

**RELACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DEL HIERRO SÉRICO CON LA
RESISTENCIA A LA INSULINA: REVISIÓN DE LITERATURA.**

Laura Lucia Sánchez García

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito para optar al título de:

Nutricionista Dietista

Valentina Guzmán Pérez. ND. PhD

Directora

**CARRERA NUTRICIÓN Y DIETÉTICA
FACULTAD DE CIENCIAS
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**

Bogotá D.C 2020

NOTA DE ADVERTENCIA

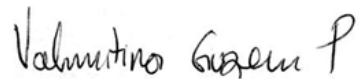
Artículo 23 de la Resolución N°13 de Julio de 1946.

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

**RELACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DEL HIERRO SÉRICO CON LA
RESISTENCIA A LA INSULINA: REVISIÓN DE LITERATURA.**

Laura Lucia Sánchez García

Aprobado por:



Valentina Guzmán Pérez
Nutricionista Dietista. PhD
Directora



Gilma Olaya
Nutricionista Dietista. PhD
Jurado

**RELACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DEL HIERRO SÉRICO CON LA
RESISTENCIA A LA INSULINA: REVISIÓN DE LITERATURA.**

Laura Lucia Sánchez García

Aprobado por:

Concepción Judith Puerta Bula

Bacterióloga PhD

Decana de la Facultad

Luisa Fernanda Tobar Vargas

Nutricionista Dietista MSc.

Directora de Carrera

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres María Clara García y Pedro Sánchez, quienes son mi mayor motivación, me han formado y brindado todas las herramientas para culminar mi carrera profesional. A mi hermano Juan David Sánchez, quien ha sido durante toda mi vida un ejemplo a seguir. Finalmente, dedico este trabajo a mi novio Martín Pinilla, quien me ha brindado su ayuda y apoyo incondicional en los momentos más difíciles. Para ustedes.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, a mi familia y novio por brindarme su apoyo incondicional. A mis amigas Valentina, María Fernanda, Daniela, Camila y Paula, por su cariño y apoyo en cada paso de este semestre académico, sin ustedes esto no hubiera sido posible. A mi directora Valentina Guzmán por sus consejos y acompañamiento durante la realización de este trabajo.

Tabla de contenido

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MARCO TEÓRICO	2
2.1	Diabetes.....	2
2.2	Prediabetes.....	3
2.3	Metabolismo del hierro	4
2.4	Relación entre hierro y resistencia a la insulina.....	8
2.5	Biomarcadores para la evaluación del estado del hierro corporal y de resistencia a la insulina	10
3.	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	11
3.1	Formulación del problema	11
3.2	Justificación de la investigación	13
4.	OBJETIVOS.....	15
4.1	Objetivo general.....	15
4.2	Objetivo específico.....	15
5.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
5.1	Variables	15
5.2	Criterios de Selección.....	15
5.3	Criterios de Exclusión	15
5.4	Proceso de selección.....	16
5.5	Organización de los artículos	17
5.6	Análisis estadístico	17
6.	RESULTADOS	17
6.1	Caracterización de artículos seleccionados para la revisión.....	18
6.2	Caracterización de los biomarcadores del estado del hierro y de la resistencia a la insulina usados en los artículos	20
6.3	Relación entre la ferritina sérica y la resistencia a la insulina.....	21

6.4 Ferritina y resistencia a la insulina en sujetos obesos.....	24
6.5 Ferritina y resistencia a la insulina en DM2.....	25
6.6 Ferritina y resistencia a la insulina en Síndrome metabólico.....	25
6.7 Ferritina y resistencia a la insulina en población sana.....	25
7 DISCUSIÓN	26
7.1 Limitaciones.....	29
7.2 Recomendaciones.....	29
8 CONCLUSIÓN.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXOS.....	37
Anexo 1.....	37

RESUMEN

El hierro es el oligoelemento más abundante en el organismo. Este mineral prooxidante, participa en diversas funciones del metabolismo como por ejemplo el transporte, almacenamiento y uso de oxígeno en los músculos, y la síntesis de ADN. Diversos estudios han demostrado que la sobrecarga de este mineral, medida a través de la ferritina sérica, puede modular el estado de estrés oxidativo en las células, por lo que puede estar relacionado con el desarrollo y progresión de la resistencia a la insulina. El objetivo principal de esta revisión es describir la relación entre los niveles de ferritina sérica y los parámetros bioquímicos relacionados con resistencia a la insulina. Para ello se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Elsevier, Ebscohost y Scielo, con criterios de búsqueda definidos y teniendo en cuenta como variable independiente los parámetros bioquímicos del estado del hierro y como variable dependiente la resistencia a la insulina. Dentro de los resultados se encontró que la prueba de correlación de Spearman mostró una correlación positiva ($p < 0,05$) para las variables de Ferritina y HOMA-IR, demostrando que efectivamente si existe una relación entre los depósitos de hierro y la resistencia a la insulina. Se concluye que el aumento de la ferritina sérica, bien sea mediante mecanismos de sobrecarga de hierro o mecanismos de inflamación, puede constituirse como un factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Iron is the most abundant trace element in the body. This pro-oxidant mineral participates in various metabolic functions, such as the transport, storage and use of oxygen in the muscles, and the synthesis of DNA. Several studies have shown that the overload of this mineral, measured through serum ferritin, can modulate the state of oxidative stress in cells, so it may be related to the development and progression of insulin resistance. The main objective of this review is to describe the relationship between serum ferritin levels and biochemical parameters related to insulin resistance. For this, a search was carried out in the databases of Pubmed, Elsevier, Ebscohost and Scielo, with defined search criteria and taking into account the biochemical parameters of iron status as an independent variable and insulin resistance as a dependent variable. Within the results, it was found that the Spearman correlation test showed a positive correlation ($p < 0.05$) for the variables ferritin and HOMA-IR, demonstrating that there is indeed a relationship between iron deposits and insulin resistance. It is concluded that the increase in serum ferritin, either through mechanisms of iron overload or mechanisms of inflammation, may constitute a risk factor for developing insulin resistant.

1. INTRODUCCIÓN

El hierro es un mineral que cumple funciones indispensables en el cuerpo humano, como por ejemplo, el transporte de oxígeno por el cuerpo al unirse a la hemoglobina y, en forma de mioglobina, para el almacenamiento y uso de oxígeno en los músculos (Milto, Suhodolo, Prokopieva, & Klimenteva, 2016). El hierro también participa en los complejos hierro-azufre en enzimas los cuales permiten el transporte de electrones, la generación de energía en la respiración mitocondrial, el ciclo del ácido cítrico, y de la ribonucleótido reductasa, los cuales permiten obtener una adecuada síntesis de ADN (Milto et al., 2016). La absorción del hierro está determinada por muchos factores, como por ejemplo el componente estructural de la molécula del mismo, transportadores de membrana, y cofactores que generan mecanismos de señalización durante el proceso (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017).

El hierro actúa como un elemento prooxidante, es decir que participa en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Es por esto que algunos estudios han establecido la hipótesis de que el estrés oxidativo crónico generado por la sobrecarga de hierro en el hígado, músculo y tejido adiposo causa una respuesta inflamatoria que puede generar insulino resistencia en estos tejidos (Lipinski, 2011). La sobrecarga de hierro induce un cambio significativo en el metabolismo de la glucosa, generando disminución de su captación y oxidación, lo que contribuye a un aumento de la glucosa en sangre y de la insulina circulante, aumentando el riesgo de generar glucotoxicidad (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017).

