



Maestría en Ciencias con área de Concentración en Nutrición

TESIS:

La ferritina alta en diabéticos tipo 2: ¿inflamación o mal control?

Adriana Alejandra Márquez Ibarra

COMITÉ DE TESIS:

Director de tesis:

Dr. Salvador Villalpando Hernández

Asesores:

Dr. Mario Efraín Flores Aldana

MCS. Eric Alejandro Monterrubio Flores

MCS. Vanessa V. De la Cruz Gongora

Septiembre 2010

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Paginas
Introducción	3-7
Planteamiento del problema	8-9
Objetivos	9-10
Hipótesis	10
Material y Métodos	
Diseño y población de estudio	11-12
Medición y definición de las variables	12-15
Análisis estadístico	15-17
Resultados	18-21
Discusión	22-25
Bibliografía	26-29
Tablas y figuras	30-36

INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una causa importante de morbimortalidad en el mundo. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de E.U.A. (CDC) estimó que la prevalencia ha aumentado 104% entre 1980 y 2004. Para el año 2030 se pronostican 366 millones de casos en el mundo, considerando un mayor incremento en los países en desarrollo. Tal predicción señala que habrá una mayor proporción de mujeres con diabetes en comparación con los hombres y los casos se concentraran mayormente en las zonas urbanas. ⁽¹⁾

En México la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) 1993, reportó una prevalencia de 6.7% en población adulta. En el año 2000 la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) reportó una prevalencia del 7.5%, y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del año 2006 reportó una prevalencia de 14.42% en población mayor de 20 años.^(2,3,4) Este aumento tan grande en la prevalencia de diabetes entre las encuestas de 2000 y 2006 se debe tanto a la tendencia secular a aumentar como a diferencias metodológicas que permitieron una mayor sensibilidad a la ENSANUT-2006.

La DM2 tiene una etiología multifactorial incluyendo factores ambientales (dietéticos, obesidad, tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, etc.) y genéticos, entre ellos varios genes polimórficos: como el gen de la glucocinasa, factores transcripcionales como calpaína-10 y PPAR-g, el sustrato de receptor de la insulina (IRS) y genes no polimórficos, entre ellos el gen de insulina, receptor de insulina y transportadores de glucosa. ^(5, 6)

Desde hace una década se ha demostrado que existe un componente inflamatorio cuyo mecanismo patogénico sobre la DM2 es poco conocido. Algunos de los reactantes de la inflamación han resultado ser predictores de DM2. Por ejemplo la proteína c- reactiva (CRP) y recientemente la ferritina sérica han demostrado tener una asociación positiva con la DM2. Se piensa que tal relación es bidireccional ya que el estrés oxidativo y las citocinas inflamatorias influyen esta relación, amplificando y potenciando los eventos iniciales. ^(7, 8, 9) Se ha sugerido que altas cantidades de hierro libre reaccionan con otros compuestos generando radicales libres y estos a su vez, causan daño hepático y pancreático, resistencia a la insulina y disminución en la síntesis de insulina. ^(7,10)

Evidencia epidemiológica de la asociación entre la ferritina y la DM2:

Varios estudios epidemiológicos han documentado la asociación entre las concentraciones séricas de ferritina y DM2. En 1998 Salonen y col, en un estudio de casos y controles pareados por edad, lugar de residencia, consumo de tabaco, actividad física, estado socioeconómico, fecha de examinación, peso, talla, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera; el estudio fue anidado en una cohorte Finlandesa, de 4 años, evaluó la reserva de hierro corporal como predictor de DM2. Los hombres con concentraciones elevadas de ferritina tuvieron una razón de momios (O.R.) 2.4 (I.C. 95% 1.03- 5.5, p=0.04), es decir 140% más posibilidad de tener DM2 en comparación con los hombres con bajos niveles de ferritina. ⁽¹¹⁾

En 1999 Ford y col, en un estudio transversal con 9486 adultos ≥ 20 años de edad, de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES; 1988-1994) de

Estados Unidos, examinaron la relación entre las concentraciones de ferritina sérica y DM2. Estratificaron a su población en los siguientes grupos: sin DM2, intolerancia a la glucosa, nuevo diagnóstico de DM2 y diagnóstico previo, utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para el quintil más alto de ferritina el O.R. para nuevo diagnóstico de DM2 fue de 4.94 (I. C. 95%, 3.05-8.01) para hombres y 3.61 (2.01-6.48) para mujeres después de ajustar por edad, etnicidad, educación, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol y CRP. Además la ferritina sérica se asoció positivamente con las concentraciones de insulina, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucosa sérica en ayuno; tal asociación fue más significativa en hombres que en mujeres.

(12)

En Zanjan, Irán, Sharifi y col realizaron un estudio de casos y controles en 2003 en el cual incluyeron a 97 personas con DM2 y como control a 94 sin alteraciones glucémicas, pareados por edad y sexo. Los resultados evidenciaron que las personas con DM2 mostraban una media de ferritina sérica mayor en comparación con el grupo control (DM2:101mg/ml, grupo control: 43.5mg/ml, $p<0.001$).⁽¹³⁾

En otro estudio se examinó la relación entre las concentraciones de ferritina plasmática y la presencia de DM2. La población de estudio surgió de la cohorte “Nurse’s Health Study”, utilizando como casos a 689 mujeres que desarrollaron DM2 en 10 años y controles a 716 mujeres sin alteraciones glucémicas que fueron pareados por edad y raza. La media de ferritina sérica fue significativamente mayor en los casos en comparación con los controles (109 ng/ml vs 71.5 ng/ml $p<0.001$).

