disease in the adult population: a systematic review of the literature. *Can J Cardiovasc Nurs*. 2009; 19:26-32.

Zhao Z, Li S, Liu G, Yan F, Ma X, Huang Z, Tian H. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7:e41641.

Zhou Y, Liu T, Tian C, Kang P, Jia C. Association of serum ferritin with coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2012; 45:1336-41.

Zúñiga-Cabrera A, Orera-Clemente MA. Genética de las sobrecargas férricas. *An Med Interna*. 2002; 19: 195-201.

ANEXOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
SOBRECARGA DE HIERRO Y ALTERACIONESMETABÓLICAS EN HUMANOS
Sandra Victoria Abril Ulloa
Dipòsit Legal: T.1426-2013

Prevalence of overweight and obesity in 6 to 9 year- old school children of Cuenca-Ecuador: relationship with physical activity, poverty and eating habits.

Victoria Abril, Begoña Manuel-y-Keenoy, Rosa Solà, Jorge Luis García, Celeste Nessier, Rosendo Rojas, Silvana Donoso, Victoria Arija.

Victoria Abril, is affiliated with University of Cuenca. Cuenca, Ecuador and with Universitat Rovira i Virgili. Tarragona, Spain.

Jorge Luis García, Rosendo Rojas and Silvana Donoso are affiliated with University of Cuenca, Cuenca, Ecuador.

Victoria Arija, Rosa Solà are affiliated with the Universitat Rovira i Virgili. Tarragona, Spain

Begoña Manuel-y-Keenoy is affiliated with the University of Antwerp, Antwerp, Belgium.

Celeste Nessier is affiliated with the Instituto de la Salud "Juan Lazarte", Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

Please address all enquiries to the corresponding author, Victoria Arija at: Nutrition and Public Health Unity. Universitat Rovira i Virgili, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Email: victoria.arija@urv.cat

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the financial support of the Directorate Research of University of Cuenca, Ecuador. We are grateful to the Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT), Ecuador. The authors want to acknowledge the help by Marlene Gía, Delfa Capelo and Ana Mejía. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

Background. High prevalence of childhood overweight/obesity (ov/ob) is a health problem worldwide. In developing countries, we lack information on the extent of the problem and the risk factors involved.

Objective. To determine the prevalence of ov/ob, abdominal obesity and their relationship with physical activity (PA), poverty and eating habits in school children in Cuenca, Ecuador.

Methods. A cross-sectional survey in a representative sample (n= 743) school children aged 6 to 9 yrs was conducted. Ov/ob were detected using the International Obesity Task Force cut-offs by Body Mass Index (BMI), and abdominal obesity according waist circumference (WC). Poverty, PA and eating habits were assessed using validated questionnaires.

Results. The prevalence of ov/ob and abdominal obesity was 26.0% and 10.6% respectively. There were no differences between genders but ov/ob was 1.5-2-fold higher in 9 year-old compared to 6-year old children ($p < 0.05$). Multivariate models demonstrated that higher BMI and WC were significantly related to low PA and non-poverty. Insufficient PA (in 75% of children) was associated with a 13-18%

increased risk of ov/ob and abdominal obesity. Eating breakfast and more than 3 meals per day, (in 96.7% and 85.9% of children respectively) was not related to the prevalence of ov/ob. Eating fruits during school break was associated with a lower BMI.

Conclusion. The high prevalence of ov/ob observed in school children ascended from the ages of 6 to 9 years and was associated with insufficient PA and non-poverty. Promoting PA and fruit consumption in school snacks should be explored as intervention measures to prevent and reduce ov/ob in Cuenca school children.

Key words: school children, nutritional status, overweight, obesity, poverty, eating habits.

Introduction

A high prevalence of overweight and obesity (ov/ob) is observed in developing and developed countries [1, 2]. The prevalence of ov/ob in United States reported in 2009-2010 was 26.7%, 32.6%, and 33.6% in children 2-5, 6-11 and 12-19 years of age, respectively [2]. The prevalence of ov/ob in children and adolescents was 11%, 39.3%, 35.5%, and 41.8% in Colombian 5-12 year-old, Chilean 9-12 year-old, Argentinian 10-11 year-old and Mexican of 5-14 year-old, respectively [3-6]. There are few data on childhood prevalence of ov/ob. In 2008, a study in 12-18 year-old adolescents in Ecuador showed a prevalence of 13.7% overweight and 7.5% of obesity [7] and more recently, a representative survey of 10-16 year-old adolescents in Cuenca, (Ecuador) revealed a prevalence of 18% overweight and 2.1% obesity [8].

Childhood obesity increases the risk of adult obesity as well as chronic cardiometabolic diseases such as type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease that present an important public health burden in many countries [1, 9]. More specifically, detecting abdominal obesity by measuring waist circumference is considered useful to assess cardiometabolic risk [10, 11]. Abdominal obesity has been shown to be related to hyperinsulinemia, insulin resistance, hypertension and impaired fasting glucose [12-15].

There has been an important increase of non-communicable chronic diseases in Ecuador in the last decades. The number of people with type 2 diabetes mellitus and hypertension increased about 10 times from 1994 to 2010 [9].

Some dietary practices and sedentary lifestyles predispose to increase weight. Overweight and obesity are associated to lower number of meals a day [16], a low consumption of fruits and vegetables [17], skipping breakfast, energy expenditure that is lower than energy intake, screen time (TV viewing and computer use) and other sedentary behaviors [16, 18-25]. Children who practice sports 3 or more hours/week have a lower risk of developing non-communicable diseases and have less abdominal fat than children who only practice 90 minutes or less of scholar sports program [26]. Furthermore, low socioeconomic status is also associated with

the high prevalence of ov/ob in children in developing and in developed countries [6, 19].

Information about the nutritional status of school children in Ecuador is incomplete and the risk factors that favor the development of overweight and obesity in this context need to be identified. The aim of this study was therefore to determine the prevalence of ov/ob in 6-9 year-old school children in the city of Cuenca, Ecuador and to analyze the relationship with potential risk factors such as physical activity (PA), poverty and eating habits.

Methods

Study population

In this cross-sectional study data were collected from September 2010 to March 2011 among 6-9 year-old school children in Cuenca – Ecuador. The representative sample was drawn from a population of 35,974 school children using the statistical software Epi Info 3.5.1. Accepting a confidence of 95% and a beta risk of 0.2 with a bilateral contrast, and assuming a prevalence of 25% of ov/ob that was reported in studies on adolescents in Ecuador (7), a sample size of 624 schoolchildren was calculated. Assuming 25% lack of participation, the final sample needed was estimated to be 832 children.

The schools of the urban area of Cuenca were selected for conglomerates taking into account type of school (Public, private or subsidized schools). In a proportional way, fifteen public schools, thirteen private schools and two subsidized private schools were selected randomly. The participants were chosen randomly from the lists of schoolchildren attending the 2nd to 5th level that were provided by the school authorities of each school. Children with physical deformities in the hip or legs that prevented taking anthropometric measures or standing were excluded. We returned to the schools whenever it was necessary to complete the measurements in all the children who had an informed consent signed by their parents.

The Bioethics Committee of Cuenca's University approved the study protocol (002-COBI-10). Informed consent was signed by the parents. The trial was conducted according to the Declaration of Helsinki and good clinical practice guidelines of the International Conference of Harmonization (ICH GCP). This study was registered on the website of Clinical Trials (NCT01381978).

Anthropometric measurements.

Height and weight were measured in duplicate by two trained interviewers using a standard protocol. Body weight was measured in light clothes to the nearest 0.1 kg using a calibrated digital scale SECA (Hamburg, Germany). Height was measured without shoes to the nearest 1 millimeter using a portable stadiometer Health o meter (Model PORTROD, USA).

The World Health Organization (WHO) growth reference curves of 2007 were used to define nutritional status. Weight and height data were used to calculate z-scores,

which indicate how far (in SD units) a measurement is from the mean [27] for weight for age (W/A), height for age (H/A), and body mass index for age (BMI/A) using the WHO Anthro 2007 Software [28]. Nutritional status was defined as follows: underweight (z W/A below the -2 z-score line), wasted (BMI/A below the -2 z-score line), normal weight (W/A or BMI/A between the -2 and +1 z-score line), overweight (W/A or BMI/A between >+1 and +2 z-score line), obesity (W/A or BMI/A above the +2 z-score line), stunted (H/A below -2 z-score line), normal height (H/A between -2 and +2 z-score line). As an alternative reference to assess nutritional status, we also used the International Obesity Task Force (IOTF) BMI cutoffs available in Cole's tables [29, 30]. Percentile curves that correspond to the BMI cutoff points at the age of 18 yrs were used to define underweight (below 18.5 kg/m²), normal weight (between 18.5 and 24.9 kg/m²), overweight (between 25.0 and 29.9 kg/m²) and obesity (30.0 kg/m² or above).

Waist circumference was measured midway between the lowest rib margin and the iliac crest with the subject in a standing position and was recorded to the nearest 1 millimeter. A non-elastic flexible SECA (Hamburg, Germany) measuring tape for circumferences was employed. Percentiles of waist circumference were based on the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) data, stratified for age and sex. Abdominal obesity was defined as having a waist circumference \geq 90th percentile for age and sex [31].

Physical activity habits

The quality of habits of PA was assessed using a specially designed questionnaire validated in Chile in children from 6 to 10 yrs old [26]. The responses to questionnaires were qualified using a numeric scale that ranged from 0 to 10 points. A higher score indicated a better habit (more physical activity). The test assayed: 1. Number of hours lying daily, 2. Sedentary hours daily, 3. Number of house blocks walked daily, 4. Number of hours of sports daily, and 5. Hours of sporting activities per week [26]. The total score was divided into tertiles. The first tertile had the lowest score 0.0 to 3.0, the second tertile was 3.01 to 4.00 and the last tertile was 4.01 to 10.00.

Poverty

The questionnaire used to define poverty was developed by the Integrated System of Social Indicators of Ecuador of 2003 (SIISE 2003). It defines a household as poor if it has one or more of the following deprivations: 1. House without electricity, 2. No running water: the house is supplied with river water, rain or non drinking water, 3. No toilet or latrine, 4. House with four people or more per bedroom (not including kitchen, bathroom and garage). 5. Parent with 3 or fewer years of schooling, 6. One or more household members aged 10 years or more is (are) illiterate, 7. One or more members between 7 to 12 yrs old is (are) not enrolled in an educational establishment, 8. The recent birth of one of its members did not receive medical care, 9. One or more of its members was unable to perform their normal activities for three days or more due to illness or accident and was not seen by a doctor, nurse or pharmacist, 10. The ratio of the total number of members and the number of

them working is greater than or equal to 4 [32]. We did not include question number 7 due to lack of information in questionnaires.

Eating habits

Three direct questions were asked to obtain information about habits such as skipping breakfast, number of meals a day, eating fruits during the break at school. The number of meals included breakfast, lunch, dinner and 2 snacks during the day (one in the middle of the morning and one in the middle of the afternoon in case the children go to school in the morning or afternoon). In addition, children can take snacks at home when they are not at school. This adds up to a total of five meals per day. (Appendix 1 shows the questionnaire on eating habits that we used).

Statistical Analysis

Data were entered in duplicate in EPIDATA 3.1 by two independent researchers and cross-checked for errors. Analyses were performed in SPSS 18 for Windows software. Descriptive statistics were given as frequency and 95% Confidence Interval, mean, standard deviation (SD), median, interquartile range (IR) according to normality of variables (Shapiro Wilks $p > 0.05$). The Chi square test was applied to analyze differences in the frequency distribution of categorical variables. To test between-group differences of quantitative variables, Student's t- test and analysis of variance (ANOVA) were performed. Correlation was analyzed using the Spearman rank correlation test. A p value < 0.05 was considered to be statistically significant. Multivariate linear regression models were performed to analyze the relation between body mass index and waist circumference measurement as dependent variables with gender (female=0 male=1), age (years), physical activity score (0 to 10 points), father's educational levels (years of study), mother's education level (years of study), poverty (non poor=0, poor=1), daily breakfast (every day=0, sometimes or never=1), number of meals per day (4-5 meals=0, 3 or less meals = 1), eating fruits at break (yes=0, no=1) as independent variables. Logistic regression models were performed to identify the variables that predicted the presence or not of overweight/obesity and abdominal obesity (no=0, yes=1) (dependent variables) by analyzing the same independent variables as in the linear regression models.

Results

Characteristics of the Study Population

Of the total sample, 743 schoolchildren (89.3%) participated in our study. The descriptive statistics of school children aged 6 to 9 years (yrs) (mean \pm SD, 7.9 \pm 1.1 yrs) according to gender are summarized in table 1. The sample size of each age group was similar (25.2%, 25.7%, 25.8%, and 23.3%) at 6, 7, 8 and 9 years respectively. However, there was a higher proportion of girls (60%) in our sample. We excluded one boy who had a deformity in the hip that prevented him from standing. We found a positive correlation ($r=0.836$ and $p < 0.001$) between BMI and WC. There were differences in weight and in height in all groups of age. BMI and WC did not show differences in children of 7 years of age with 8 years of age ($p > 0.05$).

Nutritional status by gender and age

As shown in table 2, the prevalence of stunting was 6.4%. We found 2.2% of underweight children according to W/A, 0.1% and 3.6% of wasted children according to WHO and IOTF cut-offs, respectively. Overweight/obesity according to W/A was observed in 20.1% of school children. It was higher in the 9 and 7 year-old children, 26.6% and 23.2% respectively, than in the 6 year-olds, 12.0% ($p=0.003$). The prevalence of ov/ob according to BMI/A was 32.7% (WHO criteria) and 26% (IOTF criteria) in the total group. Again, it was higher in the 9 year-olds (40.1% by the WHO criteria and 32.0% by the IOTF criteria) than in the 7 year-olds (33.0% by the WHO criteria and 25.0% by the IOTF criteria), $p<0.05$. There were no statistically significant differences between boys and girls. Abdominal obesity was observed in 9.5% of boys and in 11.4% of girls. It tended to be higher in the 9 year-olds (15.7%) and in the 7 year-olds (10.5%), $p=0.079$. The proportion of children with ov/ob increased with increasing age (p -value for trend 0.003, 0.042 and 0.028 for weight/age, BMI-WHO and BMI-IOTF). Paired differences between the different age groups were statistically significant between a (6 years of age) and b (7 years of age); between a (6 years of age) and d (9 years of age) or between c (8 years of age) and d (9 years of age) in the different anthropometric measurement (table 2).

Physical activity habits

These results are summarized in table 3. The median of the total score for physical activity was 4 (percentile 25 = score 3, percentile 75= score 5). Insufficient physical activity (defined as having a score in the lowest tertile (0 to 3 points) was observed in 45.4% of children and was not related to gender, age or prevalence of overweight/obesity abdominal obesity and poverty. Overall, 75% of these school children practiced sports 4 or less hours per week (percentile 75= 4 hours) and spent 8 hours or more daily sitting (time at school, television viewing, internet and computer games).

Poverty

As shown in table 4, 26.2% of this group of school children was classified as living in poverty; this was not related to gender or age group. Overweight/obesity tended to be more prevalent in non-poor children, (using the two BMI criteria, $p=0.062$ and 0.078), but this difference did not reach statistical significance when comparing the groups with or without abdominal obesity.

Eating habits

Table 5 shows that 96.7% of children ate breakfast daily and that and 85.9% ate 4-5 meals per day. These proportions did not differ significantly when comparing gender, age groups or children with/without ov/ob. Some 59.1% of school children ate fruits during school break and the proportion was significantly higher in girls (62.3%) than in boys (54.4%, $p=0.034$).

Analysis of lifestyle risk factors

In order to detect the lifestyle factors predictive of nutritional status and the presence of ov/ob in this group of children, we conducted multivariate regression analysis using two approaches. First, we analyzed two linear regression models, one

with body mass index and one with waist circumference as dependent variable (table 6). Then we analyzed three logistic regression models, with as dependent variable the presence of ov/ob classified as according two cut-off criteria (WHO and IOTF) and the presence of abdominal obesity (table 7).

In the linear regression models (table 6), the factors studied explained 8.2% and 18.1% of the variability of BMI and WC respectively. Age was positively related to both BMI and WC, ($p < 0.001$). Significant negative relationships were observed for both, physical activity ($p = 0.009$ and $p = 0.016$ for BMI and WC, respectively) and poverty ($p = 0.012$ and $p = 0.040$, respectively). Eating fruit during break at school was significantly associated with a lower BMI ($p = 0.027$) and tended to be associated with a lower WC ($p = 0.072$).