A nivel de las células beta pancreáticas, el hierro se acumula en los islotes, generando un aumento de la oxidación de proteínas, disminución de la secreción de insulina y aumento de la apoptosis (Cooksey et al., 2004). Es por esto que diversos artículos, han llegado a la conclusión de que el aumento del hierro almacenado, que se evalúa mediante los niveles de ferritina sérica están relacionados con el aumento de resistencia a la insulina; es decir, que podrían estar involucrados en la progresión de la diabetes tipo 2 (Jean Huang, 2015; Krisai et al., 2016; Shim et al., 2017; Sun et al., 2014; Wlazlo et al., 2014).

Dada la evidencia de la posible relación entre los niveles de ferritina sérica y la resistencia a la insulina, esta revisión pretende describir la relación entre los niveles de ferritina sérica y los parámetros bioquímicos relacionados con resistencia a la insulina, con base en artículos científicos publicados en los últimos 10 años, presentes en las diversas bases de datos de la literatura.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Diabetes

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia persistente la cual es ocasionada por una secreción de insulina alterada, resistencia a las acciones periféricas de la insulina, o ambas (Goyal,2020). La Asociación Americana de Diabetes (ADA) propuso, en el año 2010, los criterios de la diabetes, los cuales son: glicemia plasmática en ayunas mayor a 126 mg/dl, HbA1c mayor o igual a 6,5 %, glicemia plasmática a las 2 horas del test de sobrecarga oral a la glucosa mayor o igual a 200 mg/dl y glucemia plasmática mayor o igual a 200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia. (American Diabetes Association, 2010).

Para el año 2009, el costo anual de la diabetes en Colombia fue de \$ 2.7 mil millones desde la perspectiva de la sociedad y \$ 921 millones desde la perspectiva del Ministerio de Salud (González, Walker, & Einarson, 2009). En el África subsahariana, se gastan más de 3.400 millones de dólares anuales, mientras que Estados Unidos gasta alrededor del 50% del gasto global anual total en el tratamiento y manejo de la diabetes mellitus (Oguntibeju, 2019).

Cuando se presenta diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (definir siglas la primera vez que se citan) hay un aumento compensatorio en la secreción de insulina, que mantiene los niveles de glucosa en el rango normal, sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, la secreción de insulina no puede mantener la homeostasis de la glucosa, lo que conlleva a generar resistencia a la insulina y finalmente hiperglicemia (Goyal,2020).

Se ha demostrado que la exposición crónica a niveles elevados de glucosa, triglicéridos y colesterol aumenta el estrés oxidativo a través de la activación de la NADPH oxidasa, posteriormente, se incrementa la producción de mediadores proinflamatorios, como, por ejemplo, IL- β , IL-6, TNF- α e IL-1 β los cuales son dependientes de citosinas (Oguntibeju, 2019). Una vez que se produce el estrés oxidativo, se potencian diversas vías moleculares y transcripcionales que son responsables de inducir la inflamación en los islotes pancreáticos, suprimiendo el funcionamiento normal del IRS-1 (definir siglas) que es responsable de la producción de insulina a partir de las células β de los islotes pancreáticos, generando así la DM2 (Rehman & Akash, 2017), este mecanismo se muestra a continuación en la figura 1.

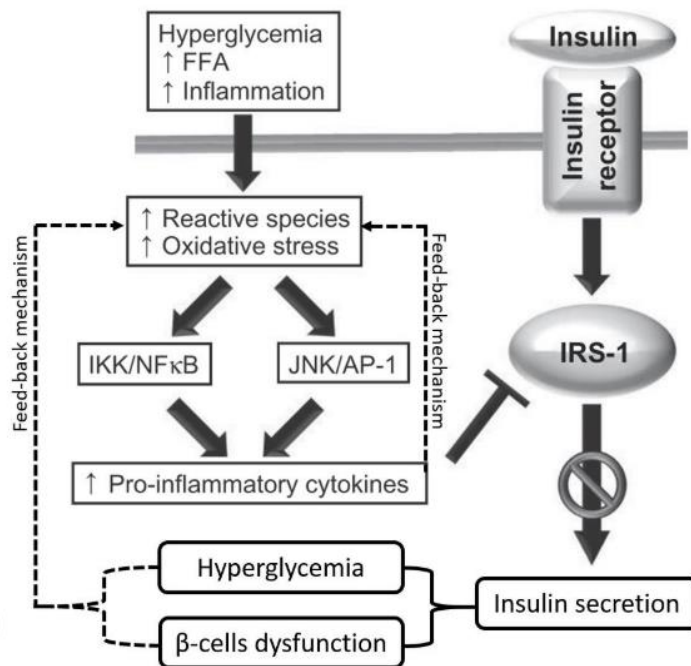


Figura 1. Mecanismo de secreción alterado de insulina, inducido por estrés oxidativo.

Tomado de: (Rehman & Akash, 2017).

2.2 Prediabetes

La prediabetes se reconoce cada vez más como un estado metabólico importante ya que, predispone a las personas a sufrir diabetes tipo 2. Además, los individuos con prediabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar muchas de las complicaciones normalmente asociadas con esa enfermedad, como la retinopatía diabética, la neuropatía, la nefropatía y las complicaciones macrovasculares (Hostalek, 2019).

Según la Asociación Estadounidense de Diabetes, el diagnóstico de prediabetes se realiza cuando la glucosa plasmática en ayunas es de (100-125 mg / dl) o cuando después de 2 horas de una prueba de tolerancia de glucosa oral de 75 g se obtienen resultados entre (140-199 mg / dl) de glucosa plasmática (Care & Suppl, 2019).

Además, en Asia la prevalencia de prediabetes se estimó en el 7,3% de la población adulta en 2017, equivalente a 352,1 millones de personas (Hilawe, Chiang, Yatsuya, & Wang, 2016). Para 2045, se prevé que la prevalencia aumente al 8,3% de la población adulta mundial, lo que equivale a aproximadamente 587 millones de personas (Hilawe et al., 2016). Para Colombia, en el 2015 la Federación Internacional de Diabetes reportó una prevalencia del 8 al

10% de la población adulta (Hilawe et al., 2016). Este estado metabólico no presenta una diferencia significativa de prevalencia entre sexos, y aproximadamente la mitad de todas las personas con intolerancia a la glucosa tienen menos de 50 años (Hilawe et al., 2016).

A pesar de que la prediabetes se reconoce mundialmente y se describe en las principales guías nacionales e internacionales diabetes mellitus, aún existen vacíos de conocimiento de los profesionales de la salud en cuanto a su diagnóstico y, por ende, una falla en el manejo oportuno de la misma (López-Jaramillo et al., 2013). Por ejemplo, en un estudio reciente en donde participaron médicos de atención primaria se identificó que solo el 11% de los encuestados respondieron correctamente sobre el conocimiento de factores de riesgo de prediabetes (Tseng et al., 2017). La encuesta realizada en el estudio anterior, fue aplicada en Colombia a médicos internos y se demostró que tan solo el 9,5% logró identificar completamente los factores de riesgo asociados a la prediabetes (Garay et al., 2019).