Los riesgos relativos (RR) para tener DM2 para el quintil más alto de ferritina en comparación con el quintil menor fue 2.61 (IC 95%, 1.68-4.07; $p < 0.001$), ajustando por edad, raza, IMC, estado de ayuno, historia de DM2, actividad física, tabaquismo, consumo de alcohol, estado de menopausia, carga glucémica, ingesta total de energía, ingesta de fibra, ingesta de magnesio, ingesta de ácidos grasos trans, relación ácidos grasos poliinsaturados/saturados.⁽¹⁴⁾

En un estudio realizado en Francia con un diseño prospectivo (DESIR) se seleccionaron al azar 1277 sujetos (644 hombres y 633 mujeres) para el análisis de biomarcadores de hierro al inicio del estudio y 3 años después, el análisis se ajustó por edad, sexo e IMC. A los 3 años de seguimiento la concentración de ferritina fue un predictor independiente del aumento de las concentraciones de insulina ($p < 0.002$); además tanto ferritina como transferrina se asociaron de manera independiente con la aparición de hiperglucemia ($p < 0.001$).⁽¹⁵⁾

En el 2007 se publicó un estudio de casos y controles anidados en la cohorte EPIC (European Prospective Investigation of Cáncer) en Inglaterra. El objetivo fue examinar la asociación entre las reservas corporales de hierro y la aparición de DM2. Los casos fueron 360 sujetos con DM2 diagnosticada durante el periodo de estudio y 758 controles sin anomalías glucémicas. La ferritina sérica basal fue mayor entre los casos en comparación con el grupo control (media geométrica: DM2: hombres 96.6 ng/ml; controles: 67.8 ng/ml; $p < 0.001$, y mujeres 45.9 ng/ml, control: 34.8 ng / ml; $p < 0.005$).

En el análisis ajustado por factores de riesgo conocidos (edad, IMC, sexo, antecedentes familiares, actividad física, tabaquismo y factores dietéticos), el

riesgo de DM2 fue mayor en los sujetos con el quintil más alto de ferritina en comparación con el quintil inferior (OR = 7.4, IC 95% 3.5-15.4).

El ajuste por posibles factores de confusión CRP, interleucina-6 (IL-6) y fibrinógeno no tuvo impacto en la asociación observada; mientras que el ajuste por enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa y γ -glutamil transferasa) y adiponectina atenuaron la magnitud de la asociación; sin embargo esta siguió siendo estadísticamente significativa. ⁽¹⁶⁾

Relación entre el nivel de control de la DM2 y las concentraciones de ferritina:

En el estudio de casos y controles “Serum Ferritin Levels in Poorly- and Well-Controlled Diabetes Mellitus” realizado en Turquía en 2002, se evaluó la asociación entre ferritina y el control glucémico. La media de las concentraciones de ferritina sérica para ambos sexos fue significativamente más alta en pacientes con diabetes mal controlada (mujeres: 196.9ng/ml \pm 130ng/ml, hombres: 278.7ng/ml \pm 147.3ng/ml) en comparación con pacientes con buen control glucémico (mujeres: 160.9ng/ml \pm 126.4ng/ml, $p < 0.05$, hombres: 168.4ng/ml \pm 99.1ng/ml, $p < 0.0001$). Las concentraciones séricas de CRP fueron significativamente más altas en el grupo con mal control glucémico (0.9 mg/L \pm 1.5mg/L) en comparación con el grupo con buen control (0.5mg/L \pm 0.8mg/L, $p < 0.001$). ⁽¹⁷⁾

Planteamiento del problema:

En términos generales durante la respuesta inflamatoria se produce la síntesis de CRP bajo el control transcripcional principalmente de la IL-6; la CRP se liga a fosforilcolina de los microorganismos, colaborando con el complemento ligándose a células extrañas y dañadas, además de realzar la fagocitosis realizada por los macrófagos⁽¹⁸⁾; además durante el proceso inflamatorio la concentraciones de ferritina aumentan para secuestrar de la circulación el hierro disponible, con lo cual cumpliría su función teleológica de disminuir la disponibilidad de hierro para microorganismos invasores. Así mismo, durante el estrés oxidativo tendería a aumentar para neutralizar la función superoxidante del hierro. Se ha demostrado que la ferritina sirve como un antioxidante celular, particularmente la cadena H, que es central para la protección de peroxidación de lípidos mediada por hierro, protección contra daño oxidativo e inhibición de la apoptosis. ⁽¹⁹⁾

En sujetos alcohólicos o que fuman se ha observado que los componentes del tabaco y los metabolitos de la oxidación del etanol aumentan el estrés oxidativo y activan la vía NF-kB produciendo citocinas inflamatorias como la interleucina-1 (IL-1), IL-6 y TNF- α , contribuyendo de esta forma como un factor secundario al aumento de ferritina para cumplir las funciones anteriormente señaladas. ^(20,21,22)

En síntesis ha sido demostrado que las medias de las concentraciones de ferritina son mayores en muestras de sujetos con DM2. El significado de esta asociación no está claramente definido por lo cual nos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

1.- ¿La elevación de las concentraciones de ferritina forma parte de la reacción inflamatoria crónica de baja intensidad que ocurre en la DM2? 2.- ¿La elevación

de las concentraciones de ferritina se debe al grado de control glucémico en los pacientes diabéticos? mismo que produce un mayor estrés oxidativo, en el cual la captura de hierro por la ferritina podría jugar un papel homeostático, y finalmente 3.- ¿La elevación de ferritina se debe a cambios en el estado nutricional de hierro?

Para responder estas preguntas de investigación nos proponemos evaluar la asociación entre DM2 y las concentraciones de ferritina; explorar su función como proteína de fase aguda examinando su asociación con otro indicador de inflamación como son las concentraciones de proteína C reactiva; evaluar su papel en el estrés oxidativo examinando su asociación con un indicador muy indirecto del estrés oxidativo que se produce durante el descontrol metabólico de la DM2, como es la HbA1c, finalmente explorar si la modificación de sus concentraciones en suero obedece a cambios en el estado nutricional de hierro, examinando su asociación con otro indicador del estado nutricional de hierro, cuyas concentraciones séricas no responden a la inflamación aguda como es el caso de los receptores solubles de transferrina (sTfR).