Using logistic regression models analyzing the same independent variables as in the linear regression models, we detected the factors that might be predictive of the presence of ov/ob (according to the WHO or the IOTF criteria) and abdominal obesity (table 7). As indicated by the odds ratios, children were 13-15% ($p < 0.05$) less likely to be ov/ob and 18% ($p = 0.048$) less likely to have abdominal obesity if they had a high physical activity score. Poor children were 35% less likely to be ov/ob using the WHO criteria ($p = 0.05$) and 39% ($p < 0.05$) with the IOTF criteria. In contrast, poverty did not predict abdominal obesity. Eating fruits during school break tended to be associated with a lower prevalence of ov/ob ($p = 0.076$) and abdominal obesity ($p = 0.057$).

Discussion

This study assessed nutritional status in a sample of school children representative of the urban area of Cuenca –Ecuador in response to the need of data from the WHO on childhood nutritional status in this country. It also investigated the relationship with physical activity, poverty and eating habits. Our study established that the ov/ob prevalence is high in this group and it is related to the presence of risk factors such as insufficient physical activity, non-poverty and not eating fruit snacks at school.

Random selection of schools by conglomerates and of the children within each level in each school ensured that our study sample was representative of the population group of schoolchildren of 6 to 9 years of age because primary school is mandatory in this country. Besides, a high level of participation (89.3%) was achieved with repeated visits to schools to complete data collection of all the children whose parents gave the informed consent, except one boy that had a deformity in the hip that prevented him to be standing who was not included in our study. The results show that the prevalence varies depending on the cut-off criteria used to define ov/ob, ranging from 32.7% (WHO BMI criteria) to 26.0% (IOTF BMI criteria) to 20.1% (WHO weight/age criteria). We consider that the WHO cut-offs are better for our population group because they are applicable to children of the entire world independently of ethnicity or socioeconomical status and with favourable conditions for growth of children and control of infections [33]. Moreover, the WHO uses three criteria: weight/age, height/age and BMI/age. This allows a better and more complete assessment of nutritional status at the moment and can give information

about chronic malnutrition in case of stunting. Despite the difficulties in comparing surveys from different countries (with different age groups and various cut-off criteria to define ov/ob), it is clear that the prevalence of ov/ob in this age group of Cuenca schoolchildren is in the same range as in the aforementioned studies in schoolchildren in some Latin American countries [4, 5]. Nonetheless, the prevalence of ov/ob found is lower than in Mexico (41.8%) [6], higher than in Bogotá, Colombia (11%) [3], and similar to that in the United States (32.6%) [2]. We did not observe any significant differences between girls and boys, contrary to other studies that found higher prevalence of obesity in males than in females in the same group [2, 4]. This difference may be due to the use of other (CDC) criteria to define nutritional status. It is also possible that in the other studies the cut-off values used for girls were not discriminant enough to classify them as ov/ob. As a consequence, less girls than boys were defined as ov/ob (4). Nevertheless, our observation is in the same line as the study in adolescents in the same urban area that did not find differences in categories of BMI by gender [8] and the study in Bogotá, Colombia [3] that used the same criteria as in our study.

An interesting observation is that the prevalence of ov/ob increased with age and was 1.5 to 2 times higher at the age of 9 compared to 6 years. This age-dependent increase in childhood ov/ob is also observed in other studies that describe an increase of BMI in children around 6 years of age [34-36] and higher prevalence of obesity at 6-9 years compared to children of 5 years or less [3]. A study in India showed a rapid increase in BMI in children through 12 years of age [37]. Another study observed that the prevalence of ov/ob increased from 8 to 12-13 years and decreased thereafter [6]. This seemed to be explained by the increased self-consciousness among post pubertal children about weight gain and physical appearance [6]. In contrast, in the U.S. the high prevalence of ov/ob in childhood persists during the adolescent years [2]. The parallel study on 10-16 year-olds in Cuenca reported a prevalence of 21.3% of ov/ob among the urban adolescents using the IOTF cut-offs [8] that is lower compared with the prevalence observed in schoolchildren of our study. This early increase of BMI in our group of young school children could be a consequence of a rapid nutritional transition that is currently affecting the younger schoolchildren (and their mothers) more intensely than some years ago when the cohort of current adolescents were young schoolchildren [38]. This process was also observed among urban children in Chile and in Ecuador who commonly eat western-style food, and have a higher consumption of sugar-sweetened beverages, and energy-dense fast foods, potato chips, etc [17,38]. This positive energy imbalance is worsened by the limited availability of open spaces and parks [6].

The prevalence of abdominal obesity was 10.6% in this group of children. It also increased with age, reaching a prevalence of 15.6% among the 9 year-olds. In 10-16 year-old adolescents in the same city the prevalence was 19.5% [8]. It should be noted, however, that the cut-off criteria to define abdominal obesity differed (80th percentile in the adolescent study and 90th percentile in our study). Nevertheless, these prevalence data were lower than those observed in urban adolescents in

Mexico (27.9%) [39], and Brazil (32.7%) and higher than in Argentina (13.9%) [39].

Obesity prevention campaigns to change lifestyle habits through a change in environment such as school are found to be more successful, especially if they take place early in life [40-41]. The gradual rise in BMI in children aged 6 to 9 years, revealed by our results, clearly indicates the need to start prevention early during primary school. The reasons for this increase are not clear and need to be corroborated by following up the same cohort from 6 to 9 years of age. It could be due to an adiposity rebound that corresponds to a rise in BMI curve that occurs between ages 5 and 7 years of age [38]. It is thus especially relevant to identify the factors determining ov/ob in this age group and in the specific context of an urban setting in a country in transition such as Ecuador.

First of all, we observed that these school children had sedentary patterns that are similar to children in other countries [19, 26]. This situation has been explained by the greater access to computers and television and the increasing use of school buses or cars, compared to some years ago [42]. We observed that 75% of school children practiced sports for 4 or less hours per week. This is considerably less than the 60 minutes or more of moderate to vigorous intensity PA daily proposed in the "Global Recommendations of Physical Activity for Health" by the WHO for this age group to provide health benefits [43]. Indeed, multivariate regression analyses revealed that high PA activity was a significant independent factor determining a lower BMI and WC and decreasing the risk of ov/ob and abdominal obesity by 13-18%. In the univariate analysis (Chi-square tests) shown in Table 3, we did not find any significant differences in the distribution of gender, age group, poverty group, or adiposity group when comparing the children in the three tertiles of physical activity. This artificial grouping using rigid cut-offs for these parameters and the skewed distribution (with 45% in the lowest tertile of PA) may explain the failure to detect any statistically significant differences between these groups. However in the multivariate regression analysis we did not use cut-offs for physical activity, since in the regression model we introduced the total score of the PA test as a continuous variable (0 to 10 points). Likewise, in the linear regression model, the parameters of adiposity (BMI and WC) were analyzed as continuous variables, thus avoiding the use of cut-offs and possible misclassification into the ob/ov or normal weight groups.

Our findings are agreement with another study in Rome, Italy, which found an association between lower PA and overweight in children [16]. A study found that boys moderately active were twice more likely to be of normal weight (odds ratio = 2.10 95% CI 1.07-3.99 $p < 0.003$) [44]. Physical activity was associated with significantly lower values of waist circumference (100 counts per minute of total physical activity, determined by accelerometer, decrease the waist circumference by 0.35 cm) [45]. Furthermore, PA in children and adolescents decreases systolic blood pressure, insulin and triglyceride serum levels, and increases HDL-cholesterol [45]. This observation again underscores the importance of providing and stimulating PA early on in school life.

Interestingly, our data showed that poor children had a lower BMI than non-poor children. Poor children were 35-39% less likely to be ov/ob than non-poor children. However, non-poverty could not predict abdominal obesity significantly. The reasons for this surprising divergence will need to be unraveled by more detailed studies in this study group. The relationship between socioeconomic status and ov/ob prevalence has also shown divergent results in other studies [19, 46]. Whereas in developed countries childhood obesity is related inversely to socioeconomic level, in developing countries there is higher prevalence of overweight in children studying in private schools or with better economic status [6, 7], as seen in our study. Studies in other countries determine socio-economic status by type of school- if it is public or private- [6, 19], having a car, computers, own bedroom for the child or holidays abroad [21], parents' level of education and income [47-49]. In contrast, in our study we include questions about having electricity or running water at home that are obsolete to define low socio-economic status in developed countries where these facilities are available to all levels of society. These considerations are relevant when comparing cross-country studies on the impact of poverty.

Skipping breakfast was a significant independent predictor of being overweight (odds ratio = 1.82, 95% CI 1.22-2.71) in schoolchildren in Pakistan [50], and the BMI of children in New Zealand skipping breakfast was 1.28 kg/m² higher than in those who usually had breakfast [49]. Adolescents in Taiwan with irregular breakfast eating had a 51% higher risk of being overweight [51]. A lower number of meals consumed per day is also associated with higher prevalence of overweight ($p < 0.001$), although this association is still controversial [16]. We did not observe any significant relationships with these eating habits, but it should be noted that in our sample most children ate breakfast.

Nevertheless, we observed a lower BMI in children who eat fruits during break at school but only a tendency for lower WC and abdominal obesity. This observation is partly in agreement with other studies that have shown a negative association between consumption of fruits and vegetables and overweight [52]. One should note here that our study does not provide an answer to the question if low fruit eating was associated to a higher consumption of high-caloric foods such as sweet beverages and cakes, which might have a stronger impact on the deposition of abdominal fat. Other studies have associated low intake of fruits with high consumption of calorie-dense food in all age groups [53].

Our linear regression models indicated that lifestyle factors such as physical activity, poverty, and fruit eating together with age, only explained 8.2% and 18.1% of the variability of BMI and WC respectively. This suggests that other factors that we did not analyze in our study, such as maternal pre-pregnancy overweight, high birth weight, or lack of breast feeding, may have a stronger impact on the presence of ov/ob in schoolchildren [54]. For instance, the prevalence of obesity in children of obese mothers was higher than in those with mothers with BMI in the normal range [55]. Children with elevated birth weight (≥ 4.0 kg), had a higher risk of overweight at 6-13 years of age compared with children with a birth weight between 3.0 and 3.5 kg [56].

It is also important to note that the search for the lifestyle factors determining ov/ob in schoolchildren has several limitations in this cross-sectional study. The higher proportion of girls than boys in our study population limited the power to detect any real differences due to gender. In addition, the group studied was limited to school-going children in the urban setting of Cuenca and our findings may not be extrapolated to populations in the rural setting and in other areas of Ecuador. Some studies have shown variations in ov/ob prevalence among adolescents in different geographic regions in Ecuador (24.7% in the Coast vs 17.7% in the Sierra) [7]. There are differences between urban and rural areas of other countries [57] and in adolescents in province of Azuay, ov/ob was higher in the urban area than in the rural area (21.3% vs 15.7%) [8]. Furthermore, although it is estimated that 97% of children were registered in schools in 2007-2009 in Ecuador, it is possible that some children don't go to school due to poverty [58]. This implies that a survey limited to school-going children in the urban setting possibly excludes the most vulnerable group, namely those not able to go to school, for socio-economic [58].

Other important limitation is the use of anthropometric cut-offs derived from data in other countries to define overweight/obesity and abdominal obesity in the Cuenca schoolchildren. The divergences in prevalence when using the different criteria suggests that they could overestimate or underestimate the prevalence of overweight/obesity and abdominal obesity in these children [15, 59] and may not be adequate or sensitive to assess obesity risk factors in this specific group. These considerations underscore the need to investigate adequate cutoffs for the nutritional assessment of ov/ob, abdominal obesity and the influence of poverty and other risk factors on the nutritional status of this population of children in Ecuador.

In any case, the high prevalence of ov/ob points out to the need for public health campaigns aimed at preventing and reducing overweight in the children of Ecuador. Safe and appropriate outdoor places are needed for children and their families where they can practice sports or other physical activities. Furthermore, eating and physical activity habits and inclinations to food are acquired in early childhood [60] and government education policy should focus on these aspects. It is important to know that Ecuadorian girls and boys show overweight and obesity patterns similar to their parents, so promotion of healthy lifestyles by mass media campaigns should address the whole family and not only the children [38]. Ecuador is a country with a four geographic regions that include the Andes Mountains, Amazonian rainforest, Pacific coasts and Galapagos Islands that are different between them in terms of landscape, temperature, culture, etc., and it is complicated to extrapolate the findings from one city to all the country. For this reason it will be necessary to assess nutritional status in different groups of age and in different cities in Ecuador before designing and implementing interventional programs to promote healthy lifestyles in the various population groups (38).

In conclusion, we observed a high prevalence of ov/ob, about 26%, in school children in Cuenca. This prevalence was 1.5 to 2 times higher in 9-year olds when compared to 6 year olds. A higher BMI was associated with insufficient PA and non-

poverty. Although most children ate breakfast and a sufficient number of meals per day, eating fruit during break was favorably associated with a lower BMI. However, it is necessary to design cohort studies to elucidate the factors that are associated to an increase in weight in this age group. In addition, the efficacy of campaigns to prevent obesity promoting PA and fruit-based school snacks needs to be tested in intervention studies on young schoolchildren in the city of Cuenca.

Competing interests.

The authors declare that they have no competing interests.

Authorship section

Victoria Abril is a PhD student in Universitat Rovira i Virgili. Victoria Arija and Rosa Solà are her Spanish doctoral thesis supervisors.

Victoria Abril designed and conducted research (project, conception, development of overall research plan, collected data and study oversight).

Jorge Luis García, Celeste Nessier, Rosendo Rojas, Silvana Donoso collaborated in the project, its conception, development of the overall research plan and study supervision in Ecuador.

Victoria Abril, Victoria Arija, Begoña Manuel-y-Keenoy, Rosa Solà, analyzed the data or performed statistical analysis in Reus.

Victoria Abril, Victoria Arija, Begoña Manuel-y-Keenoy and Rosa Solà wrote the manuscript (authors who made a major contribution). The final manuscript was read and approved by all co-authors.

Victoria Arija, Begoña Manuel-y-Keenoy and Rosa Solà have responsibility for the manuscript contents.

References

1. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ. Tech Rep Ser 2003; 916:4-12
2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:483-90.
3. McDonald CM, Baylin A, Arsenault JE, Mora-Plazas M, Villamor E. Overweight is more prevalent than stunting and is associated with socioeconomic status, maternal obesity, and a snacking dietary pattern in school children from Bogota, Colombia. *J Nutr.* 2009;139(2):3706
4. Liberona Y, Engler V, Castillo O, Villarroel L, Rozowski J. Ingesta de macronutrientes y prevalencia de malnutrición por exceso en escolares de 5° Y 6° básico de distinto nivel socioeconómico de la región metropolitana. *Rev Chil Nutr* 2008;35:190-9.
5. Kovalskys I, Rausch Herscovici C, De Gregorio MJ. Nutritional status of school-aged children of Buenos Aires, Argentina: data using three references. *J Public Health* 2011; 33:403-11.
6. Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev* 2012;33:48-70.
7. Yopez R, Carrasco F, Baldeón M. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes adolescentes ecuatorianos del área urbana. *Arch Latinoam Nutr* 2008; 58:139-143.
8. Ochoa-Avilez A, Andrade S, Huynh T, Verstraeten R, Lachat C, Rojas R, et al. Prevalence and socioeconomic differences of risk factors of cardiovascular disease in Ecuadorian adolescents. *Pediatr Obes* 2012;7:274-83.
9. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Salud del Adulto. Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Available: <http://www.msp.gob.ec/index.php/component/content/article/49-programas/enfermedades-cronicas-no-transmisibles/157-salud-del-adulto-nfermedades-cronicas-no-transmisibles> Accessed: 23 April 2012.
10. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006;148:188-94.
11. Hitze B, Bosy-Westphal A, Bielfeldt F, Settler U, Monig H, Muller MJ. Measurement of waist circumference at four different sites in children, adolescents, and young adults: concordance and correlation with nutritional status as well as cardiometabolic risk factors. *Obes Facts* 2008;1:243-9.
12. Burrows R, Gattas V, Leiva L, Maggi, Jiadrosic A, Lera L, Albala C. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Med Chil.* 2005;133:795-804.
13. Burrows RL, Burgueño M, Maggi A, Giodrosic V, Diaz E, Lera L, Albala C. Sensibilidad insulínica en niños de 6 a 15 años: asociación con estado nutricional y pubertad. *Rev Med Chil* 2006;134:1417-26.
14. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TTK, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:108-13.
15. Queiroz VM, Moreira PV, Vasconcelos TH. Prevalence and anthropometric predictors of high blood pressure in school children from João Pessoa - PB, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:629-34.
16. D'Addesa D, D'Addezio L, Martone D, Censi L, Scanu A, Cairella G, Spagnolo A, Menghetti E. Dietary intake and physical activity of normal weight and overweight/obese adolescents. *Int J Pediatr* 2010;2010:785649.
17. Lakkakula AP, Zanovec M, Silverman L, Murphy E, Tuuri G. Black children with high preferences for fruits and vegetables are at less risk of being at risk of overweight or overweight. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:1912-15.
18. de Jong E, Visscher TL, Hirasig RA, Heymans MW, Seidell JC, Renders CM. Association between TV viewing, computer use and overweight, determinants and competing activities of screen time in 4- to 13-year-old children. *Int J Obes* 2011,244.
19. Olivares SB, Lera L, Zelada M. Estado nutricional, consumo de alimentos y actividad física en escolares mujeres de diferente nivel socioeconómico de Santiago de Chile. *Rev Med Chil* 2007;135:71-8.
20. Wardle J. Eating behaviour and obesity. *Obes Rev* 2007; 8:73-5.