En la mayoría de investigaciones que presentan intervenciones nutricionales para el manejo y prevención de la DM2 se describe el aumento de fibra, el consumo de alimentos con bajo índice glicémico, la dieta mediterránea, el ayuno intermitente, la dieta baja en carbohidratos, y la dieta baja en calorías, entre otros; mostrando que las modificaciones dietarias podrían tener efecto, tanto en el aumento de sensibilidad a la insulina, como en funcionalidad de las células beta del páncreas, llevando a prevenir la diabetes tipo 2 (Guess, 2018). Por ejemplo, en un estudio experimental realizado por 6 meses en donde se implementó reducción de grasas y aumento de consumo de frutas y verduras, se concluyó que el riesgo a desarrollar diabetes tipo 2 se redujo en un 12% (Ford et al., 2019). Sin embargo, aunque hay evidencia del papel de micronutrientes como el hierro en la fisiopatología de la enfermedad, a la fecha no se han desarrollado recomendaciones que tengan en cuenta al adecuado consumo de este micronutriente para la prevención de DM2.

2.3 Metabolismo del hierro

El hierro, como componente de la hemoglobina en los eritrocitos (glóbulos rojos), es necesario para transportar oxígeno por el cuerpo y, en forma de mioglobina, para el almacenamiento y uso de oxígeno en los músculos (Milto et al., 2016).

El hierro también está presente como un componente de los complejos hierro-azufre en enzimas que son responsables del transporte de electrones y la generación de energía en la respiración mitocondrial y el ciclo del ácido cítrico, y de la ribonucleótido reductasa, que es esencial para la síntesis de ADN (Milto et al., 2016).

En los adultos, la mayor parte del hierro corporal está presente en la hemoglobina (60 a 70%) en los eritrocitos circulantes, donde es esencial para el transporte de oxígeno. El hierro presente en la mioglobina muscular constituye alrededor de un 10% (Milto et al., 2016). El hierro corporal restante (20 a 30%) se encuentra principalmente en depósitos de almacenamiento ubicados en el hígado y en el sistema fagocítico mononuclear, células como los como ferritina y hemosiderina respectivamente (Milto et al., 2016).

Sólo alrededor del 1% del hierro corporal se incorpora en la gama de enzimas que contienen hierro y menos del 0,2% del hierro corporal se encuentra en la reserva de transporte de plasma donde se une a la transferrina (Milto et al., 2016).

El cuerpo humano recibe hierro principalmente de la dieta, en donde se pueden obtener dos tipos de hierro: el hierro hemo y el hierro no hemo (Yiannikourides & Latunde-Dada, 2019). El hierro no hemo no tiene una absorción directa, debido a que debe pasar sufrir una reducción para lograr introducirse al enterocito a través del transportador DMT-1 y en consecuencia, su biodisponibilidad puede verse afectada por una variedad de componentes de la dieta y factores luminales (Dev & Babitt, 2017).

El bajo pH del estómago y la presencia de agentes reductores en el intestino delgado proximal ayuda a mantener el hierro en forma soluble, lo que lo hace disponible para su absorción. Los ácidos orgánicos pequeños como el ácido cítrico y el ácido ascórbico también ayudan a mantener el hierro no hemo en una forma reducida y soluble y pueden mejorar en gran medida su absorción. Sin embargo, algunos componentes de la dieta, en particular fitatos, taninos y polifenoles de origen vegetal, pueden unirse al hierro no hemo e impedir su absorción (Anderson & Frazer, 2017).

Por otro lado, el hierro hemo se encuentra dentro de un anillo de protoporfirina y no es accesible a los factores que influyen en el hierro no hemo. Como consecuencia, el hierro hemo tiende a absorberse de manera más eficiente y su absorción depende menos de la composición de la dieta. La mayor parte del hierro hemo en la dieta proviene de la mioglobina y la hemoglobina de origen animal (Anderson & Frazer, 2017). El proceso de absorción del hierro se ilustra a continuación en la figura 2.

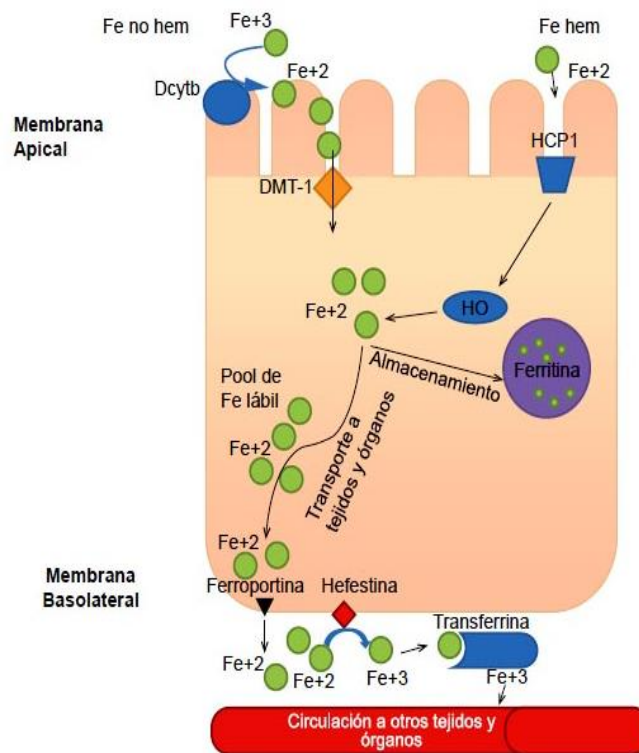


Figura 2. Mecanismos de absorción del hierro en enterocito.
Tomado de: (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017)

El hierro es absorbido por los enterocitos maduros de la vellosidad media superior y principalmente en el duodeno y la primera parte del yeyuno. Para pasar de la luz del intestino al torrente sanguíneo, el hierro debe atravesar tanto la membrana apical del borde en cepillo del enterocito, como la membrana basolateral. En cuanto al hierro no hemo, se debe generar un mecanismo de regulación a través de la proteína de DMT1 que actúa como transportador y requiere hierro ferroso (Fe^{2+}) como sustrato, por lo tanto, es necesario reducir el hierro antes de que pueda absorberse por medio del citocromo B duodenal que actúa como reductasa en el borde del cepillo del enterocito (Fuqua, Vulpe, & Anderson, 2012).

Por otro lado, el hierro hemo no necesita de una etapa de reducción, por el contrario, ingresa al enterocito mediante un transportador de hierro específico para el hemo (HCP1). Una vez dentro del enterocito, el hierro se libera del grupo hemo a través de la acción de las hemo oxigenasas, para posteriormente, ser exportado de las células a través de ferroportina 1 (FPN1) y ser transportado por la transferrina hacia las células periféricas (Anderson & Frazer, 2017).

La regulación y homeostasis del hierro puede asegurarse principalmente mediante el cubrimiento de necesidades corporales, ya que el enterocito tiene la habilidad de secuestrar el hierro almacenado por la ferritina. Esta, es una proteína de 24 subunidades, encargada de regular la homeostasis del hierro, y operar como biomarcador para estimar el estado nutricional del hierro corporal a través de sus concentraciones séricas (B. W. Liu, Xuan, Liu, Li, & Yin, 2015). Entonces, cuando se requiere hierro, se libera de la ferritina y se puede exportar rápidamente a través de la membrana basolateral de los enterocitos por medio de FPN1 para ser finalmente transportado por la transferrina y enviado a las células y tejidos que lo requieran (Siah, Ombiga, Adams, Trinder, & Olynyk, 2006).