Objetivos:

- ❖ Confirmar la asociación entre las concentraciones séricas de ferritina y la presencia de DM2 en población mexicana
- ❖ Evaluar el grado de asociación entre las concentraciones séricas de ferritina y las concentraciones de proteína C reactiva
- ❖ Evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de ferritina y las concentraciones de sTfR.

- ❖ Explorar una posible asociación entre las concentraciones séricas de ferritina y HbA1c en sujetos con diabetes mellitus tipo 2

Hipótesis:

- ❖ Las concentraciones séricas de ferritina son mayores en sujetos con DM2 y en comparación a sujetos sin DM2
- ❖ Las concentraciones séricas de ferritina se asocian positivamente con la presencia de DM2
- ❖ Las concentraciones séricas de ferritina se asocian positivamente con proteína C reactiva
- ❖ Existe una asociación positiva entre las concentraciones de sTfR y las concentraciones séricas de ferritina.
- ❖ Hay una asociación positiva entre las concentraciones séricas de ferritina y las concentraciones de HbA1c.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio:

El presente es un estudio transversal, que constituye un análisis secundario de la base de datos de adultos >20 años de edad, de ambos sexos, de la ENSANUT 2006. Esta encuesta tuvo un diseño muestral probabilístico, polietápico, estratificado y por conglomerados; diseñada para recabar información relacionada con el estado de salud y nutrición de la población mexicana, la calidad y respuesta de los servicios de salud, las políticas y programas que inciden en la salud poblacional y el gasto en salud que realizan los hogares mexicanos.⁽³⁾ El protocolo fue aprobado por las comisiones de Ética, Investigación y Bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).

Los datos utilizados en el estudio se derivaron de la submuestra de 6350 sueros seleccionados al azar de entre las 12,633 muestras de suero disponibles. El cálculo del tamaño de esta submuestra se basó en los siguientes supuestos: detectar una prevalencia del 8.2% de diabetes, con un nivel de confianza del 95%, con una tasa de no respuesta del 20% y un efecto de diseño de 1.7 (basado en estimaciones de la Encuesta Nacional de Nutrición 1999 y la Encuesta Nacional de Salud 2000).

Para este estudio se incluyeron los sujetos que tuvieran disponibles todas las variables de interés: concentraciones de ferritina, sTFR, CRP (n=4578). Esta submuestra se calculó originalmente para que fuera representativa a nivel nacional

y de las cuatro regiones geográficas del país, es decir Norte, Centro, Centro-Oeste, Sur-Sureste.

Para el análisis de la asociación entre HbA1c y las concentraciones séricas de ferritina, encontramos que solo 287 sujetos de los 1,099 que tenían un diagnóstico previo de DM2 hecho por un médico contaban con determinaciones simultáneas de HbA1c y ferritina. ⁽⁴⁾

Se excluyeron del análisis a sujetos con niveles de ferritina ≥ 1000 ng/ml, aquellos que autoreportaron transfusiones o donaciones de sangre en el último año, mujeres embarazadas y en estado de lactancia.

Medición y definición de las variables

Variables socioeconómicas y clínicas:

Para fines de esta investigación se utilizaron datos obtenidos de los cuestionarios sociodemográfico y de salud de adultos > 20 años de edad, aplicado en la ENSANUT. ⁽³⁾

Las variables extraídas de estos cuestionarios fueron edad (años), sexo, tratamiento actual para la DM2 (insulina, hipoglucemiantes, ambos o ninguno), tabaquismo, definido como haber fumado por lo menos 100 cigarros en el último año y estratificado, no, si o nunca y además el consumo de alcohol actual clasificado como nunca, diario, semanal, mensual u ocasional.

Antropometría

Para la medición del peso corporal se utilizaron balanzas electrónicas marca Tanita con una precisión de 100 g, su funcionamiento y calibración se verificó con la ayuda de taras u objetos con peso conocido. Para la medición de la talla se utilizó un estadímetro marca (Dynatop, México, D.F.) con capacidad de 2 m y una precisión de 1mm. Los encuestadores fueron previamente estandarizados y capacitados para las mediciones de acuerdo con las técnicas descritas en el manual de procedimientos para proyectos de nutrición del INSP. ⁽²³⁾ El IMC fue calculado a partir del peso y la talla: peso (kg)/talla (m²). ⁽²⁴⁾

Variables bioquímicas:

Para medir las variables bioquímicas se tomaron muestras sanguíneas ⁽²³⁾ de manera aleatorizada en 30% de los 45,446 sujetos mayores de 20 años incluidos en la encuesta.

Los sujetos fueron citados a la toma de muestras en condiciones de ayuno; en todos los casos se registró el tiempo de la última comida y el 91.3% declararon haber tenido más de 8 horas de ayuno.

Las muestras de sangre se tomaron de una vena antecubital, en tubos sin anticoagulante, y además se recolectó una muestra adicional con anticoagulante en los sujetos con autoreporte de DM2.

El suero se separó en las muestras colectadas sin anticoagulantes, usando una centrifuga portátil y las alícuotas de suero y sangre total fueron almacenados en criovales, colocados en nitrógeno líquido y transportados al laboratorio de

bioquímica de la nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública, donde se almacenaron a -70° C hasta que se llevaron a cabo las determinaciones.

Las concentraciones de HbA1c se determinaron por método inmunocolorimétrico en sangre total en un autoanalizador marca PRESTIGE 24i (Niigata, Japón), con un intervalo de medición de 2.0-16.0 % y un coeficiente de variación (CV) del 5%.

Las determinaciones de sTFR y ferritina sérica se realizaron por el método de ELISA (Behring, Maburg, Alemania), usando un autoanalizador BN-100 con un intervalo de medición para ferritina de 2-640 ng/mL y para sTFR de 0.14-8.80 mg/L, con un CV para sTFR del 5% y 1.54% para ferritina.

La CRP se determinó por nefelometría, usando anticuerpos monoclonales de alta sensibilidad en un nefelómetro marca (Behring, Maburg, Alemania), con un intervalo de medición de 0.17-220 mg /L y un CV del 5.29%.