21. Vereecken C, Dupuy M, Rasmussen M, Kelly C, Nansse TR, Sabbah HA, Baldassari D, Delgrande M, Maes L, Niclasen BVL, Ahluwalia N. Breakfast consumption and its socio-demographic and lifestyle correlates in school children in 41 countries participating in the HBSC study. *Int J Public Health* 2009;54:180-90.
22. Olivares S, Kain J, Lera L, Pizarro F, Vio F, Moron C. Nutritional status, food consumption and physical activity among Chilean school children: a descriptive study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:1278-85.
23. Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(2):276-86.
24. Amigo H, Bustos P, Erazo M, Cumsille P, Silva C. Factores determinantes del exceso de peso en escolares: Un estudio multinivel. *Rev med Chil* 2007;135:1510-18.
25. Mushtaq MU, Gull S, Abdullah HM, Shahid U, Shad MA, Akram J. Prevalence and socioeconomic correlates of overweight and obesity among Pakistani primary school children. *BMC Public Health* 2011;11:724.
26. Burrows RD, B. Sciaraffia, M. Gattas, Z. Montoya, Lera L. Hábitos de ingesta y de actividad física según el tipo de establecimiento al que asisten. *Rev Med Chil* 2008;136:53-63.
27. WHO Training course and other tools Available at: <http://www.who.int/childgrowth/training/en/>. Accessed 4/8/2013.
28. WHO World Health Organization. WHO Antro 2007 software. Geneva, Switzerland. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/> Accessed 28 March 2013
29. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cutoffs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;335:194.
30. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, and Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-43.
31. Fernández J, Redden D, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145:439-44.
32. Sistema Social de Indicadores del Ecuador (SIISE). Indicadores de SIISE, Necesidades básicas insatisfechas. Available: <http://www.siise.gob.ec/Publicaciones/2inf7.pdf> Accessed: 20 June 2011.
33. OMS. El lanzamiento de los patrones de crecimiento de la OMS. Available <http://www.who.int/childgrowth/launch/es/index.html> Accessed 4/8/2013.
34. Boonpleng W, Park CG, Gallo AM. Timing of adiposity rebound: a step toward preventing obesity. *Pediatr Nurs* 2012;38:37-42.
35. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes* 2006;30:s11-7.
36. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998;101:E5.
37. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Reddy KS. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Eng J Med* 2004;350(9):865-75.
38. Bernstein A. Emerging patterns in overweight and obesity in Ecuador. *Rev. Panam Salud Publica* 2008;24:71-4.
39. de Moraes AC, Fadoni RP, Ricardi LM, Souza TC, Rosaneli CF, Nakashima AT, Falcao MC. Prevalence of abdominal obesity in adolescents: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12:69-77
40. Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, Orea-Tejeda A, Vergara-Castaneda A, Keirns-Davis C, Villa-Romero A. Outcomes of a school-based intervention (RESCATE) to improve physical activity patterns in Mexican children aged 8-10 years. *Health Educ Res* 2010;25:1042-9
41. Zahner L, Puder JJ, Roth R, Schmid M, Guldimann R, Puhse U, Knopfli M, Braun-Fahrlander C, Marti B, Kriemler S. A school-based physical activity program to improve health and fitness in children aged 6-13 years ("Kinder-Sportstudie KISS"): study design of a randomized controlled trial [ISRCTN15360785]. *BMC Public Health* 2006;6:147
42. Barria M, Amigo H. Transición nutricional: una revisión del perfil latinoamericano. *Arch Latinoam Nutr* 2006;56:3-11

43. World Health Organization. Global recommendations of physical activity for health Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf Accessed: 23 April 2012
44. Mota J, Fidalgo F, Silva R, Ribeiro JC, Santos R, Carvalho J, Santos MP. Relationships between physical activity, obesity and meal frequency in adolescents. *Ann Hum Biol* 2008;35:1-10
45. Ekelund U, Luan J, Sherar LB, Esliger DW, Griew P, Cooper A; International Children's Accelerometry Database (ICAD) Collaborators. Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA* 2012;307:704-12
46. Tandon PS, Zhou C, Sallis JF, Cain KL, Frank LD, Saelens BE. Home environment relationships with children's physical activity, sedentary time, and screen time by socioeconomic status. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9:88
47. Delva J, O'Malley PM, Johnston LD. Racial/ethnic and socioeconomic status differences in overweight and health-related behaviors among American students: national trends 1986-2003. *J Adolesc Health*. 2006;39:536-45
48. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña Q. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid. *Med Clin (Barc)* 2003;121:725-32
49. Utter J, Scragg R, Mhurchu CN, Schaaf D. At-home breakfast consumption among New Zealand children: associations with body mass index and related nutrition behaviors. *J Am Diet Assoc* 2007;107:570-6
50. Mushtaq MU, Gull S, Mushtak K, Shahid U, Shad MA, Akram J. Dietary behaviors, physical activity and sedentary lifestyles associated with overweight and obesity, and their socio-demographic correlates, among Pakistani primary school children. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:130
51. Yang RJ, Wang EK, Hsieh YS, Chen MY. Irregular breakfast eating and health status among adolescents in Taiwan. *BMC Public Health* 2006;6:295
52. Roseman MG, Yeung WK & Nickelson J. Examination of weight status and dietary behaviors of middle school students in Kentucky. *J Am Diet Assoc* 2007;107:1139-45
53. Mardones M, Olivares S, Araneda J, Gómez N. Etapas del cambio relacionadas con el consumo de frutas y verduras, actividad física y control del peso en estudiantes universitarios chilenos. *Arch Latinoam Nutr* 2009;59:304-9
54. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 2012; 97:1029-26
55. Zhang S, Rattanaray L, Morrison JL, Nicholas LM, Lie S, McMillen IC. Maternal obesity and the early origins of childhood obesity: weighing up the benefits and costs of maternal weight loss in the periconceptional period for the offspring. *Exp Diabetes Res* 2011:585749
56. Rugholm S, Baker JL, Olsen LW, Schack-Nielsen L, Bua J, Sørensen TI. Stability of the association between birth weight and childhood overweight during the development of the obesity epidemic. *Obes Res* 2005;13:2187-94
57. Menezes RC, Lira PI, Oliveira JS, Leal VS, Santana SC, Andrade SL, Batista Filho M. Prevalence and determinants of overweight in preschool children. *J Pediatr*. 2011;87:231-7
58. UNICEF - Estado mundial de la infancia - Informes del "Estado mundial de la infancia" Available at: <http://www.unicef.org/spanish/sowc/>. Accessed 4/8/2013
59. Baya A, Perez-Cueto F, Vasquez-Monllor P, Kolsteren P. Antropometría de importancia cardio-metabólica. Referencias bolivianas para adolescentes. *Actual Nutr* 2009;10:130-54
60. Santos JL, Ho-Urriola JA, González A, Smalley SV, Domínguez-Vásquez P, Cataldo R, Obregón AM, Amador P, Weisstaub G, Hodgson MI. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children. *Nutr J* 2011;10:108

Table 1. Anthropometric characteristics of school children from 6 to 9 yrs old by gender and age.

	Gender		p [†]	Age groups (years)				p	Total
	Male	Female		6	7	8	9		
n	294	449		187	191	192	173		743
%	39.6	60.4		25.2	25.7	25.8	23.3		100
Age, years*	7.9 (1.1)	7.9 (1.1)	0.502	6.4 (0.2)	7.5 (0.3)	8.5 (0.3)	9.4 (0.2)	<0.001	7.9 (1.1)
Weight, kg*	26.1 (6.0)	26.1 (6.4)	0.862	21.4 (3.3)	24.6 (4.8)	27.2 (5.1)	31.6 (6.6)	<0.001	26.1 (6.2)
Height, cm*	122.6 (7.9)	122.5 (8.4)	0.882	114.2 (5.1)	119.9 (5.3)	125.5 (5.2)	131.2 (5.7)	<0.001	122.5 (8.2)
BMI, kg/m ² *	17.1 (2.3)	17.2 (2.6)	0.722	16.3 (1.8)	17.0 (2.4)	17.2 (2.4)	18.2 (2.9)	<0.001	17.2 (2.5)
WC, cm*	60.5 (6.8)	59.9 (7.6)	0.253	56.4 (4.8)	59.3 (6.1)	60.8 (6.6)	64.2 (9.2)	<0.001	60.1 (3)

*Mean (SD)
 SD = Standard deviation
 BMI= body mass index, (weight/height²)
 WC= waist circumference
 p[†]: students t-test
 p: ANOVA test

Table 2. Nutritional status in school children of Cuenca-Ecuador.

n=743	Gender			Age groups (years)				p trend * p between groups	Total % (95% CI)
	Male	Female	p	6 ^(a)	7 ^(b)	8 ^(c)	9 ^(d)		
Height/age ¹									
Stunting, %	7.5	5.6	0.29	7.5	7.3	6.3	4.1	0.523	6.4 (4.6-8.2)
Normal height, %	92.5	94.4	6	92.5	92.7	93.7	95.9		
Weight/Age ¹									
Normal weight, %	79.7	80.0	0.91	88.0	76.8	81.0	73.4	0.003	79.9 (77.0-82.8)
Overweight/obesity, %	20.3	20.0	5	12.0	23.2	19.0	26.6	0.004	20.1 (17.2-23.0)
								<0.001	
BMI ¹									
Normal weight, %	64.3	69.2	0.16	71.7	67.0	69.8	59.9	0.042	67.3 (63.9-70.7)
Overweight/obesity, %	35.7	30.8	3	28.3	33.0	30.2	40.1	0.019	32.7 (29.3-36.1)
								0.048	
BMI ²									
Normal weight, %	76.3	72.5	0.25	78.5	74.7	75.0	67.3	0.028	74.0 (70.8-77.2)
Overweight/obesity, %	23.7	27.5	4	21.5	25.3	25.0	32.7	0.019	26.0 (22.8-29.2)
Abdominal obesity									
No, %	90.5	88.6	0.42	92.5	89.5	90.6	84.3	0.079	89.4 (87.2-91.6)
Yes, %	9.5	11.4	8	7.5	10.5	9.4	15.7	0.015	10.6 (8.4-12.8)

(CI)= 95% Confidence interval

¹according to the WHO criteria, 2007

² according to the IOTF criteria, 2000

BMI= body mass index, (weight/height²)

Abdominal obesity according to the NHANES III criteria

p trend and *p between groups were calculated using the Chi square test

a= 6 years of age b= 7 years of age; c= 8 years of age d= 9 years of age

In the first analysis, we found a significant p-trend value inside the some groups (weight/age, BMI and WC).

Then we analyzed in pairs the differences between the different age groups (a with b, a with c and a with d and so on the different ages. We found significant differences between a and b; between a and d or between c and d in the different anthropometric measurements.

Table 3. Physical activity according to gender, age, overweight/obesity and poverty

	First tertile (0.0-3.0 points)	Second tertile (3.01-4.0 points)	Third tertile (4.01-10 points)	p
Mean (SD)	2.5 (0.6)	4.0 (0.0)	5.6 (0.7)	
% school children (CI)	45.4 (41.8-49.4)	27.2(23.9-30.5)	27.5(23.2-30.8)	
Gender				
Male, %	46.1	26.8	27.1	0.945
Female, %	44.9	27.5	27.7	
Age (yrs)				
6, %	43.4	31.3	25.3	0.751
7, %	47.5	26.8	25.7	
8, %	46.8	24.2	29.0	
9, %	43.5	26.5	30.0	
BMI¹				
Normal weight, %	44.5	26.0	29.5	0.207
Overweight/obesity, %	46.8	29.8	23.4	
BMI²				
Normal weight, %	44.4	25.9	29.6	0.129
Overweight/obesity, %	47.8	30.2	22.0	
Abdominal obesity				
No, %	44.7	26.7	28.6	0.152
Yes, %	50.6	31.2	18.2	
Poverty				
No, %	44.7	27.3	28.0	0.897
Yes, %	42.6	28.4	29.0	

(SD) = Standard deviation

(CI) = 95% Confidence interval

¹ according to the WHO criteria 2007

² according to the IOTF criteria 2000

BMI = body mass index, (kg/m²)

Abdominal obesity according to the NHANES III criteria

Poverty according to the SIISE 2003 criteria

Physical activity (PA) test validated with numeric scale from a minimum of 0 (less PA) to a maximum of 10 (more PA) points

p between groups were calculated using the Chi square test

Table 4. Poverty in school children according to gender, age and overweight/obesity.

	Poverty		p
	Yes (%)	No (%)	
% school children (CI)	26.2 (22.8-29.6)	73.8 (70.4-77.2)	
Gender			
Male, %	26.4	73.6	0.920
Female, %	26.0	74.0	
Age (yrs)			
6, %	21.5	78.5	0.368
7, %	26.0	74.0	
8, %	27.2	72.8	
9, %	30.3	69.7	
BMI¹			
Normal weight, %	28.4	71.6	0.062
Overweight/obesity, %	21.4	78.6	
BMI²			
Normal weight, %	27.5	72.5	0.078
Overweight/obesity, %	20.3	79.7	
Abdominal obesity			
No, %	21.7	73.3	0.359
Yes, %	21.3	78.7	

¹according to the WHO criteria 2007

² according to the IOTF criteria 2000

BMI= body mass index, (weight/height²)

Abdominal obesity according to the NHANES III criteria

Poverty according to the SIISE 2003 criteria

p between groups were calculated using the Chi square test

Table 5. Eating habits of school children according to gender, age and overweight/obesity.

	Daily breakfast (%)			Number of meals per day (%)			Eating fruits during the school break (%)		
	Every day 96.7 (95.4-98.0)	Sometimes or never 3.3 (2.0-4.6)	p	4-5 meals 85.9 (83.4-88.4)	3 or less meals 14.1 (11.6-16.6)	p	Yes 59.1 (55.5-62.7)	No 40.9 (37.4-44.4)	p
% school children (CI)									
Gender									
Male, %	95.5	4.5	0.141	86.5	13.5	0.843	54.4	45.6	0.034
Female, %	97.5	2.5		85.9	14.1		62.3	37.7	
Age (yrs)									
6, %	94.4	5.6	0.201	89.5	10.5	0.148	62.4	37.6	0.731
7, %	98.4	1.6		86.8	13.2		59.3	40.7	
8, %	96.8	3.2		86.7	13.3		56.9	43.1	
9, %	97.0	3.0		81.2	18.8		58.0	42.0	
BMI ¹									
Normal weight, %	97.1	2.9	0.348	85.7	14.3	0.629	60.5	39.5	0.307
Overweight/obesity, %	95.8	4.2		87.0	13.0		56.5	43.5	
BMI ²									
Normal weight, %	97.1	2.9	0.185	86.0	14.0	0.927	60.1	39.9	0.223
Overweight/obesity, %	95.0	5.0		85.7	14.3		54.9	45.1	
Abdominal obesity									
No, %	96.9	3.1	0.344	86.6	13.4	0.426	39.8	60.2	0.084
Yes, %	94.9	5.1		83.3	16.7		50.0	50.0	

(CI)= 95% Confidence interval

¹according to the WHO criteria 2007

² according to the IOTF criteria 2000

BMI= body mass index, (kg/m²)

Abdominal obesity according to the NHANES III criteria

p between groups were calculated using the Chi square test

Table 6. Relationship of lifestyle risk factors with body mass index and waist circumference in school children.

	Multiple linear regression					
	Body Mass Index			Waist circumference		
	β	SE	p	β	SE	p
Gender (female=0,male=1)	-0.098	0.199	0.622	0.213	0.527	0.687
Age, (yrs)	0.572	0.088	<0.001	2.594	0.235	<0.001
Physical activity test, (score)	-0.182	0.070	0.009	-0.445	0.185	0.016
Poverty, (non poor= 0, poor=1)	-0.589	0.234	0.012	-1.284	0.620	0.040
Father's education, (yrs)	-0.001	0.004	0.878	-0.007	0.011	0.560
Mother's education, (yrs)	-0.023	0.022	0.291	-0.007	0.058	0.911
Daily breakfast (yes=0, no=1)	0.293	0.572	0.609	1.220	1.516	0.421
Meals per day (4-5meals=0, 3 or less meals=1)	0.013	0.306	0.967	0.241	0.818	0.768
Eating fruits at break (yes=0, no=1)	0.443	0.199	0.027	0.953	0.529	0.072
(Constant)	13.602	0.865	<0.001	41.259	2.230	<0.001
	F _{9.585} = 6.91; p<0.001; R ² _{c.100} =8.2%			F _{9.584} =15.54; p<0.001; R ² _{c.100} =18.1%		

BMI= body mass index, (kg bodyweight/m height²)

Waist circumference: centimeters

Poverty according to the SIISE 2003 criteria.