Por otro lado, la homeostasis del hierro se asegura mediante la actividad de varias proteínas, entre las cuales se encuentra hepcidina, que es un péptido producido en el hígado encargado de regular la concentración y distribución de hierro plasmático, mediante la unión a la ferroportina en el enterocito, macrófagos, y la mayoría de las células del cuerpo, modulando así la absorción del hierro. Entonces, cuando el cuerpo tiene deficiencia de hierro, las concentraciones de hepcidina no se expresa, lo que favorece la absorción y el suministro de hierro al plasma desde los lugares de almacenamiento, pero cuando las necesidades de hierro están satisfechas y no existe ninguna deficiencia, se expresa la hepcidina, para inhibir la liberación de hierro de las reservas, y así mismo su absorción (Sangkhae & Nemeth, 2017).

Una vez el hierro se transporta unido a la transferrina es utilizado por células periféricas e hígado, siendo los glóbulos rojos inmaduros de la médula ósea los que mayormente lo utilizan para la producción de hemoglobina. Posteriormente, los eritrocitos senescentes son fagocitados por macrófagos, y el hierro se libera de la hemoglobina catabolizada para volver a entrar en la circulación (Waldvogel-abramowski, Waeber, & Buser, 2014).

Las células periféricas expresan al receptor de transferrina (TFR1) en la membrana plasmática y el complejo Tn-TFR entra a la célula para localizarse en los endosomas (Anderson & Frazer, 2017). Posteriormente, se da la acidificación del endosoma, reduciendo del hierro por un miembro de la familia de proteínas STEAP, lo que conlleva a la liberación del hierro de la transferrina (TF), el cual se mueve a través de la membrana endosomal a través de DMT1 y llega al citoplasma (Anderson & Frazer, 2017). Este hierro citosólico, forma a su vez una reserva, la cual está unida a proteínas de unión a poli (rC) (PCBP) las cuales transportan el hierro hacia proteínas como la ferritina que finalmente permiten que este sea almacenado (Anderson & Frazer, 2017)

Ante un exceso de hierro intracelular, se exporta este nutriente mediante el transportador de ferroportina 1 (FPN1) (Anderson & Frazer, 2017). Sin embargo, es importante resaltar que no

todas las células manejan un mecanismo de captación mediado por el complejo de transferrina y receptor de transferrina, ya que algunos tipos de células pueden captar el hierro no unido a transferrina (NTBI), el hemo o la hemoglobina (Romero Rizos & Abizanda Soler, 2013). Además, al igual que la regulación de absorción que se da en el enterocito por parte de la hepcidina, en las células que captan hierro unido a transferrina, se da una regulación mediante el sistema de Iron-responsive element-binding Protein (IRP) por lo tanto, cuando hay concentraciones bajas de hierro, se favorece la síntesis de más TFR1 y suprimen la expresión de ferritina, mientras que el hierro celular elevado conduce a un aumento de las concentraciones de ferritina y una disminución en la síntesis de TFR1 (Anderson & Frazer, 2017)

2.4 Relación entre hierro y resistencia a la insulina

El hierro es un potente prooxidante que cataliza varias reacciones en donde se da la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Es por esto que algunos estudios han establecido la hipótesis de que el estrés oxidativo crónico catalizado por hierro en el hígado, músculo y tejido adiposo cause una respuesta inflamatoria que se relacione con la insulino resistencia en estos tejidos (Lipinski, 2011). Además, el mismo estado de inflamación que se produce por la presencia de ROS puede afectar el metabolismo del hierro, ya que los altos niveles de interleuquina-6 (IL-6) e IL-1 β aumentan la síntesis de ferritina y hepcidina, provocando redistribución del hierro corporal (Ganz & Nemeth, 2011).

Al producirse una redistribución de hierro corporal, se generan alteraciones de regulación a nivel de órganos o tejidos (Andrews & Miguel, 2012). Por ejemplo, cuando hay una sobrecarga de hierro en el músculo, se genera un cambio significativo en el metabolismo de la glucosa, induciendo la disminución de su captación y oxidación, lo que contribuye a un aumento de la glucosa en sangre y de la insulina circulante, aumentando el riesgo de generar glucotoxicidad (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017).

A nivel de las células beta pancreáticas, el hierro se acumula en los islotes, generando un aumento de la oxidación de proteínas, disminución de la secreción de insulina y aumento de la apoptosis (Cooksey et al., 2004). Además, los islotes pancreáticos de ratas cultivados con concentraciones de hierro elevadas, mostraron un aumento de la oxidación del ADN (Cooksey et al., 2004). El metabolismo del hierro en las mitocondrias y retículo endoplasmático (RE) es de fundamental importancia y está relacionado con la disfunción de las células beta y su papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina (Backe, Moen, Ellervik, Hansen, & Mandrup-Poulsen, 2016).

En las células beta, diversas proteínas regulan el transporte de hierro a las mitocondrias, como por ejemplo el transportador DMT1 que se expresa en la membrana externa mitocondrial facilitando la captación de hierro. El hierro puede contribuir indirectamente a la secreción de insulina de las células beta, debido a que hace parte de la regulación de respuestas a la hipoxia, aunque este mecanismo no está completamente descrito (Jingyu Huang et al., 2013). El sistema regulador AMP-a-ATP se encuentra regulado por hierro, este sistema, cumple como función activar el sensor AMPK, una enzima reguladora que se encarga de la homeostasis de energía celular (S. Jeon, 2016). En un estudio con ratones, se concluyó que los ratones alimentados con una dieta rica en hierro tienen una mayor proporción de AMP a ATP y actividad de AMPK en el hígado y músculo; por el contrario, la dieta baja en hierro redujo las subunidades $\alpha 2$, $\beta 2$ y $\gamma 3$ de AMPK en el músculo (Jingyu Huang et al., 2013), lo que sugiere que puede existir un mecanismo de regulación entre AMPK y los niveles de hierro (Backe et al., 2016).

Es por esto que diversos artículos, han llegado a la conclusión de que el aumento del hierro almacenado, que se evalúa mediante los niveles de ferritina sérica están relacionados con el aumento de resistencia a la insulina; es decir, que podrían estar involucrados en la progresión de la diabetes tipo 2 (Akter et al., 2017).

Los datos recopilados de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Estados Unidos, reportaron que el metabolismo desordenado del hierro podría desempeñar un papel en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (Jean Huang, 2015). En un estudio prospectivo realizado durante 7 años se concluyó que la ferritina sérica y otros biomarcadores del metabolismo del hierro pueden contribuir a la resistencia a la insulina en los músculos, el hígado y los adipocitos, lo que eventualmente conduce a una alteración del metabolismo de la glucosa y la hiperglucemia (Wlazlo et al., 2014). Así mismo en una investigación de 2160 participantes se observó que los marcadores de resistencia a la insulina evaluados (HOMA-IR, insulina, hemoglobina glicosilada, Glucosa en ayunas y GLP-1) se asociaron fuertemente con los marcadores del metabolismo del hierro (ferritina y transferrina), proporcionando así información sobre las relaciones entre el metabolismo del hierro y la aparición de diabetes (Krisai et al., 2016). En un estudio donde se analizaron un total de 15.963 individuos se concluyó que las concentraciones séricas de ferritina se relacionaron con los índices de resistencia a la insulina y la obesidad abdominal (Shim et al., 2017). Por otro lado, un estudio transversal controlado encontró relación directamente proporcional significativa, donde a mayores niveles séricos de ferritina, mayores niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y PCR (definir) (Son, 2019).