Las concentraciones de glucosa se midieron en suero usando el método automatizado de glucosa oxidasa en un autoanalizador marca PRESTIGE 24i, (Niigata, Japón) con un CV del 5%.

Las concentraciones de hierro sérico se midieron en un espectrómetro de emisión óptica de plasma por acoplamiento inductivo (ICP-OES) marca Vista PRO CCD-simultaneous (Mulgrave, Victoria, Australia) con un rango de medición de 10-400 µg/L y un CV del 5%. ⁽²⁵⁾

Definición de Diabetes:

En la ENSANUT-2006, la DM2 se definió de acuerdo a cualquiera de las siguientes definiciones: sujetos que declararan haber tenido un diagnóstico previo de DM2 establecido por un médico los cuales fueron denominados “diagnóstico

previo”, o sujetos cuya concentración de glucosa en la muestra de sangre en ayunas fuera ≥ 126 mg / dL mismos que fueron denominados como “hallazgo de la encuesta”.

Estructura de las comparaciones y asociaciones:

Para evaluar las asociaciones entre DM2 y las concentraciones de ferritina, en este estudio se incluyó a los sujetos con diabetes mellitus, tanto con diagnóstico previo como por hallazgo de la encuesta sirviendo como grupo de comparación los sujetos no diabéticos. Para evaluar las asociaciones entre ferritina y CRP y sTfR se consideraron los sujetos que se utilizaron para el análisis anterior, haciendo el ajuste por diabetes. Para evaluar la asociación entre las concentraciones de HbA1c y de ferritina sérica se incluyó solamente a los sujetos con diagnóstico previo de DM2.

Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, usando medias e intervalos de confianza al 95%, para las variables continuas y distribución de frecuencias para las variables categóricas.

La ferritina, CRP, hierro sérico y sTfR no se distribuyeron normalmente por lo cual se realizó una transformación logarítmica, expresando los resultados postanálisis como antilogarítmicos.

Para evaluar la asociación entre DM2 y ferritina se construyeron modelos de regresión logística múltiple, considerando como variable dependiente la ausencia o presencia de DM2 y como variable independiente la distribución en quintiles de

ferritina. Los modelos se ajustaron por CRP, IMC, edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco. De acuerdo al siguiente Modelo: $DM2(\hat{p}) = \beta_0 + \beta_1 \text{quintil1-ferritina} + \beta_2 \text{quintil2-ferritina} + \beta_3 \text{quintil3-ferritina} + \beta_4 \text{quintil4-ferritina} + \beta_5 \text{quintil5-ferritina} + \beta_6 \text{crp} + \beta_7 \text{imc} + \beta_8 \text{edad}_{cat1} + \beta_9 \text{edad}_{cat2} + \beta_{10} \text{edad}_{cat3} + \beta_{11} \text{Sexo} + \beta_{12} \text{consumo de alcohol}_{cat1} + \beta_{13} \text{consumo de alcohol}_{cat2} + \beta_{14} \text{consumo de alcohol}_{cat3} + \beta_{15} \text{consumo de alcohol}_{cat4} + \beta_{16} \text{tabaquismo}_{cat1} + \beta_{17} \text{tabaquismo}_{cat2} + \beta_{18} \text{tabaquismo}_{cat3} + \epsilon$

Para evaluar las asociaciones entre ferritina y CRP y entre ferritina y sTFR se construyeron modelos de regresión lineal múltiple, introduciendo como variable dependiente el logaritmo de ferritina como escala continua y como variables independientes alternativamente el logaritmo de CRP o el logaritmo de sTFR como variable continua. Los modelos se ajustaron por sexo, edad, IMC, DM2, consumo de alcohol y tabaco. Se estimaron los coeficientes estandarizados para valorar la aportación de cada variable independiente sobre la variable dependiente de acuerdo a los siguientes modelos:

$$\text{Log ferritina} = \beta_0 + \beta_1 \log \text{crp} + \beta_2 \text{imc} + \beta_3 \log \text{sTFR} + \beta_4 \text{consumo de alcohol}_{cat1} + \beta_5 \text{consumo de alcohol}_{cat2} + \beta_6 \text{consumo de alcohol}_{cat3} + \beta_7 \text{consumo de alcohol}_{cat4} + \beta_8 \text{tabaquismo}_{cat1} + \beta_9 \text{tabaquismo}_{cat2} + \beta_{10} \text{tabaquismo}_{cat3} + \beta_{11} \text{edad}_{cat1} + \beta_{12} \text{edad}_{cat2} + \beta_{13} \text{edad}_{cat3} + \beta_{14} \text{Sexo} + \beta_{15} \text{DM2} + \epsilon$$

Para evaluar la asociación entre ferritina y HbA1c se realizaron modelos de regresión lineal múltiple, considerando como variable dependiente el logaritmo de ferritina como variable continua y como variable independiente las concentraciones de HbA1c como variable continua. Los modelos se ajustaron por

IMC, edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco, sTFR, CRP, hierro, tratamiento médico DM2.

$$\text{Log ferritina} = \beta_0 + \beta_1 \text{HbA1c} + \beta_2 \text{logcrp} + \beta_3 \text{imc} + \beta_4 \text{logSTFR} + \beta_5 \text{consumo de alcohol}_{\text{cat1}} + \beta_6 \text{consumo de alcohol}_{\text{cat2}} + \beta_7 \text{consumo de alcohol}_{\text{cat3}} + \beta_8 \text{consumo de alcohol}_{\text{cat4}} + \beta_9 \text{Consumo de tabaco}_{\text{cat1}} + \beta_{10} \text{consumo de tabaco}_{\text{cat2}} + \beta_{11} \text{consumo de tabaco}_{\text{cat3}} + \beta_{12} \text{edad} + \beta_{13} \text{SEXO} + \beta_{14} \text{tratamiento DM2} + \beta_{15} \text{hierro} + \varepsilon$$

Se considero como significativa una asociación con un valor de $p < 0.05$ para los efectos principales.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico Stata versión 9.0 considerando el ajuste del diseño de la ENSANUT, utilizando el modulo svy con excepción del análisis de asociación entre ferritina y Hb1Ac.