Physical activity (PA) test validated with numeric scale from 0 (less PA) to 10 (more PA) points.

Table 7. Relationship of lifestyle risk factors with the presence of overweight/obesity and abdominal obesity in school children.

	Logistic Regression					
	Overweight/obesity ¹		Overweight/obesity ²		Abdominal obesity ³	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Gender (female=0, male=1)	1.19 (0.83-1.69)	0.353	0.82 (0.55-1.21)	0.315	0.64 (0.36-1.14)	0.126
Age, (yrs)	1.16 (0.99-1.36)	0.070	1.15 (0.97-1.37)	0.118	1.24 (0.96-1.59)	0.095
Physical activity test, (score)	0.87 (0.77-1.00)	0.043	0.85 (0.74-0.98)	0.027	0.82 (0.67-1.00)	0.048
Poverty, (non poor= 0, poor=1)	0.65 (0.42-1.00)	0.050	0.61 (0.37-0.99)	0.045	0.76 (0.38-1.49)	0.417
Father's education, (yrs)	1.00 (0.99-1.01)	0.913	1.00 (0.99-1.01)	0.697	1.00 (0.99-1.01)	0.903
Mother's education, (yrs)	0.99 (0.95-1.03)	0.529	0.97 (0.93-1.02)	0.216	0.99 (0.93-1.05)	0.780
Daily breakfast (yes=0, no=1)	1.05 (0.38-2.93)	0.923	1.51 (0.54-4.24)	0.434	1.08 (0.23-5.07)	0.920
Meals per day, (4-5meals=0, 3 or less meals=1)	1.06 (0.61-1.85)	0.830	1.17 (0.65-2.10)	0.594	1.27(0.57-2.86)	0.558
Eating fruits at break (yes=0, no=1)	1.17 (0.82-1.67)	0.395	1.42 (0.96-2.10)	0.076	1.70 (0.99-2.94)	0.057

¹ according to the WHO criteria 2007

² according to the IOTF criteria 2000

³ Abdominal obesity according to the NHANES III criteria

Poverty according to the SIISE 2003 criteria

Ferritin and risk of metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies

Victoria Abril-Ulloa, MSc^{1,2},
Gemma Flores-Mateo, MD, PhD³,
Rosa Solà-Alberich, MD, PhD¹,
Begoña Manuel-y-Keenoy, MD, PhD⁴,
Victoria Arija, MD, PhD^{1,3}.

¹Universitat Rovira i Virgili. Tarragona, Spain.

²Dirección de Investigación (DIUC), Universidad de Cuenca, Cuenca, Azuay, Ecuador.

³Unitat de Suport a la Recerca Tarragona-Reus, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Tarragona, Spain.

⁴University of Antwerp, Antwerp, Belgium.

Please address all inquiries to the corresponding author, Victoria Arija at: Nutrition and Public Health Unity. Universitat Rovira i Virgili, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Email: victoria.arija@urv.cat

Short running title: ferritin and metabolic syndrome

Abstract

Background

The impact of increased serum ferritin on the metabolic syndrome is unclear.

Objective: we performed a meta-analysis of observational studies to estimate whether there is an association between high serum ferritin levels and metabolic syndrome in adults.

Methods: Data source: The MEDLINE and the Cochrane Library databases were searched for studies published before December 2012.

Study selection: Observational studies assessing the association of serum ferritin levels with the metabolic syndrome were selected. There were no language restrictions.

Data extraction: Two investigators independently selected the eligible studies. Measures of association were pooled by using an inverse-variance weighted random-effects model. The heterogeneity among studies was examined using the I^2 index. Publication bias was evaluated using the funnel plot.

Results: Data synthesis: Ten cross-sectional studies and two prospective large studies met our inclusion criteria. The meta-analysis included 41,059 people of both genders from America, Asia and Europe.

The pooled odds ratio for the metabolic syndrome was 1.57 (95% CI: 1.45, 1.70) in subjects with the highest compared to those with the lowest serum ferritin level categories; P for heterogeneity = 0.126; I^2 = 26.9%. This finding was remarkably robust in the sensitivity analysis. We did not find publication bias.

Limitations: Since most of the studies included were cross-sectional we could not determine a cause-effect relationship between high ferritin and the metabolic syndrome. No intervention trials were found.

Conclusions: High serum ferritin level was associated positively with the metabolic syndrome in observational studies. The effect of excessive iron stores on the alterations underlying the metabolic syndrome needs to be elucidated.

Key words: ferritin, metabolic syndrome, meta-analysis.

Introduction

The metabolic syndrome, currently prevalent in 20% - 25% of the world's adult population, is a significant risk factor for cardiovascular disease and type 2 diabetes [1, 2]. It results from interactions between genetic and environmental factors that give rise to a clustering of abnormalities such as: raised fasting plasma glucose, abdominal obesity, elevated triglycerides, low HDL-cholesterol and high blood pressure [2, 3].

Several studies have observed positive associations between increased serum ferritin and the metabolic syndrome [4] and its components related with abnormalities in the metabolism of glucose [5, 6] and lipids [6, 7]. Nevertheless, the studies that found that high levels of serum ferritin are associated with the development of metabolic syndrome are not conclusive because some of them found this relationship in men but not in women [8], or vice versa [9,10]. The reasons for these discrepancies are not clear [8].

Ferritin is an accepted biomarker to evaluate body iron stores [11]. However, it can also increase in inflammatory conditions [12], so that high levels of ferritin do not always indicate iron overload. In order to evaluate the association between high body iron stores and the metabolic syndrome the influence of inflammation needs to be taken into account.

In order to address this issue we aim in this work was to meta-analyze the findings of published original research articles investigating the relationship between elevated serum ferritin and the presence of the metabolic syndrome in adults of both genders in prospective cohort and cross-sectional studies. Assessing the validity of high serum ferritin to predict the metabolic syndrome is relevant for both the clinician and public health areas. Individuals with high serum ferritin could then be preferentially targeted for more intensive screening and preventive interventions [13].

Methods

Data sources and search strategy

We searched MEDLINE for observational (cohort and cross sectional) studies investigating the association between biomarkers of iron such as serum ferritin and metabolic syndrome.

We used free text and the Medical Subject Heading (MeSH) terms "glucose", "insulin resistance", "metabolic syndrome", "iron", "ferritin", "transferrin". The search period was from January 1966 till December 2012; no language restrictions were added. We also searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials and reviewed the reference lists of the retrieved original articles.

Study selection

We included all observational studies that were conducted in adults aged ≥ 18 years, assessing the association between serum ferritin and metabolic syndrome. The exclusion criteria were the following: 1) no original research (reviews, editorials, non research letters), 2) studies not conducted in humans, 3) studies concerning children, adolescents and pregnant women, 4) study subjects with hemochromatosis, chronic liver disease, liver cirrhosis or chronic renal diseases 5) studies with participants with Type 1 diabetes mellitus or Type 2 diabetes mellitus 6) different

studies conducted on the same cohort. For study populations generating more than one report, the publication with the longest follow-up was selected.

Studies included in the meta-analysis were those that had available results in a form that could be used for the present analysis. The investigators of the original studies were contacted if relevant information on eligibility or key study data were not available in the published report.

Data extraction and quality assessment

Two investigators (GF-M and VA-U) independently reviewed the search results and selected articles to determine eligibility and to extract study data. A third investigator independently reviewed the published data (VA-V). They resolved discrepancies by consensus. Extracted data included information on author, country, age, percentage of men, design, outcomes, sample size, ferritin quantification technique and serum ferritin concentration. The STROBE statement was used to assess the quality of the observational studies [14].

For meta-analyses of observational studies in epidemiology, we followed the MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) guidelines [15]. Our study was registered on the website of the International prospective register of systematic reviews, PROSPERO (CRD42012002258).

Data synthesis and statistical analysis

The meta-analysis included two prospective studies and ten cross sectional studies. Measures of association (odds ratio, relative risks or hazard ratios) and their 95% CIs were extracted or derived by using the data reported in the publications. When several measures of association were reported, we chose the measure obtained from the model with the highest number of categories for ferritin concentration and as second choice, the measure adjusted for most covariates.

For the studies reporting only mean ferritin concentration we used linear discriminant function methods to calculate the relative risk comparing the first and the last tertile, quartile or quintile of the serum ferritin concentration distribution reported in the studies [16].

To pool odds ratio estimates from individual studies, we used an inverse variance weighted random-effects model. Heterogeneity was quantified with the I^2 statistic (I^2 values of 25%, 50% and 75% were considered as low, medium and high heterogeneity, respectively), which describes the proportion of total variation in the study estimates that is due to heterogeneity [17]. We used meta-regression to evaluate whether results were different depending on the study design (cohort compared with cross-sectional), or gender (men, women, both genders) or adjustment by C-reactive protein (CRP) level (yes versus no).

We used sensitivity analyses to assess the relative influence of each study on the pooled estimates by omitting one study at a time. Finally, we assessed publication bias using funnel plots [18]. Statistical analysis was performed using Stata software (version 11.0; Stata Corp, College Station, TX, USA).

Results

Study selection

The search strategy retrieved 574 unique citations (Figure 1). Of these citations, 553 were excluded after screening on the basis of title and abstract and 9 after full-text review, leaving ten cross sectional studies [4, 8-10, 19-24] and two prospective

cohort studies one performed in France [25] and one in Korea [26] for final inclusion in the meta-analysis.

The studies were published between 2004 and 2012. One study was performed in the United States [10] seven studies in Asia [8, 9, 19, 20, 22, 24, 26]; three in Europe [4, 23, 25] and one in Chile [21]. The number of subjects per study varied between 155 [21] to 13,084 [26]. Ten studies included both genders [4, 8-10, 18-22, 24]; one study was performed only in men [26] and one study only in women [24]. The techniques used to determine ferritin were immunoradiometric [9, 10, 19, 22] electrochemiluminescence [8, 23, 26] nephelometric immunoassay [4, 25] and enzyme linked immunosorbent assay [21] (Table 1). Seven studies adjusted by CRP [8, 10, 19-21, 23, 26] and five studies did not adjust [4, 9, 22, 24, 25]. The techniques used to measure CRP, a proinflammatory marker, were immunoturbidimetric assay [8, 19, 21], nephelometry [10, 26] and Immulite High Sensitivity CRP assay [23].

The mean, median of quartiles or geometric mean of ferritin reported in the different studies are presented in table 1. Three studies reported levels of ferritin $\geq 60\mu\text{g/L}$ for the highest quartile [8, 10, 22] in women, $\geq 168\mu\text{g/L}$ in postmenopausal women [10] and $\geq 147\mu\text{g/L}$ for men [8, 10, 22, 26]. The mean ferritin of the highest quartile of one study was $170\mu\text{g/L}$ in women and $257\mu\text{g/L}$ in men [9]. In other studies, the geometric means of the highest quartile were 231 (95% CI: 224-239) $\mu\text{g/L}$ and 131 (SE ± 1) $\mu\text{g/L}$ in women [19, 20], and 258 (SE ± 12) $\mu\text{g/L}$ and 327 (95% CI: 316-340) $\mu\text{g/L}$ in men [19, 20]. Other studies included in our meta-analysis, only reported mean or median levels of all participants [25] or of those with/without metabolic syndrome but did not report association values to develop it [4, 21, 23, 24]. All studies included in the meta-analysis tended to fulfill the prespecified quality criteria (Table 2).

The pooled odds ratio when comparing the highest to the lowest category of serum ferritin was 1.57 (95% CI: 1.45, 1.70); heterogeneity: $P = 0.126$; $I^2 = 26.9\%$.

The pooled odds ratio for men was 1.54 (95% CI: 1.39, 1.70); heterogeneity: $P = 0.908$; $I^2 = 0.0\%$; for women it was 1.56 (95% CI: 1.36, 1.79); heterogeneity: $P = 0.065$; $I^2 = 44.1\%$ and for studies that included both genders it was 1.92 (95% CI: 1.38, 2.66); heterogeneity: $P = 0.040$; $I^2 = 68.8\%$. Meta-regression and subgroup analysis showed that adjusting by CRP significantly influenced the pooled estimates ($P = 0.007$). The highest association between high ferritin and metabolic syndrome was detected in studies adjusted by CRP (odds ratio = 1.72 (95% CI: 1.52 – 1.94) compared to studies that did not adjust by CRP (odds ratio = 1.44 (95% CI: 1.32 – 1.56)). Other potential sources of heterogeneity such as study population or design did not influence pooled estimates.

In sensitivity analyses, the exclusion of individual studies did not modify the estimates substantially and the pooled odds ratio ranged from 1.54 to 1.59. Funnel plots did not suggest the presence of publication or related biases ($P = 0.201$).

The metabolic syndrome was defined according with the criteria by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria (ATP III) [3] in eleven studies [4, 8-10, 19-25] and by the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention (IDF) [1] in one study [26].

Discussion

In the present meta-analysis that included ten cross-sectional and two prospective studies we have found that higher concentrations or categories (tertiles or quartiles or quintiles) of serum ferritin are associated with a 57% higher presence of metabolic syndrome. This positive relationship was observed in the pooled odds ratio in men (odds ratio=1.54) and in women (odds ratio=1.56), but some individual studies did not find the association in both genders [8, 10, 19, 21]. The meta-analysis included subjects of both genders (27,148 men and 13,911 women) with a mean of age of 47 years (ranging from 20 to 89 years), from different countries around the world: America, Asia and Europe.

The strength of our study is that the analysis included a large number of subjects (41,059 participants). Besides, eleven [4, 8-10, 19-25] of the twelve studies used the ATP III criteria for diagnosis of the metabolic syndrome, which is important to reduce possible bias in the results of the individual studies. We also found low heterogeneity (26.9%) in our analysis.

One of the limitations of this meta-analysis is that cross sectional studies cannot be used to infer an etiologic role of serum ferritin on the risk of developing metabolic syndrome. However, we can consider that in addition to the ten-cross sectional studies [4, 8-10, 19-24], our results are supported by the observations of two prospective studies, conducted in France (944 participants) and in Korea (13,084 participants) [25, 26] that observed that high levels of serum ferritin preceded the development of metabolic syndrome. This is in line with longitudinal studies that noted that high serum ferritin could be a risk factor to develop chronic diseases [27-29]. Moreover, the sources of heterogeneity due to the design of the studies were low; this shows that study design did not influence in the results.

There is no clear cut-off value of serum ferritin concentration that defines the "high level" that can be considered as a risk factor of metabolic syndrome. The World Health Organization has identified levels of ferritin to define iron overload (>200 µg/L for men and >150 µg/L for women) [11]. In the studies included in our meta-analysis, we observed that cut-offs of ferritin (≥ 147 µg/L) in the highest quartile or quintile [8, 10, 22, 26] and the geometric mean of the highest quartile were similar or even lower to levels used to define iron overload in men. Median values of ferritin in the highest quartile in premenopausal (89 µg/L) and in postmenopausal women (212 µg/L) were associated with the presence of metabolic syndrome [10]. Thus, for premenopausal women, these levels were lower than those indicative of iron overload according to the WHO [8, 10, 22]. Some studies have observed that premenopausal women have a lower prevalence of hyperferritinemia compared with postmenopausal women, because of iron losses by menstruation and pregnancy [24]. These observations suggest that the metabolic syndrome could already develop in premenopausal women at ferritin levels that are lower than the WHO cut-offs. Several authors have postulated that levels of iron in the upper limit of the normal range are associated with pathological processes including cellular oxidative stress and cardiovascular disease [30, 31].

Another important consideration is that ferritin is an acute-phase reactant and, in the presence of acute or chronic inflammation, may raise several-fold above baseline

levels [12, 27]. Thus, in the studies adjusted by CRP, a proinflammatory marker, the odds ratio was higher (odds ratio = 1.72) [8, 10, 19-21, 23, 26] than studies not adjusting for this parameter (odds ratio = 1.44) [4, 9, 22, 24, 25]. By eliminating the confounder effect of inflammation, the association between high serum ferritin, as a marker of excessive body iron stores, and the metabolic syndrome was thus strengthened.