2.5 Biomarcadores para la evaluación del estado del hierro corporal y de resistencia a la insulina

Hemoglobina: La hemoglobina es el principal componente de los eritrocitos. Los valores bioquímicos normales de este parámetro son (12 a 16g/dL) (Gómez de la Torre Pretell, Bustinza Linares, & Huarachi, 2003). El hierro es un componente esencial del grupo hemo que forma parte de la hemoglobina, por lo que cuando se presenta una disminución de hierro, induce una disminución en la síntesis del grupo hemo y, por lo tanto, una disminución en la síntesis de hemoglobina (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017).por que es util o no en la evaluación del estado del hierro?

Hematocrito: es la proporción del volumen sanguíneo ocupado por los glóbulos rojos y se ve influenciado por el número y tamaño de la célula. Este parámetro presenta valores bioquímicos normales entre (36 a 47%) (Gómez de la Torre Pretell et al., 2003), por lo que las concentraciones por debajo de 36% de referencia pueden indicar el desarrollo de una anemia (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017) .

La saturación de la transferrina: es un índice que mide el porcentaje de hierro que está siendo transportado por la transferrina del total de la capacidad disponible, por lo que cuando este parámetro se encuentra por debajo de sus valores normales (20-50%) (Gómez de la Torre Pretell et al., 2003), puede indicar la presencia de anemia.

La ferritina: es una proteína de almacenamiento con actividad óxido-reductasa y mineralización de hierro. Presenta valores bioquímicos normales entre (30-300 µ/L) (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017). Se caracteriza por su capacidad de acumular grandes depósitos de hierro no hemo. Además, también se ha documentado su función como es un marcador de inflamación (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017).

La glicemia en ayunas:, mide los niveles de glucosa en sangre, este parámetro bioquímico presenta valores de normalidad de (75 a 110mg/dL) (Gómez de la Torre Pretell et al., 2003), cuando los niveles superan los 110mg/dL pero < a 126mg/dL, se pueden relacionar con inicios de resistencia a la insulina, debido a que se presenta prediabetes (Hilawe et al., 2016). Sin embargo, este parámetro bioquímico solo llega a representar presencia de diabetes, cuando los valores son mayores a 126 mg/dL (Urdampilleta, López-Grueso, Martínez-Sanz, & Mielgo-Ayuso, 2014).

La insulina: es una hormona circulante en sangre que permite el ingreso de la glucosa a las células, por lo que juega un papel de regulación de niveles de glicemia. Este parámetro

bioquímico presenta valores de normalidad de (60 a 100mg/dL) (Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, 2017).

El (HOMA-IR): se calcula a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno ...y se relaciona con la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las (Fernando Carrasco, José Eduardo Galgani, & Marcela Reyes, 2013). Este parámetro permite predecir el riesgo a presentar resistencia a la insulina, por lo que es útil para predecir el riesgo de progresión en patologías como DM2 y síndrome metabólico. Frente a este parámetro, diversos estudios han determinado puntos de corte, con el fin de definir el estado de resistencia a la insulina, sin embargo, cada estudio varía dada la diversidad entre poblaciones, el estado metabólico y hasta su etnia, por lo que no existe un consenso que establezca puntos de corte en este parámetro (Fernando Carrasco et al., 2013). Para el análisis de los datos obtenidos a partir de esta revisión se decidió utilizar puntos de corte reportados en la literatura para población asiática, europea y americana (Baek, Kim, Kim, & Jung, 2018; Gayoso-Diz et al., 2013; Horáková et al., 2019), y se realizó un promedio (3,07), el cual fue utilizado para realizar la clasificación de HOMA-IR reportados en la literatura (Añez et al., 2015).

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

3.1 Formulación del problema

La diabetes es una epidemia mundial que representa una carga sanitaria y socioeconómica bastante grande para la población (Aschner et al., 2013). En Colombia, aproximadamente el 9% por ciento de la población adulta, es decir, mayores de 20 años tiene diabetes mellitus tipo 2, de la cual se reporta una prevalencia 5 veces menor en zonas rurales (Ignacio Conget, Domingo Acosta, 2010). Según el Atlas de la Federación Internacional de Diabetes tipo 2, se reporta que en Colombia más de 2,8 millones de personas tienen diabetes, y se presenta un predominio de la diabetes tipo 2 (FID, 2019). Además, se ha determinado que aproximadamente un 50% de estas personas que sufren de diabetes tipo 2 (DM2) no conocen su condición, por ejemplo en Colombia, según Aschner 2016 *“la diabetes mellitus es una de las cinco principales causas de muerte y una de las 10 principales razones por las que los adultos buscan ayuda médica”*(Aschner et al., 2016). Debido a lo anterior, la diabetes tipo 2 se considera un problema de salud pública, sobre el cual es pertinente crear medidas de prevención y realizar diagnóstico temprano de la enfermedad (Aschner et al., 2016). El 85% de las personas que sufren de DM2 padecen de sobrepeso y un 45% de obesidad, lo cual

promueve progresivamente la resistencia a la insulina a través de mecanismos inflamatorios (Damian, Kimaro, Mselle, Kaaya, & Lyaruu, 2017).

Existen diversos factores relacionados con la etiopatogenia de la DM2: i) la obesidad, ya que la mayoría de los pacientes con DM2 tienen un mayor porcentaje de grasa corporal, el cual promueve progresivamente la resistencia a la insulina a través de mecanismos inflamatorios (Hussain & Chowdhury, 2019); ii) tener antecedentes familiares de DM2, iii) ser mayor de 45 años, iv) mantener un estilo de vida sedentario, y v) presentar dislipidemias (Cordero et al., 2017). Además de lo anterior, el estado de algunos micronutrientes como el hierro, se ha establecido como un posible riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (Akter et al., 2017).

A pesar de que el hierro se considera un mineral necesario para un adecuado funcionamiento del cuerpo humano, al estar involucrado en varios procesos fisiológicos como el transporte de oxígeno y de electrones, síntesis de energía y ADN, actividad enzimática, entre otros factores (Geissler & Singh, 2011), se ha planteado, que con base en la alta capacidad de reactividad de este micronutriente, las altas concentraciones del mineral en sangre representan un riesgo para la salud al inducir el estrés oxidativo, debido a que está relacionado con cambios anormales en la señalización intracelular y expresión génica, conduciendo a condiciones patológicas, como la resistencia a la insulina (Shim et al., 2017).

Con relación al posible papel del hierro en el incremento del riesgo de DM2, algunos estudios experimentales han concluido que el estrés oxidativo producido por los niveles elevados de hierro disminuyen la secreción de la insulina, debido a que afectan la función de las células β pancreáticas (Sun et al., 2014) (Backe et al., 2016). Por otro lado, estudios clínicos en humanos han mostrado un efecto inverso, al realizar procesos de flebotomía, ya que mediante la reducción de niveles de hierro circulante, se ha evidenciado una reducción en la resistencia a la insulina, la glucosa en sangre y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) (Houschyar et al., 2012).