RESULTADOS

1.-Comparaciones bivariadas

Las características de la población de estudio se presentan en la tabla 1. La distribución de sexo fue similar en tanto en el grupo de diabéticos como en el de no diabéticos, mientras que la edad se distribuyó de la siguiente manera, el intervalo de 20 a 40 años tuvo el tamaño mayor en los sujetos no diabéticos, mientras que en el grupo con DM2 la proporción mayor de edad se encontró entre 41 a 60 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución del consumo de alcohol, a excepción de que el consumo diario de alcohol fue mayor en el grupo de DM2 en comparación con los no diabéticos. El grupo de sujetos con DM2 tuvo una mayor proporción que fumaban y una menor proporción de sujetos que nunca habían fumado en comparación con los no diabéticos.

La media geométrica de las concentraciones de ferritina (80.1 ng/mL vs. 49.6 ng/mL $p < 0.0001$) y de CRP (3.34 mg/L vs 2.03 mg/L $p < 0.0001$) fueron significativamente mayores en el grupo con DM2 en comparación con el grupo sin diabetes, respectivamente; mientras que las medias de las concentraciones de sTFR no fueron significativamente diferentes entre grupos.

La media del IMC fue significativamente mayor en el grupo con DM2 (28.77 kg/m²) que en el grupo sin DM2 (27.54 kg/m² $p < 0.002$).

2.-Asociación entre Diabetes , ferritina y CRP

El objetivo de este análisis fue evaluar que existe una asociación entre la posibilidad de tener DM2 con las concentraciones de ferritina y CRP, controlando por confusores como el tabaquismo, alcoholismo, imc, edad y sexo. Adicionalmente se exploró una posible asociación entre sTFR y la presencia de DM2 ajustando por los mismos confusores.

En un modelo de regresión logística multivariada, la posibilidad de padecer DM2 se asoció con las concentraciones séricas de ferritina. Los sujetos en el quintil 5 de ferritina tuvieron 2.11 veces más posibilidades de tener DM2 en comparación con el quintil 1, ajustando por imc, sexo y edad. Al ajustar por crp, tabaquismo y consumo de alcohol la atenuación del O.R. fue poca y siguió siendo estadísticamente significativa. (tabla 2) El efecto que se observa respecto a los quintiles refiere un umbral, no habiendo asociación en el quintil 2 y 3 con respecto al quintil1, pero al pasar quintil 4 el OR se duplica, existiendo una asociación, la cual se mantiene en el quintil 5, sugiriendo que existe un valor crítico. (Figura 1)

De la misma manera la probabilidad de ser diabético se asoció con las concentraciones de CRP. Es decir, por cada mg/L de CRP la probabilidad de ser diabético fue 1.01 veces mayor, $p < 0.02$. Así mismo, por cada unidad más de IMC la probabilidad de ser diabético fue 1.03 veces más, $p < 0.02$; haber fumado por lo menos 100 cigarros se asocio con la posibilidad de padecer DM2 con un efecto marginalmente significativo O.R. 1.67, $p < 0.054$.(tabla 3)

Las concentraciones de sTFR, el sexo y el consumo de alcohol no mostraron ningún efecto sobre la posibilidad de padecer DM2. (tabla 3)

3.-Asociaciones entre ferritina, Proteína C reactiva y sTfR

Este análisis tiene como propósito evaluar si la inflamación medida por la CRP y el estado nutricional de hierro indicado por las concentraciones de sTfR explican la variabilidad en las concentraciones de ferritina sérica.

En la regresión lineal múltiple las concentraciones de ferritina se asociaron de manera inversa y significativa con las concentraciones de sTfR (β -0.91, $p < 0.001$) aportando la mayor contribución a la variabilidad a las concentraciones de ferritina, seguidas por la variable sexo [(hombres) (β 0.78, $p < 0.0001$)], posteriormente las edades de 61 a 90 años (β 0.45, $p < 0.0001$) y de 41 a 60 años (β 0.29, $p < 0.0001$); y por último la diabetes (β 0.24 $p < 0.007$) y la CRP (β 0.11, $p < 0.0001$). Mientras que el consumo de alcohol y el tabaquismo no se asociaron significativamente con las concentraciones de ferritina.(tabla 4)

Es importante hacer notar que contrario a lo que ocurre con las concentraciones de ferritina respecto al estado nutricional de hierro, las concentraciones de sTfR son mayores cuando existe deficiencia de hierro y menores cuando el estado de hierro es mejor.

4.- Asociación entre ferritina y hemoglobina glucosilada

La submuestra para el análisis de esta asociación estuvo integrada originalmente por 1099 sujetos que declararon tener DM2 diagnosticada previamente por un médico y contaban con mediciones de HbA1c.

Para este análisis, el tamaño de la muestra se vio reducido a 287 sujetos que tenían mediciones simultáneas de HbA1c, ferritina y sTfR.

Este análisis tiene como propósito explorar si existe asociación entre las concentraciones de HbA1c y las concentraciones de ferritina sérica.

En esta muestra reducida la media de edad fue de 56.5 años, la de IMC de 28.89 kg/m², la distribución de mujeres fue de 59.5% y de hombres 40.5%. El 89.9% de los sujetos usaban hipoglucemiantes orales, 5.5% insulina y 0.7% ambos tratamientos; el 3.8% declaró no tener ningún tratamiento para controlar la diabetes. El 6.6% tuvieron un buen control glucémico (HbA1c <7%), mientras que el 93.4% tuvieron mal control glucémico (HbA1c ≥7%), la media de HbA1c fue de 10.2%. Las medias geométricas de las variables bioquímicas fueron: ferritina 90.7 ng/mL, sTfR 2.50 mg/L, hierro sérico 90.46 µg/dL y CRP 3.22 mg/L.