Some observational studies have found a relation between high concentrations of serum ferritin and components of metabolic syndrome like high blood glucose [5, 6] as well as development of type 2 diabetes mellitus [5, 32]. Several prospective studies following up large populations for 4 to 10 years in Europe (European Prospective Investigation of Cancer: EPIC Norfolk), Finland, Germany, United States, including men and women, have found that higher levels of serum ferritin increase the risk to develop diabetes two- to three- fold [27-29, 33]. In contrast, the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, in the United States, with 15,792 participants and 7.9 years of follow-up did not find any association between serum ferritin and components of the metabolic syndrome [13]. On the other hand, it is interesting that the detrimental effects of high body iron stores on glucose metabolism can be reversed when animals or humans are treated with therapies to decrease ferritin levels. For example, mice and rats with type 2 diabetes have shown improvements in glucose metabolism after dietary iron restriction or systemic iron chelation therapy or phlebotomy [34, 35], due to improvements of β -cell function [34]. Similar effects were observed in individuals with hemochromatosis who showed improved glucose tolerance after venesection; this was linked to an increase in the secretion of insulin [36]. Cooksey et al have shown that excess body iron decreases insulin secretion secondary to apoptosis of the β -cell. They suggest that a longer duration or a higher iron overload may be required to cause the critical loss of β -cells that leads to the appearance of diabetes [37]. Nonetheless, the pathophysiological mechanisms involved in the development of diabetes due iron overload are still not totally clarified [38, 39].

With respect to lipid metabolism there is evidence that high levels of ferritin are associated with hypertriglyceridemia [25, 26]. Two longitudinal studies, in France and in Korea, with a large number of participants have observed that high ferritin increases the risk of hypertriglyceridemia (triglycerides >1.69 mmol/L) by 51% in men [26] and two-fold in postmenopausal women, although this association was not observed in premenopausal women [24]. A cross sectional study in the United States also found an association between high serum ferritin and hypertriglyceridemia in men and in postmenopausal women [10]. In addition to these findings, the prospective study in Korea also observed that high ferritin increased the risk of having low HDL-cholesterol (<1.03 mmol/L) by 87% (26). Moreover, when animals or humans were treated with a diet low in iron (34) or phlebotomy [40], triglycerides decreased [34] and HDL-cholesterol increased significantly [40].

In summary, the results of the present meta-analysis indicate that high levels of ferritin are associated with a higher prevalence of the metabolic syndrome. The mechanisms and the direct association between increased ferritin and risk of metabolic syndrome are unclear. Further prospective studies are needed to confirm

our findings and to determine if elevated serum ferritin is an independent cause of the metabolic syndrome.

Acknowledgments

The authors declare that no competing interests exist.

V.A-U researched data, interpreted, analyzed the data and wrote the manuscript.

G.F-M researched data, interpreted, analyzed the data and reviewed the manuscript.

R.S-A wrote the manuscript, contributed to the discussion and reviewed the manuscript. B.M-Y-K wrote the manuscript, contributed to the discussion and reviewed the manuscript.

V.A-V. wrote the manuscript, contributed to the discussion, reviewed the manuscript and is the responsible of all data.

This work was supported by the Universitat Rovira i Virgili (Spain), the Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol (Spain), University of Antwerp (Belgium), University of Cuenca (Ecuador) and the grant of SENESCYT (Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación) (Ecuador).

References

1. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006. Available: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Accessed 9 October 2012
2. Reaven GM. Banting lecture 1988 (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001): 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* 285: 2486-2497.
4. Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, et al (2005). Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 28:2061-3.
5. Tuomainen TP, Nyysönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, et al (1997). Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 20:426-8.
6. Sharifi F, Nasab NM, Zadeh HJ (2008). Elevated serum ferritin concentrations in prediabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res* 5:15-8.
7. Lee BK, Kim Y, Kim YI (2011). Association of serum ferritin with metabolic syndrome and diabetes mellitus in the South Korean general population according to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008. *Metabolism* 60:1416-24.
8. Kim CH, Kim HK, Bae SJ, Park JY, Lee KU (2011). Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism* 60:414-20.
9. Shi Z, Hu X, Yuan B, Hu G, Pan X, et al (2008). Coexistence of anaemia and the metabolic syndrome in adults in Jiangsu, China. *Asia Pac J Clin Nutr* 17:505-13.
10. Jehn M, Clark JM, Guallar E (2004). Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 27:2422-8.
11. World Health Organization (WHO). Assessing the iron status of population. Geneva: WHO, 2007. p38-62. Available: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107. Accessed 7 January 2013.
12. Hentze, MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 142:24-38.
13. Jehn ML, Guallar E, Clark JM, Couper D, Duncan BB, et al (2007). A prospective study of plasma ferritin level and incident diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 165:1047-54.
14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, et al; STROBE Initiative (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370:1453-7.

15. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, et al (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283(15):2008-2012.
16. Greenland S, (1987). Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 9:1-30.
17. Higgins JP, Thompson SG (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539-58.
18. Egger M, Davey Smith G, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. London, United Kingdom: BMJ Books, 2001.
19. Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, et al (2008). Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4690-6.
20. Ryu SY, Kim KS, Park J, Kang MG, Han MA (2008). Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in some Korean rural residents. *J Prev Med Public Health* 41:115-20.
21. Leiva E, Mujica V, Sepúlveda P, Guzmán L, Núñez S, et al (2012). High Levels of Iron Status and Oxidative Stress in Patients with Metabolic Syndrome. *Biol Trace Elem Res* 151:1-8.
22. Kang HT, Kang HT, Linton JA, Shim JY (2011). Serum ferritin level is associated with the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: the 2007-2008 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chim Acta* 413:636-41.
23. Hämmäläinen P, Saltevo J, Kautianinen H, Mäntyselkä P, Vanhala M (2012). Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 11:116.
24. Choi KM, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al (2005). Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Metabolism* 54:1510-4.
25. Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, André P, Tichet J, et al (2007). Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 30:1795-801.
26. Park SK, Ryoo JH, Kim MG, Shin JY. Association of serum ferritin and the development of Metabolic Syndrome in Middle-Aged Korean men: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 35:2521-6.
27. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB (2004). Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 291:711-7.
28. Montonen J, Boeing H, Steffen A, Lehmann R, Fritsche A, et al (2012). Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetologia* 55:2613-21.
29. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyysönen K, Lakka HM, Punnonen K (1998). Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 317:727.
30. Yuan XM, Li W (2008) Iron involvement in multiple signaling pathways of atherosclerosis: a revisited hypothesis. *Curr Med Chem* 15:2157-2172.

31. Menke A, Fernández-Real JM, Munter P, Guallar E (2009). The association of biomarkers of iron status with Peripheral arterial disease in US adults. *BMC Cardiovasc Disord* 3: 34.
32. Ford ES, Cogswell ME (1999). Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 22:1978-83.
33. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, et al (2007). Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 50:949-56.
34. Cooksey RC, Jones D, Gabrielsen S, Huang J, Simcox JA, et al (2010). Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep^{-/-}) mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298:E1236-43.
35. Minamiyama Y, Takemura S, Kodai S, Shinkawa H, Tsukioka Ichikawa H, et al (2010). Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 298:E1140-9.
36. Hatunic M, Finucane FM, Norris S, Pacini G, Nolan JJ (2010). Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism* 59:1811-5.
37. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazil MW, Jones DL, et al (2004). Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology* 145:5305-12.
38. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L (2011). Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J Hepatol* 55:920-932.
39. Green A, Basile R, Rumberger JM. (2006) Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism* 55:1042-5.
40. Valenti L, Moscatiello S, Vanni E, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al (2011). Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling—a propensity score-adjusted observational study. *QJM* 104:141-9.

Figure 1. Flow diagram of the study selection process.

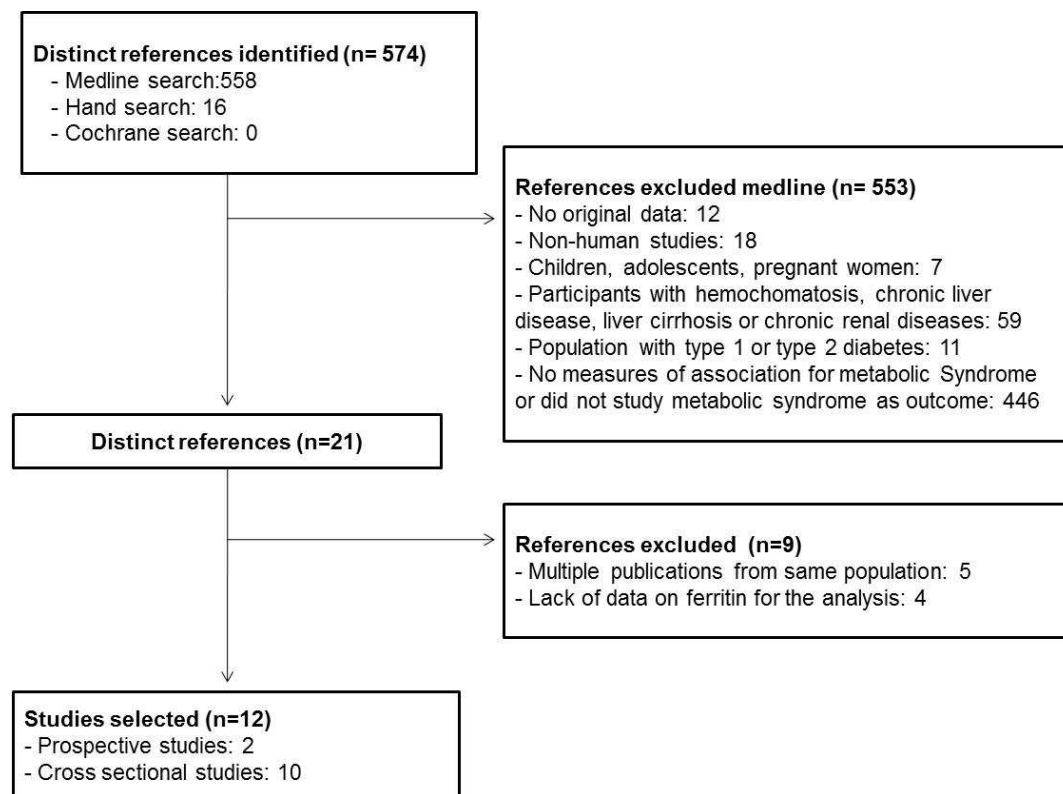
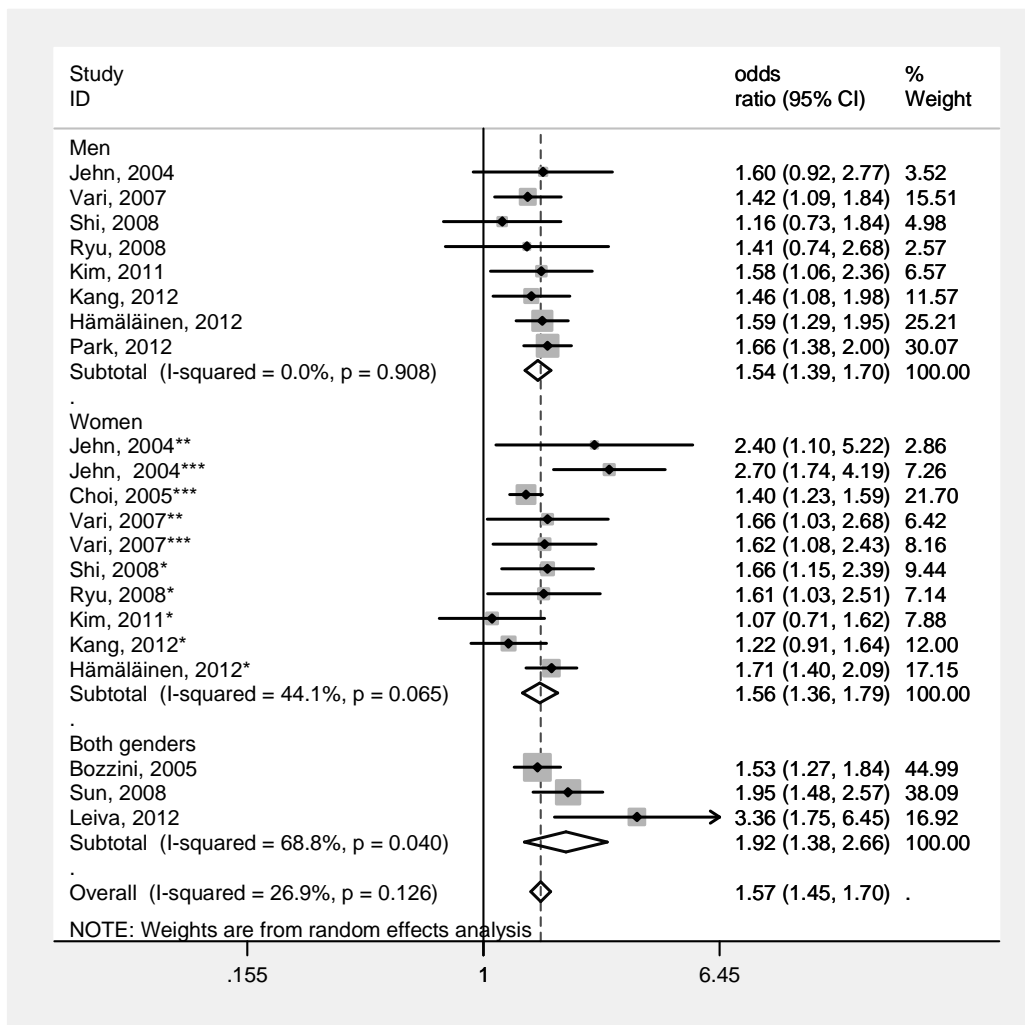


Figure 2. Forest plot showing the association of high ferritin with the metabolic syndrome.



Pooled odds ratio of ten cross sectional and two cohort studies (Vari, 2007; Park, 2012) comparing the presence of metabolic syndrome in the highest and lowest category of ferritin in men, women, both genders and overall.

The area of each square is proportional to the inverse of the variance of the odds ratio. Horizontal lines represent 95% CI. Diamonds represent pooled estimates from inverse-variance weighted random-effects models.

Women*: Does not discriminate between premenopausal and postmenopausal women

Women**: premenopausal women

Women***: postmenopausal women

Table1. Cross sectional and cohort studies on Ferritin level and presence of the Metabolic Syndrome

First author Year	Country	Population	Men (%)	Age (mean) years	Sample	Nr cases/ Nr noncases	Ferritin Assessment (technique)	Ferritin concentration (µg/L)	
								men	women
Jehn, 2004	U.S.	NHANES III (1988-1994) U.S. Population	48	48	5,949	965/4,499	Immunoradiometric assay	Q1:62 ^a Q4:318 ^a	Premenopausal: Q1:11 ^a Q4:89 ^a Postmenopausal: Q1:35 ^a Q4:212 ^a
Bozzini, 2005	Italy	Verona Heart Project	73	58	479	269/210	Nephelometric immunoassay	Both genders: With MS: 124 (111-138) ^b Without MS: 83 (73-94) ^b	
Choi, 2005	Korea	Welfare Centers of Seoul	0	72	959	422/537	-----	-----	With MS: 74±2 ^c Without MS: 59±2 ^c
Vari, 2007	France	Metropolitan DESIR cohort French people 6 years of follow up	49	47	944	Baseline: 168/776 After 6 years: 242/702	Immunolatex spheres and nephelometry	At baseline 178±90 ^d	At baseline Premenopausal women: 56±40 ^d Postmenopausal women: 92±54 ^d
Shi, 2008	China	The 2002 National Nutrition and Health survey	46	40-49	2,816	3,97/2,419	Radioimmunoassay	Q4: 257 (176-500) ^e	Q4:170 (96-504) ^e
Sun, 2008	China	Nutrition and Health of Aging population in China study	44	58	3,165	1,377/3,165	Immunoradiometric kit	Q1: 71 (68-73.2) ^b Q4: 327 (316-340) ^b	Q1:52 (51-54) ^b Q4:231 (224-239) ^b
Ryu, 2008	Korea	Korean Rural GENOMIC Cohort	38	58	1,444	585/859	-----	Q1:45±2 ^f Q4:258±12 ^f	Q1: 17±2 ^f Q4: 131±1 ^f
Kim, 2011	Korea	Healthy volunteers	53	51	7,253	-----	Chemiluminescent 2-site sandwich Immunoassay	176±108 ^d	75±55 ^d
Park, 2011	Korea	Check-up of	100	44	13,084	2,127/10,957	Electrochemilu-minescence	At baseline	-----

2012		men in Health Promotion Center						immunoassay	112±64 ^d	
Leiva, 2012	Chile	Research program of Risk Factors for Cardiovascular Disease of Talca. Chile	31	57	155	85/70		Enzyme-linked immunosorbent assay	With MS 72 (47-112) ^g Without MS 55 (36-96) ^g	With MS 54(34-85) ^g Without MS 27 (13-60) ^g
Kang, 2012	Korea	South Korean general population KNANHES IV (2007-2008)	44	48	7,346	2,077/5,269		Immunoradiometric assay	Q1: 46(33, 55) ^h Q4:194(167, 247) ^h	Q1: 13 (9, 17) ^h Q4: 90 (75, 114) ^h
Hämäläinen, 2012	Finland	People invited to health check up in 2004	45	52	766	385/381		Electrochemiluminescence immunoassay	With MS 216±165 ^d Without MS 151±112 ^d	With MS 94±75 ^d Without MS 61±48 ^d

^a Median of quartile

^b Geometric mean (95% CI)

^c Geometric mean ± SD

^d Mean ± SD

^e Mean of quartile (minimum-maximum)

^f Geometric mean ± SE

^g Geometric mean (range)

^h Median (range)

SD: standard deviation

SE: standard error

CI: confidence interval

MS: metabolic syndrome

Q1: quartile 1

Q4: quartile 4

Ryu, 2008: article in Korean; Vari, 2007 and Park, 2012: prospective studies

Table 2. Quality criteria of the observational studies.