Es por esto que diversos artículos han asociado los niveles altos de hierro en sangre, con resistencia a la insulina, hiperglicemia y síndrome metabólico, condiciones que tienen en común el aumento de los mecanismos de inflamación; de acuerdo a lo anterior podría concluirse que a mayor inflamación, mayor riesgo de desarrollar estas patologías crónicas (Abril-Ulloa, Flores-Mateo, Solà-Alberich, Manuel-Y-Keenoy, & Arijia, 2014; Fumeron et al., 2006; Wlazlo et al., 2014). En adición a lo anterior, diversos estudios de tipo prospectivo han reportado un aumento en el riesgo de diabetes tipo 2 cuando se tienen niveles elevados de marcadores de hierro, principalmente ferritina (Jung et al., 2013) (Salomaa et al., 2010) (Le et

al., 2008), demostrando la importancia del metabolismo del hierro en el desarrollo de la DM2 (Akter et al., 2017).

Dado el papel del manejo dietario en la prevención y tratamiento de pacientes con DM2 y de su estadio previo (la prediabetes), conocer la contribución del estado nutricional de micronutrientes en la etiopatogenia de la enfermedad es de gran importancia. VALE LA pena resaltar el efecto positivo de la reducción de peso en indicadores bioquímicos como la hemoglobina glicosilada, la glicemia en ayunas y la prueba de tolerancia a la glucosa (American Diabetes association, 2017). Sin embargo, a pesar del posible papel que puede tener el estado del hierro en la etiopatogenia de la resistencia a la insulina, dada por la posible asociación descrita entre los niveles de ferritina sérica y la resistencia a la misma (Jean Huang, 2015; Krisai et al., 2016; Shim et al., 2017; Sun et al., 2014; Wlazlo et al., 2014), además de otros factores asociados con el estrés oxidativo, como la obesidad, no existen recomendaciones con relación al consumo de hierro y de alimentos que los contienen. Además, no hay claridad con relación a cuáles biomarcadores del estado del hierro son los que podría asociarse con mayor riesgo o progresión de la DM2.

De acuerdo a lo anterior, esta revisión tiene el propósito, de revisar y actualizar el estado del arte con respecto a los parámetros bioquímicos relacionados con el estado nutricional del hierro y su posible relación con la resistencia a la insulina, de manera que pueda responderse a la pregunta ¿Existe relación entre los niveles de ferritina sérica y los parámetros bioquímicos relacionados con resistencia a la insulina?

3.2 Justificación de la investigación

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica que reporta cargas económicas elevadas tanto para los individuos que la padecen como para el país en donde se encuentran (Oguntibeju, 2019). Como consecuencia del aumento de complicaciones asociadas con la diabetes, la economía de las naciones se ve afectada negativamente, es por esto que cuando los pacientes desarrollan discapacidades, la capacidad para prestar los máximos servicios a sus respectivas organizaciones también se ve afectada, lo que lleva a una productividad reducida (Gonçalves et al., 2019).

El costo global de la diabetes está muy por encima de los US \$ 174 mil millones (Oguntibeju, 2019), por lo que se muestra la importancia de invertir e implementar acciones de prevención para esta enfermedad. La diabetes mellitus ha sido reconocida por la Organización Mundial

de la Salud (OMS) como el tercer factor de mayor riesgo de mortalidad prematura en todo el mundo debido a la hiperglucemia (Organización Mundial de la Salud, 2016). En una revisión sistemática, se concluyó que los pacientes con diabetes tienen 2,49 veces más riesgo de mortalidad (Carrillo-Larco, Barengo, Albitres-Flores, & Bernabe-Ortiz, 2019). En Colombia, para el año 2019 se reportó una tasa de mortalidad por diabetes tipo 2 de 7.26, y además se determinó que los departamentos que más reportan estos casos son Cundinamarca, Choco, Bolívar y Meta (Análisis de situación de salud, 2018).

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial. La evidencia científica disponible refleja que en la aparición del 95% de los casos de obesidad, tiene claramente un componente ambiental, relacionado con hábitos alimentarios que favorecen un balance positivo de energía y, como consecuencia, el depósito gradual de grasa (Téllez, 2014). En Colombia, la ENSIN señala que si bien la mayor proporción de la población colombiana presenta un consumo de grasa total adecuado, la cuarta parte de los individuos, ingiere más grasa saturada de la recomendada las cuales están presentes en cortes de carnes rojas, que a su vez son fuente de hierro (Issn, 2010), el consumo elevado de este tipo de alimentos, no solo aumenta el riesgo de sufrir de exceso de peso, sino que también induce al aumento de niveles de hierro en la sangre, lo cual promueve el estado inflamatorio en los individuos y por ende contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina (Issn, 2010). Por otro lado, un estudio que documentó la transición alimentaria en Colombia afirmó que el patrón de consumo de proteína aumentó en los últimos años, y el porcentaje de consumo de Morcilla o vísceras de res (hígado, pajarilla, riñón, etc.) fue de 46,5%, las cuales son consideradas fuentes significativas de hierro que pueden llegar a generar el mismo efecto positivo sobre el desarrollo de la resistencia a la insulina. (Herrán, Patiño, & Del Castillo, 2016).

Debido a que, tanto la obesidad como la diabetes tipo 2 son enfermedades progresivas y a su vez se relacionan entre sí, es clave establecer estrategias de prevención con el fin de disminuir el riesgo a desarrollarlas o disminuir los efectos negativos si ya se padecen, como por ejemplo la modificación dietaria. La Guía de atención para la diabetes tipo 2 de Colombia, recomienda que, para el tratamiento de la diabetes se debe optar por una alimentación balanceada tanto en macro como micronutrientes, dejando los medicamentos como complementos de la dieta y no como primera opción de tratamiento. (Ministerio De Salud colombiana, 2013). Así mismo, el consenso de enfoques dietéticos para la prevención y el tratamiento de DM2, asegura que se debe enfatizar en la promoción de un estilo de vida más saludable, ya que la modificación dietaria en pacientes con diabetes tipo 2 se estableció como factor protector (Frouhi, Misra, Mohan, Taylor, & Yancy, 2018). Por lo tanto, la identificación del papel del hierro como un

posible factor etiológico, podría permitir abordar adecuada y oportunamente la alimentación de pacientes en riesgo o con DM2.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Describir la relación entre los niveles de ferritina sérica y los parámetros bioquímicos relacionados con resistencia a la insulina.

4.2 Objetivo específico

Identificar los biomarcadores del estado nutricional del hierro más relacionados con el riesgo y progresión de la resistencia a la insulina.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se emplearon las bases de datos: Pubmed, Elsevier, Ebscohost y Scielo.

5.1 Variables:

Variable independiente: parámetros bioquímicos del estado del hierro

Variable dependiente: Resistencia a la insulina.

Los términos utilizados para la búsqueda en las bases de datos fueron: "Ferritin AND resistance of insulin, iron status AND resistance of insulin, Ferritin AND prediabetes, Iron status in diabetes type 2, ferritin AND diabetes type 2".

5.2 Criterios de Selección

1. Se tendrán en cuenta para este trabajo, estudios observacionales o experimentales realizados en humanos.
2. Se elegirán los artículos que incluyan población adulta y sin importar el sexo como unidad de análisis.
3. Se elegirán los artículos que trabajen con población sana o enferma, en quienes se evaluaron parámetros bioquímicos del hierro en función a la resistencia a la insulina.
4. Se elegirán los artículos que presenten valores de parámetros bioquímicos con su respectivo valor de significancia o intervalo de confianza.

5.3 Criterios de Exclusión

Se excluirán aquellos artículos en donde:

1. La población sufra de comorbilidades como enfermedad hepática, enfermedad renal, enfermedades infecciosas y autoinmunes.