El 61% reportó nunca haber fumado, el 11% tabaquismo actual y el 28% no haber fumado más de 100 cigarrillos en el último año. El 59.9% de los sujetos reportaron nunca haber consumido alcohol, 20.9% declaró consumo ocasional, el 12.9% consumo semanal, 3.5% consumo diario y el 2.8% consumo mensual. (Tabla 5)

La tabla 6 muestra los coeficientes β de la regresión lineal para evaluar la asociación entre ferritina y HbA1c, las concentraciones de HbA1c no se asociaron significativamente con las concentraciones de ferritina. Por el contrario, las concentraciones de CRP (β 0.112 $p < 0.024$) y las concentraciones de hierro sérico (β 0.328 $p < 0.01$) se asociaron significativamente con la ferritina.

DISCUSIÓN

En este estudio se confirmó que las concentraciones medias de ferritina sérica son mayores en sujetos con DM2 en comparación con sujetos sin diabetes, como lo han encontrado varios estudios hechos en poblaciones de distintos orígenes étnicos. ^(11,12,13,14,15,16,17) Asimismo demostramos que las concentraciones de ferritina sérica se asocian a otros indicadores del estado nutricional de hierro tales como las concentraciones de sTfR y de hierro sérico, demostrando que son las variables con mayor contribución a la variabilidad de las concentraciones de ferritina (sTfR: β -0.91). Es necesario recordar que la depleción tisular de hierro, se asocia a concentraciones de sTfR altas ⁽²⁶⁾. Es decir, que sus concentraciones altas indican un mal estado nutricional de hierro. Por el contrario, concentraciones altas de ferritina indican un buen estado de las reservas corporales de hierro. ^(27,28) Debido a lo anterior, la asociación entre ferritina y sTfR tiene normalmente un sentido inverso.

No pudimos demostrar que la variabilidad de las concentraciones de ferritina se asociaran a los niveles de HbA1c, como proxy de estrés oxidativo.

La asociación que se demuestra en este estudio entre un indicador de inflamación aguda y crónica como es la CRP y la ferritina sugiere que otra parte de la variabilidad de las concentraciones de ferritina sérica en diabéticos se debe al proceso inflamatorio crónico de baja intensidad que ocurre en la diabetes y en la obesidad. ^(29,30) Diversos estudios epidemiológicos soportan el papel de la inflamación en la patogénesis de la DM2, se ha utilizado la CRP como indicador

de inflamación y ha sido un predictor independiente de DM2 en diferentes poblaciones. ^(31,32,33,34)

La ferritina es reconocida como un reactante de fase aguda y marcador de inflamación aguda y crónica. Su elevación en los estados de inflamación es inducida por la IL-1, IL-6 y TNF- α estimulando el almacenamiento y retención de hierro en los macrófagos, reflejando un incremento en las reservas totales de hierro, además durante el proceso inflamatorio la IL-6 induce la síntesis de la hepcidina y esta proteína actúa uniéndose directamente a la ferroportina causando su internalización y degradación, para de esta forma interrumpir la exportación de hierro, putativamente para restringir la utilización de hierro por agentes patógenos, sin embargo la disponibilidad también se ve limitada para las células progenitoras eritroides, motivo por el cual es de esperarse la presencia de hipoferrremia durante un proceso inflamatorio. ^{(35) (36)}

Los mecanismos por los cuales las altas concentraciones de ferritina pudieran asociarse con la presencia de DM2 aun no son claros, se ha postulado que un mayor depósito de hierro en el hígado puede causar resistencia a la insulina, interfiriendo con su capacidad de suprimir la producción hepática de glucosa. El enlace entre niveles altos de ferritina y presencia de inflamación para asociarse con la DM2 podría estar determinada al menos en parte, por la alta capacidad del hierro para funcionar como un agente prooxidante sugiere que puede generar radicales libres aumentando el estrés oxidativo y con ello un mayor riesgo para desarrollar DM2. ⁽¹⁶⁾

Dentro de las limitaciones de este estudio están la falta de marcadores que identifiquen a sujetos con Hemocromatosis hereditaria, cuyo diagnóstico se basa en la existencia de concentraciones extremadamente altas de ferritina y de saturación de transferrina, además de excesivos depósitos de hierro en una biopsia hepática o bien la identificación de polimorfismos del gen de HFE. (37,38) Con el propósito de minimizar esta posibilidad excluimos del análisis a los sujetos con concentraciones de ferritina ≥ 1000 ng/ml, además que la prevalencia de hemocromatosis es muy baja en México.

En cuanto a la submuestra analizada para determinar la asociación entre ferritina y HbA1c el poder estadístico fue muy bajo del 25%, es muy probable que esto se deba al tamaño de muestra tan pequeño de sujetos con determinaciones simultáneas de HbA1c y ferritina. Lo anterior sugiere que falta de asociación podría deberse al bajo poder estadístico y estar cometiendo un error tipo II.

Otra limitación del estudio fue la falta de marcadores sensibles y específicos de estrés oxidativo, con los cuales hubiésemos podido saber si la elevación de ferritina también es indicativa del estrés oxidativo que se presenta en la DM2 mal controlada.

La principal fortaleza de este estudio es su carácter de muestra probabilística de la población nacional y que es el primer estudio que evalúa simultáneamente las asociaciones entre ferritina, sTFR, CRP y HbA1c ajustadas por múltiples covariables.