■ Yes; □ No; - Not Applicable Reference number ():	Item Nro	*Vari, 2007 (25)	*Park, 2012 (26)	Jehn, 2004 (10)	Bozzini, 2005 (4)	Choi, 2005 (24)	Shi, 2008 (9)	Sun, 2008 (19)	Kim, 2011 (8)	Leiva, 2012 (21)	Kang, 2012 (22)	Hämäläinen, 2012 (23)	
Title and abstract	1	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■
a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■
Introduction	2	■	■	■	-	■	■	■	-	■	■	■	■
Background/rationale: Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	3	■	■	■	□	■	■	■	-	■	■	□	■
Objectives: State specific objectives, including any prespecified hypotheses	4	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Methods	4	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Study design: Present key elements of study design early in the paper	5	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Setting: Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Participants	6	■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(a1) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	7	-	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
(a2) Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	7	■	□	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(b1) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	7	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Variables: Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	8*	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Data sources/ measurement: For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	9	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Bias: Describe any efforts to address potential sources of bias	10	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Study size: Explain how the study size was arrived at	11	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Quantitative variables: Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	12	■	■	■	□	■	■	■	-	■	■	■	■
Statistical methods:	12	■	■	■	□	■	■	■	-	■	■	■	■
(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	12	■	■	■	□	■	■	■	-	■	■	■	■
(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	12	■	■	■	□	■	■	■	-	■	■	■	■
(c) Explain how missing data were addressed	12	■	■	■	□	■	■	■	-	□	■	■	■

(d1) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed		■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(d2) Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy		-	-	■	□	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
(e) Describe any sensitivity analyses		■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Results																					
Participants:	13*																				
(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analyzed		■	■	■	■	■	■	■	-	□	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
(b) Give reasons for non-participation at each stage		■	■	■	-	■	■	■	-	■	■	□	■	■	■	■	■	■	■	■	■
(c) Consider use of a flow diagram		□	■	□	□	□	□	□	-	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Descriptive data:	14*																				
(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders		■	■	■	■	■	■	■	-	□	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest		■	■	■	□	■	■	■	-	□	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
(c) Cohort study—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)		■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Outcome data:	15*																				
Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time		■	■	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures		-	-	■	■	■	■	■	-	□	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Main results:	16																				
(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included		■	■	■	□	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Other analyses: Report other analyses done—eg, analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	17	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Discussion																					
Key results: Summarise key results with reference to study objectives	18	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Limitations: Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	19	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Interpretation: Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	20	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Generalisability: Discuss the generalisability (external validity) of the study results	21	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Other information																					
Funding: Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	22	■	-	■	■	-	■	■	-	□	■	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□

*Vari,2007, Park, 2012: prospective studies
 **Ryu, 2008: Article in Korean

High serum Ferritin and lipid metabolism: a systematic review and meta-analysis

Abril-Ulloa V^{1,2}; Solà-Alberich R¹; Manuel-y-Keenoy B³; Arija V¹.

¹ Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain.

² Dirección de Investigación (DIUC), Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

³ University of Antwerp, Antwerp, Belgium.

Corresponding author:

Please address all inquiries to the corresponding author, Victoria Arija at: Nutrition and Public Health Unity, Universitat Rovira i Virgili, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Email: victoria.arija@urv.cat

Abstract

Background: High levels of iron or/and ferritin has been associated with lipid alterations like hypertriglyceridemia and/or low HDL cholesterol. However the consistence of these associations are unknown.

Objective: Our aim was to conduct a systematic review and a meta-analysis of previously published studies that assess the association between ferritin and hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol in adult population.

Methods: The MEDLINE and the Cochrane Library databases were searched for studies published before March, 2013. We selected observational studies that assessed serum ferritin levels and hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol as outcomes. There were no language restrictions. Measures of association were pooled by using an inverse-variance weighted random-effects model. The heterogeneity among studies was examined using the I^2 index. Publication bias was evaluated using the funnel plot.

Results: The systematic review and the meta-analysis included two cohorts and nine cross sectional studies with adult people of both genders of different countries in the world. For high levels of ferritin and hypertriglyceridemia the combined Odds Ratio was 1.63 (95% CI: 1.41-1.87), p for heterogeneity = 0.008; $I^2=57\%$. For high levels of ferritin and low HDL cholesterol the combined odds ratio was 1.28 (1.10-1.49), p for heterogeneity = 0.016; $I^2=55.8\%$. These findings were remarkably robust in the sensitivity analysis. We did not find any publication bias for publications that studied the association between high levels of ferritin with hypertriglyceridemia and with low HDL cholesterol.

Conclusions: Our findings suggest that high serum ferritin levels similar to those to define iron overload are associated positively with hypertriglyceridemia and with low HDL cholesterol in adult population. However, more prospective studies are needed to confirm this association.

Key words: ferritin, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol.

Introduction

Several studies in different populations have reported that increased ferritin concentration was positively associated with the risk of develop metabolic syndrome and type 2 diabetes (Kim, 2011; Lee BK, 2011), abnormal lipid metabolism (Wlazlo N, 2012; Kim, 2012) atherosclerosis (Dominguez-Rodriguez A, 2012) and other diseases (You, 2005).

Serum ferritin levels have been proposed as a biomarker of body iron stores (WHO, 2007), although it could increase during inflammation (WHO, 2007; Thurnham DI, 2010). Some studies have found positive correlation between ferritin and high level of triglycerides (Kim, 2011) and with low HDL-cholesterol (Lee, BK, 2011) that are known as important cardiovascular risk factors (Boullard, 2012; Barter, 2011). Moreover, the localization of ferritin in the arteries may contribute to the oxidation of lipids by mechanisms within the vessel wall that lead to atherosclerosis (Dominguez-Rodriguez A, 2012)

Besides, iron overload has been related with triglycerides in patients with familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia independently of other factors those traditionally affecting triglycerides such as waist circumference, sex, age and alcohol consumption (Mateo Gallego 2010).

This evidence is important since dietary iron could represent a modifiable factor that influences dyslipidemia and diabetes particularly in individuals with genetic susceptibility for iron overload (Kim, 2012).

The aim of our study was meta-analyze the relationship between high levels of ferritin with triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol in adult population.

Methodology

Data sources and search strategy

We searched MEDLINE for observational (cohort and cross sectional) studies investigating the association between biomarkers of iron such as serum ferritin and high triglycerides and low HDL cholesterol.

We used free text and the Medical Subject Heading (MeSH) terms "iron", "ferritin", "triglycerides", "HDL cholesterol", "serum lipids", "metabolic syndrome" and "cholesterol". We got 2515 articles.

The search period was from January 1966 till February 2013; no language restrictions were added. We also searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials and reviewed the reference lists of the retrieved original articles.

Study selection

We included all observational studies that were conducted in adults aged ≥ 18 years, assessing the association between serum ferritin and triglycerides and/or Hypertriglyceridemia, between serum ferritin and HDL cholesterol and/or low HDL cholesterol and between serum ferritin and high or not high LDL cholesterol (ATP III).

The exclusion criteria were the following: 1) no original research (reviews, editorials, non research letters), 2) studies not conducted in humans, 3) studies concerning children, adolescents and pregnant women, 4) study subjects with hemochromatosis, chronic liver disease, liver cirrhosis or chronic renal diseases, 5) different studies conducted on the same cohort. For study populations generating more than one report, the publication with the longest follow-up was selected.

Studies included in the meta-analysis were those that had available results in a form that could be used for the present analysis. The investigators of the original studies were contacted if relevant information on eligibility or key study data were not available in the published report.

Data extraction and quality assessment

Two investigators (VA and VA-U) independently reviewed the search results and selected articles to determine eligibility and to extract study data. A third investigator independently reviewed the published data (RS-A). They resolved discrepancies by consensus. Extracted data included information on author, country, age, percentage of men, design, outcomes, sample size, ferritin quantification technique assessment, and serum ferritin concentration. The STROBE statement was used to assess the study quality of the observational studies (von Elm, 2007).

For meta-analyses of observational studies in epidemiology, we followed MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) guidelines (Stroup, 2000) and was registered on the website of the International prospective register of systematic reviews, PROSPERO (CRD42013003579).

Data synthesis and statistical analysis

The meta-analysis included two prospective studies and nine cross sectional studies. Measures of association (odds ratio) and their 95% CIs were extracted or derived by using data reported in the publications. When several measures of association were reported, we chose the measure obtained from the model with the highest number of categories for ferritin concentration and as second choice the measure adjusted for most covariates.

For the studies reporting only mean ferritin concentration we used linear discriminant function methods to calculate the relative risk comparing the first and the last tertile, quartile or quintile of the serum ferritin concentration distribution reported in the studies (Greenland 1987).

To pool odds ratio estimates from individual studies, we used an inverse variance weighted random-effects model. Heterogeneity was quantified with the I^2 statistic (I^2 values of 25%, 50% and 75% were considered as low, medium and high heterogeneity, respectively) (Huedo-Medina TB, 2006) which describes the proportion of total variation in study estimates due to heterogeneity (Higgins 2002). We used meta-regression to evaluate whether results were different depending on the study design (cohort compared with cross-sectional), or gender (men, women, both genders) or adjustment by C-reactive protein (CRP) level (yes versus no).

We used sensitivity analyses to assess the relative influence of each study on the pooled estimates by omitting one study at the time. Finally, we assessed publication bias using funnel plots (Egger, 2001). Statistical analysis was performed using Stata software (version 11.0; Stata Corp, College Station, TX, USA).

Also the effect sizes (Cohen d method) of the studies were calculated. The overall standardized mean difference was calculated under a random effects model with 95% confidence interval with significance values using Stata Software.

Results

Study selection

The search strategy retrieved 2522 unique citations (Figure 1), of which, 2499 were excluded after screening on the basis of title and abstract and 11 after full-text review leaving nine cross sectional studies (Oshaug, 1995, Jehn, 2004; Fernández, 2005; Ryu, 2008, Syrovatka, 2009; Yoo, 2012, Williams 2002; Sun, 2008; Choi, 2005) and three prospective cohort studies one performed in France (Vari, 2007), one in Germany (Montonen, 2012) and one in Korea (Park, 2012) for final inclusion in the systematic review and meta-analysis. We contacted the authors of 8 studies and we were able to obtain the original data from two authors to include in our meta-analysis (Fernández, 2005; Williams, 2002).

Study characteristics

The studies were published between 1995 and 2012. One study was performed in the United States (Jehn, 2004) five studies in Asia (Ryu, 2008; Choi, 2005; Sun, 2008; Yoo, 2012; Park, 2012); four in Europe (Oshaug, 1995; Fernández, 2005; Vari, 2007; Syrovatka, 2009) and one in Oceania (Williams, 2002). The number of subjects per study varied between 151 (Syrovatka, 2009) to 12,013 (Park, 2012). Six studies included both genders (Jehn, 2004; Vari, 2007; Ryu, 2008; Yoo, 2012; Williams, 2002; Sun, 2008); four studies were performed in men (Oshaug, 1995; Fernández, 2005; Syrovatka, 2009; Park, 2012) and one study only in women (Choi, 2005). The techniques used to determine ferritin were immunoradiometric (Jehn, 2004; Sun, 2008; Yoo, 2012) electrochemiluminescence (Park, 2012) nephelometric immunoassay (Vari, 2007) and immunoassay (Oshaug, 1995; Williams, 2002; Fernández, 2005; Syrovatka, 2009) (Table 1). Only two studies adjusted by CRP (Jehn, 2004; Park, 2012). The technique used to measure CRP, a proinflammatory marker, was nephelometry (Jehn, 2004; Park, 2012).

Seven studies defined hypertriglyceridemia (Williams, 2002; Jehn, 2004; Fernández, 2005; Vari, 2007; Yoo, 2012; Park, 2012; Choi, 2005) and five studies low HDL cholesterol (Jehn, 2004; Vari, 2007; Yoo, 2012; Park, 2012; Choi, 2005) in agreement with the ATP III criteria (ATP III).

Two studies that reported positive association of ferritin with hypertriglyceridemia showed means \pm SD of ferritin of 128.77 \pm 82.68 μ g/L (Williams, 2002) and 200 \pm 156 μ g/L (Fernández, 2005) in both genders and in men respectively. Other studies that have found positive association with hypertriglyceridemia showed levels of ferritin >231 μ g/L in men and >168 μ g/L in postmenopausal women (Jehn, 2004) in the highest quartile and >155.8 μ g/L in men in the highest quintile (Park, 2012). Only the second one of these studies (Park, 2012) showed positive association with low HDL cholesterol with this level of ferritin.

One study that reported mean \pm SE of ferritin in the third tertile of 150 \pm 1.0 for men and 56.4 \pm 1.0 for women (Yoo, 2012) did not show significant association with hypertriglyceridemia; although these same levels showed positive association between ferritin with low HDL in women but not in men. One study reported a geometric mean \pm SD of 61.4 \pm 2.0 that was found in women with hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol (Choi, 2005). One prospective study reported the mean \pm SD of men and women at baseline (Vari, 2007).

The mean, median of quartiles or geometric mean of ferritin reported in the different studies are presented in table 1. All studies included in the meta-analysis tended to fulfill the prespecified quality criteria (Table 2).

Main analysis and summary of result

We meta-analyzed the studies that had data of ferritin with hypertriglyceridemia (six studies: Jehn, 2004; Fernández, 2005; Yoo, 2012; Choi, 2005; Vari, 2007; Park, 2012) and then we meta-analyzed all studies that included data of ferritin and tryglicerides (eleven studies: Oshaug, 1995; Jehn, 2004; Fernández, 2005; Ryu, 2008; Syrovatka, 2009; Yoo, 2012; Williams 2002; Sun, 2008; Choi, 2005; Vari, 2007; Park, 2012). We did the same for HDL cholesterol, including five with definition of low HDL cholesterol (Jehn, 2004; Vari, 2007; Yoo, 2012; Park, 2012; Choi, 2005) and ten studies with HDL cholesterol (Oshaug, 2005; Ryu, 2008; Syrovatka, 2009; Jehn, 2004; Vari, 2007; Yoo, 2012; Park, 2012; Choi, 2005).

For hypertriglyceridemia that included seven studies, the pooled odds ratio when comparing the highest to the lowest category of serum ferritin was 1.65 (95% CI: 1.39-1.96); heterogeneity: $p = 0.006$; $I^2 = 59.2\%$. The pooled odds ratio for men was 1.64 (95% CI: 1.32-2.03); heterogeneity: $p = 0.117$; $I^2 = 45.8\%$; for women it was 1.70 (95% CI: 1.26-2.29); heterogeneity: $p = 0.007$; $I^2 = 68.8\%$ (figure 2). The pooled odds ratio and other data for ten studies are shown in table 3.

Sources of heterogeneity such as study population, design or adjusted by CRP did not influence pooled estimates. Also, we meta-analyzed studies that included data of ferritin and triglycerides without classification in hypertriglyceridemia or not and studies with classification of hypertriglyceridemia or not; and we found similar association in pooled odds ratio (1.65; 95% CI: 1.46, 1.85); heterogeneity: $p = 0.001$; $I^2 = 61.4\%$ (Table 3).

For low HDL cholesterol that included five studies, the pooled odds ratio was 1.28 (95% CI: 1.10-1.49); heterogeneity $p = 0.016$; $I^2 = 55.8\%$. The pooled odds ratio for men was 1.34 (0.99-1.82) heterogeneity: $p = 69.0$; $I^2 = 0.022\%$; for women was 1.19 (95%CI: 1.07-1.32) heterogeneity: $p = 0.455$; $I^2 = 0.0\%$ (figure 3). Sources of heterogeneity such as study population, design or adjusted by CRP did not influence pooled estimates. We also meta-analyzed studies that included data of ferritin and HDL cholesterol with classification and not classification of low HDL cholesterol and found a pooled odds ratio of 1.06 (95%CI: 0.94-1.19) heterogeneity: $p = 0.000$; $I^2 = 81.0\%$.