2. La población adolescente, infantil y adulta mayor (> de 60años).
3. Los artículos en donde se haga uso de suplementación de hierro.
4. Los artículos en donde la población padezca de anemia.
5. Los artículos en donde la población haya pasado por procesos de transfusión sanguínea.
6. Los artículos en los que se trabaje con población que padezca de patologías como síndrome de ovario poliquístico y trastornos hepáticos.
7. Los artículos en los que se trabaje con población femenina que se encuentre en menopausia, postmenopausia y gestación.

5.4 Proceso de selección

La revisión de literatura se realizó a partir de la búsqueda de artículos científicos en Idioma inglés, español y portugués, publicados entre los años 2009 a 2020.

Para la obtención de artículos científicos, en cada base de datos se realizó un proceso de búsqueda en el cual se utilizaron las 5 cadenas de términos mencionadas anteriormente. En total se realizaron 20 búsquedas. Para cada una de ellas se identificó el total de publicaciones arrojadas, y sobre las mismas se aplicaron filtros de año de publicación y texto completo. Posteriormente se identificaron los posibles artículos que cumplían con los criterios de inclusión por medio de la lectura del abstract, ya que era la manera más eficiente de observar las características generales de los artículos.

Sin embargo, teniendo en cuenta que en el texto completo de cada publicación podría encontrarse algún tipo de característica que perteneciera a los criterios de exclusión, los artículos identificados fueron leídos y analizados detalladamente, con el fin de asegurarse por completo de su selección para el desarrollo de esta revisión.

Durante la lectura de cada publicación, se logró observar que todos los artículos presentaban alguna patología que caracterizaba la población estudiada, es por esto que cada una de ellas se tuvo en cuenta para clasificar poblacionalmente el total de los artículos que conformaron esta revisión, ya que realizar el análisis con el total de la población, siendo esta tan heterogénea, podría repercutir en la obtención de resultados con sesgos.

Además, durante el proceso de selección de artículos se decidió excluir los estudios de tipo experimental, ya que en ellos se utilizaba la suplementación con hierro, por lo cual los resultados de ferritina sérica podrían verse incrementados, afectando el promedio y así mismo los resultados de esta revisión.

5.5 Organización de los artículos

Los artículos seleccionados en cada base de datos, se condensaron en una tabla de conocimiento en la cual se registró la información básica de cada artículo (Título, Autores, año de publicación, revista, tipo de estudio), los parámetros bioquímicos que evaluaron el estado del hierro, los parámetros bioquímicos que evaluaron resistencia a la insulina y finalmente la correlación reportada en cada artículo con su respectivo valor de significancia, estos datos fueron divididos en grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de comorbilidad : Obesos, DM2, Síndrome metabólico, y población sana. (Anexo 1).

5.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos recopilados en la tabla de conocimiento se realizó en tres etapas. En la primera etapa, por medio del software Microsoft Excel, se realizó el cálculo de mediana y desviación estándar para los parámetros relacionados con el estado del hierro y aquellos que evaluaron la resistencia a la insulina, de forma independiente en cada uno de los grupos descritos: Obesos, DM2, Síndrome metabólico, y población sana, con el fin de analizar el comportamiento general de las variables seleccionadas en cada grupo. En segundo lugar, se construyó una segunda base de datos a partir de la tabla de conocimiento inicial, con todos los grupos, la cual se ingresó al software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), y se utilizó para realizar la prueba de normalidad Shapiro-Wilk teniendo en cuenta que las variables son cuantitativas continuas y el tamaño de muestra fue menor a 50. Por último, teniendo en cuenta los valores de normalidad, se realizó la prueba de correlación Spearman con la totalidad de la muestra analizada (n=24) y un nivel de significancia de 95%. Esta prueba relacionó las variables de ferritina sérica (μL), glicemia en ayunas (mg/dL), insulina en sangre (mg/dL) y HOMA- IR, con el fin de hallar la relación entre los niveles de ferritina sérica y la resistencia a la insulina.

6 RESULTADOS

Con base en la tabla de conocimientos, y la respectiva clasificación según comorbilidad presente, se realizó un proceso de cuantificación y cualificación de los tipos de estudio, obteniendo como resultado 2 estudios en población obesa, 7 estudios en población con DM2, 2 estudios en población con síndrome metabólico y 11 estudios en población sana. Este proceso se ilustra a continuación en la figura 3.

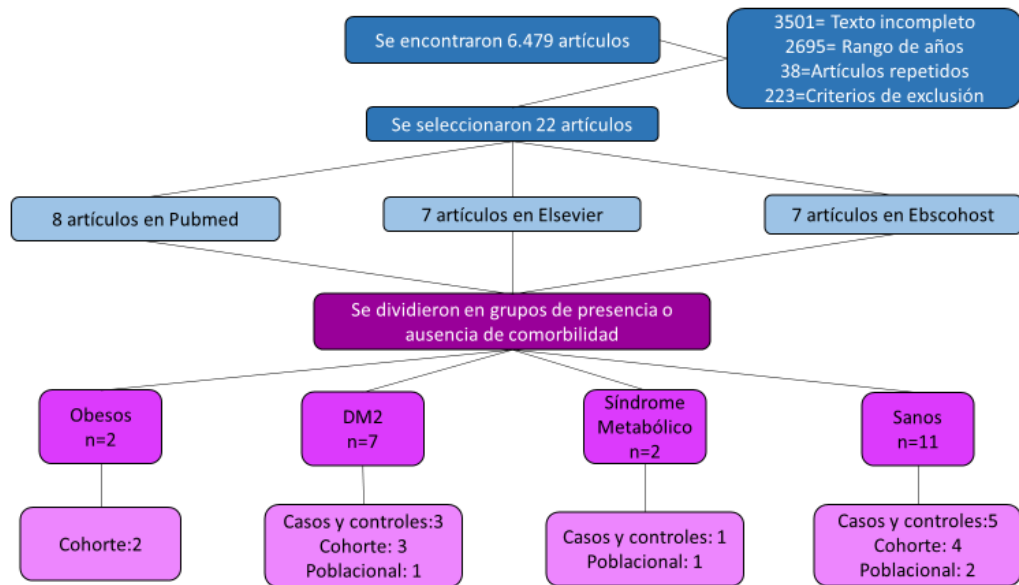


Figura 3. Proceso de selección y agrupamiento de la información

6.1 Caracterización de artículos seleccionados para la revisión

Los 22 artículos seleccionados para esta revisión, fueron caracterizados teniendo en cuenta el tipo de estudio, el tamaño de la muestra, el origen de la población y el tamaño de muestra de la población analizada, tal y como se observa en la tabla 1. Ante lo anterior se encontró que 41% (n=9) de los estudios eran de cohorte, 41% (n=9) eran de casos y controles y 18% (n=4) eran de tipo poblacional. Además, se identificó que los tamaños de muestra varían desde 20 hasta 22.057 individuos. En cuanto a el origen de la población se identificó que 14% (n=3) fueron voluntarios hospitalizados, 27% (n=6) fueron voluntarios ambulatorios, 31% (n=7) fueron reclutados de algún estudio hecho con antelación, y 28% (n=6) fueron datos de encuestas o registros de consultas médicas. En cuanto al promedio de edades reportadas en los artículos seleccionados para esta revisión, se identificó un rango entre 34 a 57 años.