En conclusión, este estudio demuestra, que en sujetos mexicanos con DM2 las concentraciones de ferritina sérica son mayores que en sujetos sin diabetes y que la mayor parte de su variabilidad está explicada por la variación de los indicadores del estatus de hierro y de inflamación. Estos hallazgos explican mejor las causas de la elevación en las reservas corporales de hierro en la DM2; sin embargo hacen falta futuros estudios que ayuden a entenderlos mecanismos implicados en estos eventos.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Fowler M. Diabetes: Magnitude and Mechanisms. Clin Diabetes 2007; 25(1):25-28.
- 2.- Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
- 3.- Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Rivera-Dommarco JA. Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2007.
- 4.- Villalpando S, Rojas R, Shaman-Levy T, Avila M, Gaona B, De la Cruz V, Rebollar R, Hernandez L. Prevalence and distribution of type 2 Diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. Salud pública de México 2010;52(1):S19-S26.
- 5.- Cruz M, Montoya C, Gutiérrez M, Wachters N, Kumate J. Polimorfismos de genes relacionados con la Diabetes tipo 2. Rev Med IMSS 2002; 40(2):113-125.
- 6.- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. Diabetes Care 2009;32(1):S62-S67.
- 7.- Pickup J, Frcpath D. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27:813–823.
- 8.-Fernandez-Real J, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-Talk between Iron Metabolism and Diabetes. Diabetes 2002;51: 2348-2354.
- 9.- Eshed I, Elis A, Lishner M. Plasma ferritin and type 2 diabetes mellitus: a critical review. Endocrine Res 2001; 27(1&2):91-97.

- 10.-Swaminathan S, Fonseca V, Alam M. The Role of Iron in Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1923-1933.
- 11.- Salonen J, Tuomainen T, Nyyssönen K, Lakka H, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998;317:727.
- 12.- Ford E, Cogswell M. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. Adults. *Diabetes Care* 1999;22:1978-1983.
- 13.- Sharifi F, Sazandeh S. Serum ferritin in type 2 diabetes mellitus and its relationship with HbA1c. *Acta Medica Iranica* 2004; 42(2): 142-145.
- 14.- Jiang R, Manson E, Meigs J. Body Iron Stores in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Apparently Healthy Women. *JAMA*. 2004;291:711-717.
- 15.- Fumeron F, P'ean F, Pharmd F, Balkau B, et al. Ferritin and Transferrin Are Both Predictive of the Onset of Hyperglycemia in Men and Women Over 3 Years. *Diabetes Care* 2006; 29:2090–2094.
- 16.- Forouhi N, Harding A, Allison M, Sandhu M, Luben W. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007; 50:949–956.
- 17.-Canturk Z, Etinarslan B, Tarkun I, Canturk N. Serum Ferritin Levels in Poorly- and Well-Controlled Diabetes Mellitus. *Endocrine Res* 2003; 29(3):299-306.
- 18.- Pepys M, Hirschfield. C-Reactive Protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812.
- 19.- Bresgen N, Jaksch H, Lacher H, Ohlenschlä ger I, Uchida K, Eckl P. Iron-mediated oxidative stress plays an essential role in ferritin-induced cell death. *Free Radic Biol Med* 2010;48(10):1347-1357.
- 20.-Osna N. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol* 2007;13(37):4925-4930.

- 21.-Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Saito H, Kato J. Iron accumulation in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(11):189S-193S.
- 22.-Rahman A, Zayadi E. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol* 2006;12(38):6098-6101.
- 23.-Shamah- Levy T, Villalpando- Hernández S, Rivera-Dommarco J. Manual de Procedimientos para Proyectos de Nutrición. Cuernavaca, México. Instituto Nacional de Salud Pública. Diciembre 2006.
- 24.-World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. WHO technical Report Series 2000;894. [consultado 10/09]. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_\(part1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894_(part1).pdf)
- 25.-Twetz NW. Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: Saunders 1999.p.794-795.
- 26.- Kratovil T, DeBerarainis J, Gallagher N, Luban NL, Soldin SJ, Wong EC. Age specific reference intervals for soluble transferrin receptor (sTFR). *Clin Chim Acta* 2007;380(1-2):222-224.
- 27.-Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chin Act* 2003; 329:9-22.
- 28.- Skikne B. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol* 2008;83:872-875.
- 29.-Van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2010:792393.Epub 2010 Jun 15.
- 30.-O'Rourke R. Molecular mechanisms of obesity and diabetes: At the intersection of weight regulation, inflammation, and glucose homeostasis. *World J Surg* 2009; 33:2007-2013.

- 31.-Pradham A, Manson J, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-reactive protein, Interleukin 6 and risk developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.
- 32.- Hu F, Meigs J, Li T, Rifai N, Manson J. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53:693-700.
- 33.-Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Ninomiya T, Wakugwa Y, Yonemoto K, et al. Elevated c-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general japanese population. *Diabetes Care* 2005;28:2497-2500.
- 34.-Dehghan A, Hoek M, Sijbrands E, Stijnen T, Witteman J, Hofman A. Risk of type 2 diabetes attributable to c-reactive protein and other risk factors. *Diabetes Care* 2007;30:2695-2699.
- 35.- Wang W, Knovich M, Coffman L, Torti F, Torti S. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800(8):760-769.
- 36.-Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV.Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;209:G199-G203.
- 37.-Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis- A new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-2397.
- 38.-Pietrangelo A. Hereditay Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 2010 Jun 11. [en prensa]

Tabla 1. Características generales de la muestra de sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes

		Diabéticos tipo 2 (n=397)		No diabéticos (n=4181)			
	n	%		N	%	P	
Edad (años)							
20-40	52	13		2300	55	0.0001	
41-60	190	48		1296	31	0.0001	
61-90	155	39		585	14	0.0001	
Sexo							
Hombre	179	45		1923	46	0.78	
Mujer	218	55		2258	54	0.79	
Tabaquismo*							
No	44	11		543	13	0.40	
Sí	151	38		1129	27	0.006	
Nunca	202	51		2509	60	0.04	
Consumo de alcohol**							
Nunca	186	47		2132	51	0.41	
Diario	20	5		84	2	0.01	
Semanal	44	11		460	11	0.88	
Mensual	12	3		209	5	0.23	
Ocasional	135	34		1296	31	0.703	
	n	Media geométrica	IC (95%)	N	Media geométrica	IC(95%)	P
CRP (mg/L)	397	3.34	(2.86-3.90)	4181	2.03	(1.93-2.14)	0.0001
Ferritina (ng/ml)	397	80.08	(68.75-93.29)	4181	49.58	(46.40-52.99)	0.0001
sTFR (mg/L)	397	2.89	(2.74-3.06)	4181	2.88	(2.83-2.93)	0.85
IMC (kg/m ²)	397	28.77	(28.01-29.54)	4181	27.54	(27.30-27.78)	0.002