In sensitivity analyses, the exclusion of individual studies did not modify the estimates substantially and the pooled odds ratio ranged from 1.54 (1.33-1.79) to 1.73 (1.43-2.09) for hypertriglyceridemia and from 1.18 (1.07-1.30) to 1.31 (1.11-1.53) for low HDL cholesterol. Funnel plots did not suggest the presence of publication or related biases for hypertriglyceridemia ($p = 0.082$) and for low HDL cholesterol ($p = 0.840$).

For LDL cholesterol, the pooled odds ratio when comparing the highest to the lowest category of serum ferritin was 1.10 (95% CI: 0.88-1.37); heterogeneity: $p = 0.000$; $I^2 = 87.7\%$. The pooled odds ratio for men was 1.06 (95% CI: 0.93-1.22); heterogeneity: $p = 0.972$; $I^2 = 0.0\%$; for women it was 1.13 (95% CI: 0.75-1.69); heterogeneity: $p = 0.000$; $I^2 = 95.1\%$ (figure 4).

Sources of heterogeneity such as study population, design or adjusted by CRP did not influence pooled estimates. In sensitivity analyses, the exclusion of individual studies did not modify the estimates substantially and the pooled odds ratio ranged from 0.95 (0.87-1.03) to 1.14 (0.87-1.50). Funnel plots did not suggest the presence of publication or related biases ($p = 0.543$).

We analyzed the standardized mean difference (SMD) for studies that provided required data for this analysis of ferritin and triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol. So we included six studies for triglycerides, seven for HDL cholesterol and five for LDL cholesterol. For ferritin and triglycerides we got SMD=0.75; 95%CI, 0.36-1.14; $I^2=97.2\%$; $p=0.000$; for the analysis of HDL cholesterol SMD=-0.12; 95%CI, -0.21-0.4; $I^2=64.0\%$; $p=0.005$ and for LDL cholesterol SMD=0.14; 95%CI, 0.02-0.27; $I^2=81.0\%$; $p=0.000$.

Discussion

In our meta-analysis we found a positive association between high levels of ferritin with hypertriglyceridemia in seven studies with cut-offs in agreement with ATP III criteria (Williams, 2002; Jehn, 2004; Fernández, 2005; Vari, 2007; Yoo, 2012; Park, 2012; Choi, 2005) with a population of 19,988 men and women and an age mean of 45 years of New Zealand, United States, Spain, France and Korea. When we included studies that have data of ferritin and triglycerides without definition for hypertriglyceridemia (11 studies: Oshaug, 1995, Jehn, 2004; Fernández, 2005; Ryu, 2008, Syrovatka, 2009; Yoo, 2012; Williams 2002; Sun, 2008; Choi, 2005; Vari, 2007; Park, 2012) we have found the same association in pooled odds ratio but we found higher heterogeneity than in studies with cut-offs for triglycerides in pooled estimates in men (62.4% vs 45.8%) that influenced the total heterogeneity showed a slighter higher heterogeneity in the pooled estimated of all population (64.0% vs

57%) (Williams, 2002; Jehn, 2004; Fernández, 2005; Vari, 2007; Yoo, 2012; Park, 2012; Choi, 2005].

The meta-analysis for ferritin and low HDL cholesterol included five studies with 21,524 men and women of an age mean of 45 years. A significant positive association was found between high levels of ferritin with low HDL cholesterol in women (Jehn, 2004; Vari, 2007; Yoo, 2012; Choi, 2005) but no in men. When we included all studies of HDL cholesterol (Oshaugh, 2005; Ryu, 2008; Syrovatka, 2009; Jehn, 2004, Vari, 2007; Yoo, 2012; Park, 2012; Choi, 2005) we found the positive association in women but higher heterogeneity.

We did not find association between ferritin and LDL cholesterol probably due we had a limited number of studies (Yoo, 2012; Ryu, 2008; Syrovatka, 2009; Choi, 2005) and they did not include cut-offs for LDL cholesterol.

In respect to the standardized mean difference we found that the mean effect size was significant for HDL Cholesterol ($d=-0.12$; 95%CI, -0.21-0.4) but not for triglycerides and for LDL cholesterol. Also we have found a significant heterogeneity especially for ferritin and triglycerides ($I^2=97.2\%$), and for LDL cholesterol ($I^2=81.0$) and medium heterogeneity for HDL cholesterol ($I^2=64.0\%$).

The strength of our study is that we include a high number of people of different countries in the world. Also, the heterogeneity of our results is moderate when included studies of triglycerides and HDL cholesterol with cut-offs.

A study showed serum ferritin mean level of 200 $\mu\text{g/L}$ in men with hypertriglyceridemia (Fernández, 2005). Other study that showed positive association between ferritin with hypertriglyceridemia but not with low HDL cholesterol showed levels of ferritin in higher quartile >230 mg/dl in men and >168 mg/dl in postmenopausal women (Jehn, 2004). Another study that found association between ferritin and hypertriglyceridemia and HDL cholesterol showed levels on the higher quintile >155 mg/dl in men (Park, 2012). These levels are similar to cut-offs of World Health Organization to indicate iron overload (>200 $\mu\text{g/L}$ for men and >150 $\mu\text{g/L}$ for women) (WHO, 2007). Other study found positive association between ferritin with hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol with lower levels of ferritin (Choi, 2005), but the age mean of the population was 72 years and it included only postmenopausal women, this could indicate that there are other factors that could interfere in this association, and these factors with lower levels of ferritin of those that define iron overload could damage metabolic ways by unknown mechanisms.

So, with the evidence of the studies included in our meta-analysis it is difficult to define a level of ferritin that is involved in the development of disorders related with triglycerides and HDL cholesterol. However we can suggest that levels of ferritin close to those to define iron overload could be implicated in metabolic disorders related with lipids.

On the other hand we found some limitations like, in our meta-analysis only two studies included adjusted data by C Reactive Protein (CRP) that is a marker of inflammation, so, high levels of ferritin as $200\pm 156\mu\text{g/L}$ (Fernández, 2005) in men, could be due to inflammatory state and not due to iron overload (Thurnham, 2010; WHO, 2007). Moreover, the studies included are mainly cross sectional studies (Oshaugh, 1995, Jehn, 2004; Fernández, 2005; Ryu, 2008, Syrovatka, 2009; Yoo, 2012; Williams 2002; Sun, 2008; Choi, 2005). We only found two cohort studies (Vari, 2007; Park, 2012) that included data of ferritin and its relationship with triglycerides and HDL cholesterol. Cross sectional studies are unreliable to determine if high levels of ferritin increase the risk to develop hypertriglyceridemia or low HDL cholesterol (Yoo, 2012).

Several studies have reported correlation or association between ferritin and cardiovascular risk factors as hypertriglyceridemia and metabolic syndrome (Lee BK, 2011, Kim, 2011).

A study in 12090 Korean individuals reported correlation between ferritin and triglycerides ($r=0.203$ $p<0.001$ and $r=0.167$ $p<0.001$ in men and women respectively) (KIM, 2011).

Other study that included 2120 premenopausal women observed that the association between ferritin with hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol increases across quartiles of ferritin (Lee BK, 2011). These results are in agreement with our findings, although the relationship between ferritin with HDL cholesterol was significant in women but not in men, that it could suggest an hormonal difference may play a role in the association between ferritin levels and low HDL cholesterol risk as other observations in the relation of ferritin levels and type 2 diabetes mellitus risk (Zhao, 2012).

In a study, patients with iron overload showed the presence of the so-called "atherogenic dyslipidemia" characterized by higher triglycerides and lower HDL cholesterol compared with control groups. Besides higher ferritin concentration was significantly associated with the increase in triglycerides ($r = 0.42$, $P < 0.01$) and to the decrease in HDL-C plasma concentration ($r = -0.39$, $P < 0.01$). These correlations remained significant when adjusting by BMI and / or HOMA-IR (Meroño, 2011). Overall, these results provide evidence of increased oxidative stress; impaired glucose metabolism and endothelial dysfunction in iron overload patients (Meroño, 2011).

Besides, ferritin explains approximately 10% of the variations in triglyceride concentration in patients with familial hypertriglyceridemia independent to other factors traditionally affecting triglycerides such as waist circumference, blood glucose, sex, age, and alcohol consumption (Mateo Gallego, 2010). In this study observed that iron overload determined by ferritin with mean of 170 (interquartile range: 98.0-244) was present in 20% of these patients, and it was positively correlated ($r=0.328$ $p=0.010$) (Mateo Gallego, 2010).

It has been observed that patients with hereditary hemochromatosis (HH) that exhibited an impaired vascular functionality that reverted with iron depletion (Gaenger, 2002)

Iron overload patients presented metabolic alterations and insulin resistance that were related to elevated iron stores and are associated with high risk of cardiovascular disease (Meroño, 2011).

The mechanisms are not clear, although in a study with rats it have been observed an inverse relation between iron and lipoprotein lipase activity, a key enzyme necessary for hydrolysis of triglycerides promoting hypertriglyceridemia (Kim 2012).

Reduction of body iron stores by phlebotomy (Valenti, 2011), iron chelation therapy (KIM, 2012), or iron - restricted diet (Cooksey RC, 2010) improves hypertriglyceridemia and increase HDL-cholesterol (Valenti, 2011).

In our meta-analysis we have observed association between higher levels of ferritin with hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol; however the mechanism to induce these metabolic disorders is unknown. On other hand, we have no found any paper focused in the relationship between ferritin and lipids. The data included in this article were secondary data of the studies included. Also, as we have mentioned before, there are only two cohort studies and it is necessary more longitudinal studies. Moreover, it is necessary experimental studies to determine the mechanisms involved in this association.

BIBLIOGRAFÍA

- Kim J, Jia X, Buckett PD, Liu S, Lee CH, Wessling-Resnick M. Iron loading impairs lipoprotein lipase activity and promotes hypertriglyceridemia. FASEB J. 2012 Dec 14. Wlazlo N, Greevenbroek MM. Lipid metabolism: a role for iron?. Curr Opin Lipidol. 2012 Jun;23(3):258-9.
- 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. Metabolism. 2011;60(3):414-20.
- Lee BK, Kim Y, Kim YI. Association of serum ferritin with metabolic syndrome and diabetes mellitus in the South Korean general population according to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008. Metabolism. 2011;60(10):1416-24.
- Boullart AC, de Graaf J, Stalenhoef AE. Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease. Biochim Biophys Acta. 2012 May;1821(5):867-75
- Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. Atheroscler Suppl. 2011;12(3):267-70.
- You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. Clin Chim Acta. 2005 ;357(1):1-16
- Mateo Gallego, 2010. Mateo-Gallego R, Calmarza P, Jarauta E, Burillo E, Cenaarro A, Civeira F. Serum ferritin is a major determinant of lipid phenotype in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. Metabolism. 2010;59(2):154-8
- Cooksey 2010: Cooksey RC, Jones D, Gabrielsen S, Huang J, Simcox JA, et al (2010). Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep-/-) mouse. Am J Physiol Endocrinol Metab 298:E1236-43.
- Valenti L, Moscatiello S, Vanni E, Fracanzani AL, Bugianesi E, Fargion S, et al (2011). Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling - a propensity score-adjusted observational study. QJM : monthly journal of the Association of Physicians.104:141-9.
- World Health Organization (WHO). Assessing the iron status of population. Geneva: WHO, 2007. p38-62. Available: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107. Accessed 15 April 2013.
- Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Quantification of serum ferritin in the acute coronary syndrome: a puzzle still to be resolved? Int J Cardiol. 2012 Jan 26;154:215.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, et al; STROBE Initiative (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet 370:1453-7.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, et al (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 283(15):2008-2012
- Greenland S, (1987). Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. Epidemiol Rev 9:1-30.
- Higgins JP, Thompson SG (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 21:1539-58.
- Egger M, Davey Smith G, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. London, United Kingdom: BMJ Books, 2001.
- Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index?. Psychol Methods. 2006 Jun;11(2):193-206

- Gaenger H, Marschang P, Sturm W, Neumayr G, Vogel W, Patsch J et al. Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2189-94
- Meroño T, Rosso LG, Sorroche P, Boero L, Arbelbide J, Brites F. High risk of cardiovascular disease in iron overload patients. *Eur J Clin Invest*. 2011 May;41(5):479-86. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02429.x. PubMed PMID: 21128934.
- Yalta K, Sivri N, Yalta T, Yetkin E. Serum ferritin: a potential determinant of myocardial ischemic burden in the setting of ischemic conditions? *Int J Cardiol*. 2011 Dec 1;153(2):225-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.057. PubMed PMID: 22000425
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001): 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* 285: 2486-2497.
- Hatunic M, Finucane FM, Norris S, Pacini G, Nolan JJ (2010). Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism* 59:1811-5].
- Oshaug A, Bugge KH, Bjønnes CH, Borch-Iohnsen B, Neslein IL. Associations between serum ferritin and cardiovascular risk factors in healthy young men. A cross sectional study. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49:430-8.
- Jehn M, Clark JM, Guallar E (2004). Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 27:2422-8.
- Yoo KD, Ko SH, Park JE, Ahn YB, Yim HW, Lee WC, Park YM. High serum ferritin levels are associated with metabolic risk factors in non-obese Korean young adults: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) IV. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Aug;77(2):233-40. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04248.x. PubMed PMID: 21977991.
- Choi KM, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Metabolism*. 2005;54:1510-4.
- Ryu SY, Kim KS, Park J, Kang MG, Han MA. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in some Korean rural residents. *J Prev Med Public Health*. 2008;41:115-20.
- Syrovatka P, Kraml P, Potockova J, Fialova L, Vejrazka M, Crkovska J, Andel M. Relationship between increased body iron stores, oxidative stress and insulin resistance in healthy men. *Ann Nutr Metab*. 2009;54(4):268-74.
- Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, Li H, Ye X, Qi Q, Wang J, Pan A, Liu Y, Lin X. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4690-6.
- González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:802-9.
- Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem*. 2005 Jul;51(7):1201-5.
- Vari IS, Balkau B, Kettaneh A, André P, Tichet J, Fumeron F, Caces E, Marre M, Grandchamp B, Ducimetière P; DESIR Study Group. Ferritin and transferrin are associated with metabolic syndrome abnormalities and their change over time in a general population: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2007 30(7):1795-801.
- Park SK, Ryoo JH, Kim MG, Shin JY. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2521-6

Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis*. 2002 Nov;165(1):179-84.

Zhao Z, Li S, Liu G, Yan F, Ma X, Huang Z, Tian H. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(7):e41641.

Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:546-55.

Kim MK, Baek KH, Song KH, Kang MI, Choi JH, Bae JC, Park CY, Lee WY, Oh KW. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men. *Am J Hypertens*. 2012:492-7.

Figure 1. Flow diagram of the study selection process.

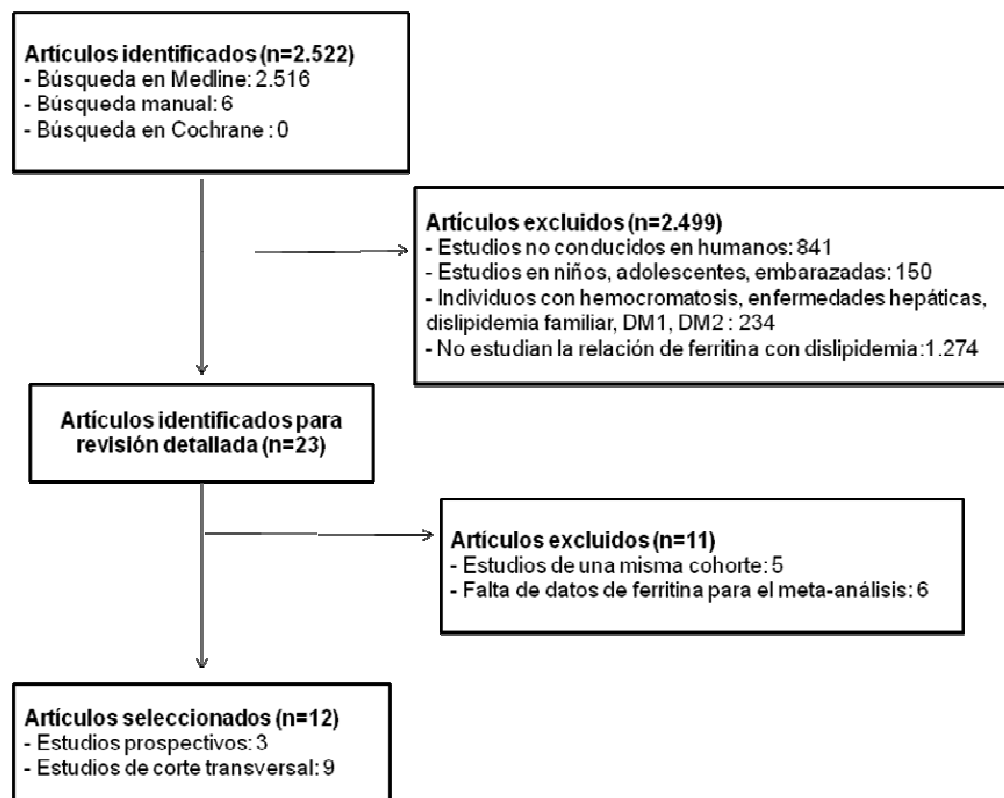
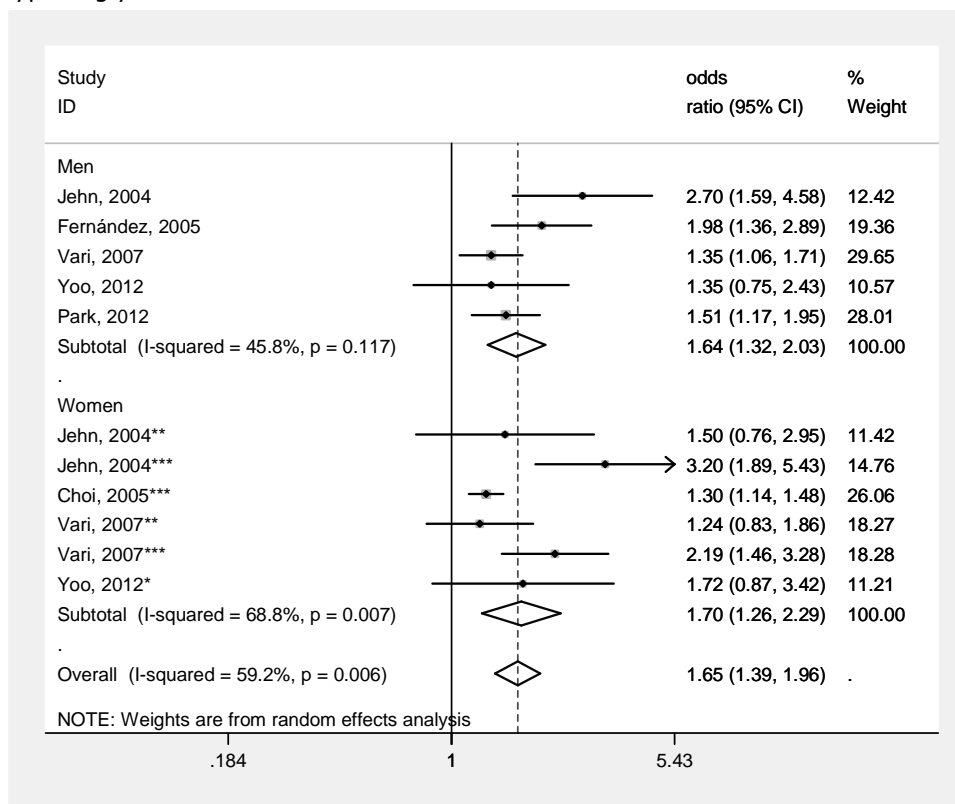


Figure 2. Forest plot showing the effect estimates of each study and the pooled odds ratio comparing the highest with the lowest levels of ferritin with hypertriglyceridemia.



Pooled odds ratio of five cross sectional and two cohort studies (Vari, 2007; Park, 2012) comparing the presence of hypertriglyceridemia in the highest and lowest category of ferritin in men, women, both genders and overall.

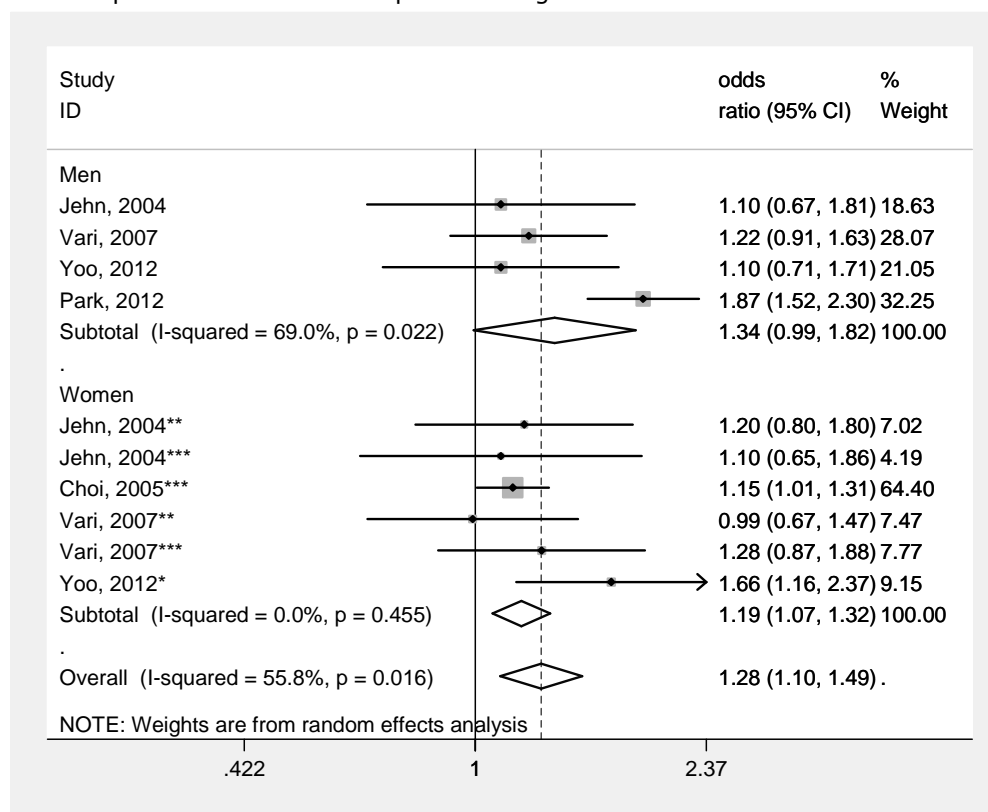
Size of each square is proportional to the inverse of the variance of the odds ratio. Horizontal lines represent 95% CI. Diamonds represent pooled estimates from inverse-variance weighted random-effects models. Dotted line represents the combined effect estimate of meta-analysis.

Women*: Does not discriminate between premenopausal and postmenopausal women

Women**: premenopausal women

Women***: postmenopausal women

Figure 3. Forest plot showing the effect estimates of each study and the pooled odds ratio comparing the highest with the lowest levels of ferritin with low HDL cholesterol. Dotted line represents the combined effect estimate of meta-analysis. Size of square and rhomboids represent weight.



Pooled odds ratio of three cross sectional and two cohort studies (Vari, 2007; Park, 2012) comparing the presence of low HDL cholesterol in the highest and lowest category of ferritin in men, women, and overall.

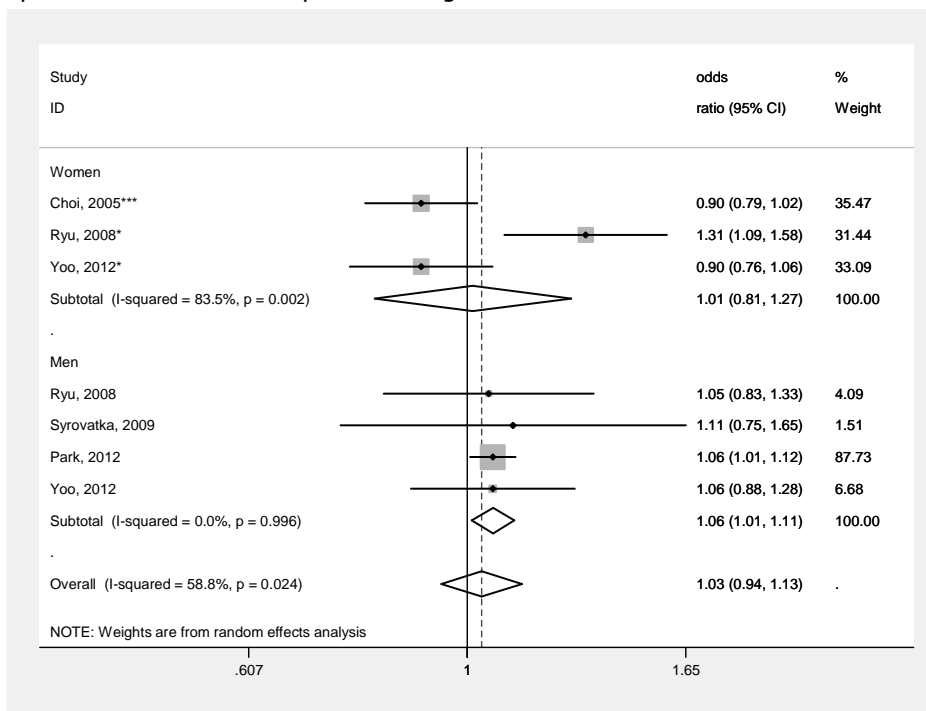
Size of each square is proportional to the inverse of the variance of the odds ratio. Horizontal lines represent 95% CI. Diamonds represent pooled estimates from inverse-variance weighted random-effects models. Dotted line represents the combined effect estimate of meta-analysis.

Women*: Does not discriminate between premenopausal and postmenopausal women

Women**: premenopausal women

Women***: postmenopausal women

Figure 4. Forest plot showing the effect estimates of each study and the pooled odds ratio comparing the highest with the lowest levels of ferritin with LDL cholesterol values. Dotted line represents the combined effect estimate of meta-analysis. Size of square and rhomboids represent weight.



Pooled odds ratio of four cross sectional studies comparing levels of LDL cholesterol in the highest and lowest category of ferritin in men, women, and overall. Size of each square is proportional to the inverse of the variance of the odds ratio. Horizontal lines represent 95% CI. Diamonds represent pooled estimates from inverse-variance weighted random-effects models. Dotted line represents the combined effect estimate of meta-analysis. Women*: Does not discriminate between premenopausal and postmenopausal women
 Women***: postmenopausal women

Table 1: Cross sectional and cohort studies of ferritin and association with high triglycerides (TG) and low HDL cholesterol

First autor Year	Country	Population	Men (%)	Age mean years	Sample	Assessment (technique)	Endpoint ascertainment	No.case s/ noncase subjects	Ferritin concentration µg/L	
									Men	Women
Oshaug, 1995	Norway	Workers of oil platforms in North Sea	100	38	337	Immunoassay	Triglycerides without cut-offs	-----	Q1: 81.6 ± 4.1 ^a Q4: 131.4 ± 7.1 ^a	
							HDL cholesterol without cut-offs	-----	Q1: 81.6 ± 4.1 ^a Q4: 131.4 ± 7.1 ^a	
Williams, 2002	New Zealand	Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study	52	26	839	Immunoassay	Triglycerides ≥150mg/dL	327/512	Both genders: TG≥150mg/dL: 128.77±82.68 ^b TG<150mg/dL: 93.12 ± 67.79 ^b	
Jehn, 2004	U.S.	NHANES III (1988-1994) U.S.	47	48	5,949	immunoradiometric assay. Bio-Rad	Triglycerides ≥150mg/dL	1844/4105	Q1: ≤86 Q4: >231	Premenopausal Q1: ≤20 Q4: >60 Postmenopausal: Q1: ≤ 54 Q4: >168
							HDL-cholesterol Men: < 40mg/dL Women: < 50 mg/dl	2251/3698		

Choi, 2005	Korea	Welfare centers of Seoul Metropolitan	0	72	959	-----	Triglycerides (TG)≥150mg/dL	371/588	-----	With TG≥150mg/dL: 73.4 ± 2.0 ^d With TG≤150mg/dL: 61.4 ± 2.0 ^d
							HDL-cholesterol Men: < 40mg/dL Women: < 50 mg/dl	284/675	-----	With HDL <50mg/dL: 70.7 ± 2.1 ^d With HDL >50mg/dL: 63.8 ± 2.0 ^d
Fernández, 2005	Spain	Men of population based study in Northern Spain	100	46	171	enzyme immunoassay (AxSYM; Abbott Laboratories)	Triglycerides ≥150mg/dL	34/137	With TG≥150mg/dL 200 +/- 156 ^b With TG<150mg/dL 152,1 +/- 111,3 ^b	-----
Vari, 2007	France	DESIR Cohort	49	47	944	Immunolatespheres and nephelometry	Triglycerides ≥150mg/dL	246/698	at baseline 178 ± 90 ^b	at baseline Premenopausal: 56.4 ± 40.8 ^b Postmenopausal: 91.7 ± 54.3 ^b
							HDL-cholesterol Men: < 40mg/dL Women: < 50 mg/dl	189/755		
Ryu, 2008	Korea	Korean Rural Genomic Cohort	38	58	1444	-----	Triglycerides without cut-offs	-----	Q1:45±2 ^e Q4:258±12 ^e	Q1: 17±2 ^e Q4: 131±1 ^e
							HDL cholesterol without cut-offs	-----	Q1:45±2 ^e Q4:258±12 ^e	Q1: 17±2 ^e Q4: 131±1 ^e

Sun, 2008	China	Nutrition and Health of Aging population	44	58	3165	Immunoradiometric kit	Triglycerides without cut-offs	-----	Q1: 71 (68-73.2) ^f Q4: 327 (316-340) ^f	Q1:52 (51-54) ^f Q4:231 (224-239) ^f
Syrovatka, 2009	Czech Republic	Volunteers of Prague	100	48	151	Enzyme immunoassay	Triglycerides without cut-offs	-----	T1: <97 T3 >180	-----
							HDL cholesterol without cut-offs	-----		
Yoo, 2012	Korea	South Korean general population KNANHES IV (2007-2008)	44	29	1542	immunoradiometric assay	Triglycerides $\geq 150\text{mg/dL}$	204/1338	T1: 43.0 ± 1.0^a T3: 150.9 ± 1.0^a	T1: 14.9 ± 1.0^a T3: 56.4 ± 1.0^a
							HDL-cholesterol Men: < 40mg/dL Women: < 50 mg/dl	514/1028		
Park, 2012	Korea	Check-up of men in Health Promotion Center	100	44	9584	Electrochemiluminescence immunoassay	Triglycerides $\geq 150\text{mg/dL}$	-----	Q5: ≥ 155.8	-----
					12103	Electrochemiluminescence immunoassay	HDL-cholesterol Men: < 40mg/dL Women: < 50 mg/dl	-----		

Montone n, 2012	German y	European Prospectiv e Investigat ion into Cancer and Nutrition	38	50	1969	Immunoass ay	Triglycerides without cut-offs	-----	Q1:<80 Q5: :≥280	Q1:<20 Q5: :≥110
							HDL cholesterol without cut-offs			

^a Mean ± SE; ^b Mean ± SD; ^c Median of quartile; ^d Geometric mean ± SD; ^e Geometric mean ± SE; ^f Geometric mean (95% CI). SD: standard deviation; SE: standard error; CI: confidence interval; T3: Third tertile; T1: first tertile; Q1: quartile 1; Q4: quartile 4. Ryu, 2008: article in Korean; Vari, 2007, Park, 2012 and Montonen, 2012: prospective studies. Triglycerides ≥150mg/dL = ≥ 1.69 mmol/L; HDL-cholesterol: Men: < 40mg/dL = < 1.03 mmol/L; Women: < 50 mg/dl = < 1.29 mmol/L

Table 2. Quality criteria of the observational studies.

■ Yes; □ No; - Not Applicable
 Reference number ():

	*Vari, 2007	*Park, 2012	Oshaug, 1995	Williams, 2002 Jehn, 2004	Choi, 2005	Fernández, 2005	**Ryu, 2008	Sun, 2008	Syrovatka, 2009	Yoo, 2012	Montonen, 2012
Title and abstract											
a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Introduction											
Background/rationale: Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Objectives: State specific objectives, including any prespecified hypotheses	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Methods											
Study design: Present key elements of study design early in the paper	4	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Setting: Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	5	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Participants											
(a1) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	6	■	■	-	-	-	-	-	-	-	■
(a2) Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants		-	-	■	■	■	■	-	■	■	-
(b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed		■	□	-	-	-	-	-	-	-	□
Variables: Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	7	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■
Data sources/ measurement: For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	8*	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■
Bias: Describe any efforts to address potential sources of bias	9	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■
Study size: Explain how the study size was arrived at	10	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■
Quantitative variables: Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were	11	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■

Limitations: Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	19	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Interpretation: Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	20	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Generalisability: Discuss the generalisability (external validity) of the study results	21	■	■	■	■	■	■	■	-	■	■	■	■
Other information													
Funding: Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	22	■	-	-	■	■	-	■	-	■	■	■	■

*Vari, 2007, Park, 2012: prospective studies; **Ryu, 2008: Article in Korean