+ Consumo de 100 cigarros en el último año, ** consumo de alcohol en el último año

Tabla 2. Análisis de regresión logística de la asociación de ferritina y diabetes

n=4,578

Quintiles de Ferritina	Media de ferritina ng/ml	% sujetos con DM2	O.R. (IC 95%) modelo 1	Valor p	O.R. (IC95%) modelo 2	Valor p	O.R. (IC 95%) modelo 3	Valor p
Quintil 1	9.58	5.7	1.0		1.0		1.0	
Quintil 2	33.05	7.3	1.14(.63-2.06)	0.64	1.16(.63-2.08)	0.6	1.16(.65-2.07)	0.6
Quintil 3	65.94	8.3	1.16(.64-2.11)	0.61	1.16(.64-2.11)	0.61	1.16(.63-2.12)	0.61
Quintil 4	112.9	14.4	2.05(1.07-3.92)	0.02	1.99(1.05-3.75)	0.03	1.96(1.04-3.71)	0.03
Quintil 5	247.43	15.7	2.11(1.18-3.78)	0.01	2.02(1.13-3.6)	0.01	1.97(1.11-3.52)	0.02

Modelo 1 (ajustado por edad, sexo e imc)

Modelo 2 (ajustado por variables modelo 1 + consumo de alcohol y tabaquismo)

Modelos 3 (ajustado por variables modelo 2 + crp)

Tabla 3. Regresión logística multivariada teniendo como variable dependiente la posibilidad de tener Diabetes tipo 2

n=4,578

Variable	OR (IC 95%)	Valor p
CRP	1.01(1.0-1.07)	0.02
IMC	1.03(1.0-1.03)	0.02
sTFR	1.02 (0.91-1.14)	0.67
Edad (años)		
20-40	1.0	
41-60	5.82 (3.54-9.55)	0.001
61-90	10.58 (6.27-17.84)	0.001
Sexo		
Mujer	1.0	
Hombre	0.65(0.40-1.06)	0.08
Tabaquismo+		
Si	1.67(.99-2.83)	0.054
No	1.08(0.63-1.85)	0.76
Nunca	1.0	
Consumo de alcohol**		
Nunca	1.0	
Diario	1.71 (0.62-4.96)	0.29
Semanal	1.09 (0.55-2.13)	0.79
Mensual	0.75 (0.23-2.48)	0.64
Ocasional	1.2(0.73-1.97)	0.46

+ Consumo de 100 cigarros en el último año, ** consumo de alcohol en el último año

Tabla 4. Modelo de regresión lineal múltiple teniendo como variable dependiente las concentraciones de ferritina. (Coeficientes β estandarizados)

n=4,578, R²=0.23

Variable	Coeficiente B estandarizado (IC 95%)	Valor p
Log proteína C reactiva	0.11 (0.07, 0.15)	0.0001
IMC	0.007(-0.003, 0.01)	0.18
Log sTFR	-0.91(-1.07 , -0.75)	0.0001
Edad (años)		
20-40	1.0	
41-60	0.29(0.17, 0.40)	0.0001
61-90	0.41(0.29, 0.61)	0.0001
Tabaquismo+		
Si	0.09(-0.03, 0.22)	0.14
No	-0.04(-0.22, 0.12)	0.58
Nunca	1.0	
Consumo de alcohol		
Diario	0.15(-0.13, 0.43)	0.30
Semanal	0.04(-0.11, 0.20)	0.55
Mensual	0.10(-0.14, 0.36)	0.39
Ocasional	-0.01(-0.14, 0.11)	0.77
Nunca	1.0	
Diabetes	0.24(0.06, 0.42)	0.007
Sexo		
Mujer	1.0	
Hombre	0.78(0.66, 0.90)	0.0001

+ consumo de por lo menos 100 cigarros en el último año

Tabla 5. Características generales de la población con diabetes tipo 2 por autoreporte

n=287

	Frecuencia (%)
Tabaquismo⁺	
No	28
Sí	11
Nunca	61
Tratamiento	
Insulina	5.57
Hipoglucemiantes	89.9
Insulina/hipoglucemiantes	0.70
Ninguno	3.83
HbA1c	
<7%	6.6
≥7%	93.4
Consumo actual de alcohol	
Nunca	59.9
Diario	3.5
Semanal	12.9
Mensual	2.8
Ocasional	20.9
Sexo	
Hombre	40.5
Mujer	59.5
	Media e I.C. 95%
Edad (años)	56.56(55.09-58.02)
HbA1c (%)	10.22(10.50-11.15)
CRP* (mg/L)	3.22(3.83-3.66)
Ferritina* (ng/ml)	90.70(81.72-100.67)
sTFR* (mg/L)	2.50(2.40-2.61)
Hierro* (μdl)	90.46(86.50-94.61)
IMC (kg/m²)	28.89(28.34-29.44)

*media geométrica, + consumo de por lo menos 100 cigarrillos en el último año

Tabla 6. Modelo de regresión lineal múltiple teniendo como variable dependiente las concentraciones de ferritina en diabéticos tipo 2 previamente diagnosticados de la ENSANUT-2006 N=287 R2=0.19

Variable	Coefficientes β (IC 95%)	Valor p
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	-0.022(-.05, .01)	0.31
Log CRP	0.112(.018, .215)	0.02
Log sTFR	-0.027(-.235, -.29)	0.83
Log hierro sérico	0.315(.052, .579)	0.01

Ajustando por edad, imc, sexo, tratamiento, tabaquismo y consumo de alcohol

Figura 1. O.R. de Diabetes según quintiles de ferritina