Autor	# de Artículo	Tipo de estudio	Rango de edad	Tamaño de la muestra	Tipo de población
(Vaquero, 2020)	1	Cohorte	Edad media 43 años	50	Voluntarios hospitalizados
(Ryan, 2018)	2	Cohorte	Edad media 34 años	20	Voluntarios ambulatorios
(Huang, 2015)	3	Cohorte	Edad media 55 años	6849	Reclutados de estudio (NHANES III)
(Padwal, 2015)	4	Casos y controles	Edad media 56 años	90	Voluntarios hospitalizados
(Alam, 2014)	5	Casos y controles	Edad media 47 años	112	Voluntarios ambulatorios
(Lee, 2012)	6	Casos y controles	Edad media 53 años	111	Voluntarios ambulatorios
(Podmore, 2016)	7	Cohorte	Edad media 52 años	11052	Reclutados de estudio (EPIC)
(Jung, 2013)	8	Cohorte	Edad media 54 años	2029	Resultados del Centro Médico Asan
(Aguirre, 2017)	9	Cohorte	Edad media 35 años	213	Voluntarios que acudieron a consulta externa
(Keun, 2015)	10	Cohorte	Edad media 43 años	22057	Voluntarios que acudieron a chequeo médico
(Hee, 2011)	11	Casos y controles	Edad media 50 años	12090	Voluntarios que acudieron a chequeo
(Krisaiab, 2016)	12	Poblacional	Edad media 37 años	2170	Voluntarios ambulatorios
(Gao, 2017)	13	Cohorte	Edad media 57 años	2359	Reclutados del estudio Multiprovincial de China
(Pitchika, 2020)	14	Casos y controles	Edad media 45 años	3232	Reclutados del estudio SHIP
(Mojiminiyi, 2009)	15	Poblacional	Edad media 50 años	110	Voluntarios hospitalizados
(Yoon, 2018)	16	Casos y controles	Edad media 48 años	5414	Datos del estudio KNHANES V – 1
(Ashourpour, 2010)	17	Casos y controles	Edad media 54 años	54	Reclutados de la sociedad de diabetes de Irán
(Zhan, 2014)	18	Casos y controles	Edad media 52 años	8235	Datos de la encuesta de salud de china
(Chen, 2016)	19	Poblacional	Edad media 48 años	2786	Voluntarios ambulatorios
(Suárez, 2011)	20	Poblacional	Edad media 45 años	123	Voluntarios ambulatorios
(Chen, 2018)	21	Cohorte	Edad media 47 años	2225	Datos archivados del distrito de china
(Akter, 2017)	22	Casos y controles	Edad media 51 años	4754	Reclutados del El Estudio de salud de Hitachi

Tabla 1. Caracterización de los estudios seleccionados.

6.2 Caracterización de los biomarcadores del estado del hierro y de la resistencia a la insulina usados en los artículos

Para los parámetros bioquímicos que evaluaron el estado del hierro y para los que evaluaron la resistencia a la insulina, se registró la unidad de medida original que se reportó en cada publicación: ferritina sérica (ng/L, μ /mL, μ /L), saturación de transferrina (TSAT %), hemoglobina (g/dL) y hematocrito (%), índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT mg/dL), glicemia en ayunas (mmol/L);(mg/dL), insulina en sangre (μ /mL);(mg/dL) y PCR (hs-CRP mg/dL) . Posteriormente, las cifras que reportaron más de una unidad de medida (Ferritina sérica, glicemia en ayunas e insulina en sangre) se unificaron en una sola, con el fin de poder realizar el análisis de las mismas.

De acuerdo a lo anterior, los parámetros bioquímicos utilizados y las unidades de medida empleados para evaluar el estado del hierro fueron: ferritina sérica (μ /L), saturación de transferrina (TSAT %), hemoglobina (g/dL) y hematocrito (%). La ferritina sérica fue el único parámetro bioquímico reportado por el 100% (n=22) de los artículos. Es por esto que en esta revisión fue considerada como el parámetro bioquímico más útil a la hora de evaluar el estado del hierro y a la vez el más relacionado con el riesgo y la progresión de la resistencia a la insulina.

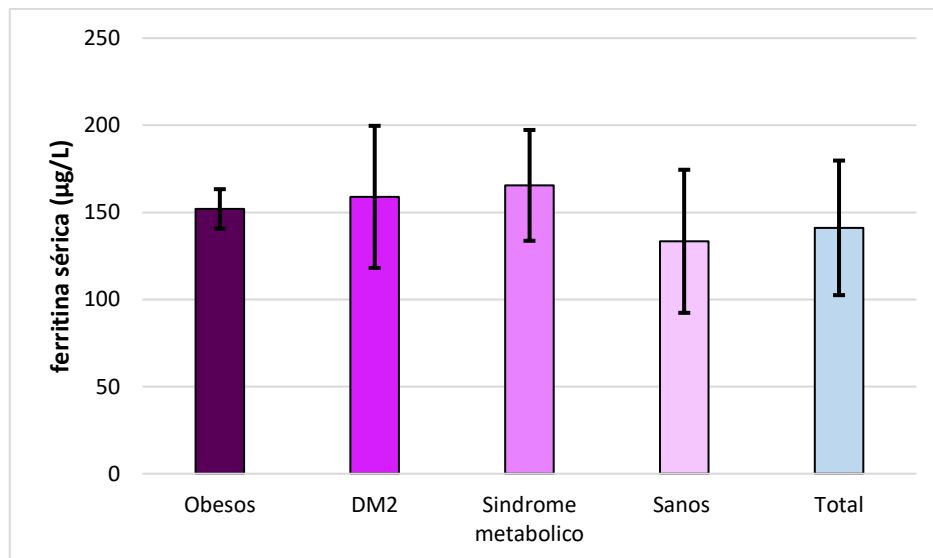
Sobre los parámetros empleados en los artículos para la evaluación de estado de hierro se observó una gran variabilidad de uso, sin embargo, el 100% (n=24) de los artículos reportaron valores de ferritina sérica, por lo cual, en este trabajo, se consideró este parámetro bioquímico para el análisis estadístico de la relación entre el estado del hierro y la resistencia a la insulina.

Los parámetros bioquímicos utilizados para evaluar la resistencia a la insulina fueron: índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT mg/dL), glicemia en ayunas (mg/dL), insulina en sangre (mg/dL) y PCR (hs-CRP mg/dL). Al igual que los resultados arrojados en la evaluación del estado del hierro, no pudo establecerse un patrón de uso para los parámetros de la evaluación de la resistencia a la insulina. Se identificó que la insulina en sangre por el 63% de los artículos (n=14) y la glicemia en ayunas fue utilizada por el 36% (n=8) de los artículos. Cabe resaltar que, aunque la OGTT se utiliza con frecuencia para identificar el posible comienzo de resistencia a la insulina, como, por ejemplo, en pacientes prediabéticos, ningún artículo reportó datos de la misma. El 86% (n=19) de los artículos reportaron valores de HOMA-IR, por lo que este marcador fue empleado para el análisis estadístico.

Aunque algunos artículos reportaron la relación de la ferritina sérica con parámetros como la insulina en sangre, la prevalencia de DM2, y la PCR; el 69% de los artículos empleó en sus análisis de correlación la ferritina sérica con el HOMA-IR.

6.3 Relación entre la ferritina sérica y la resistencia a la insulina

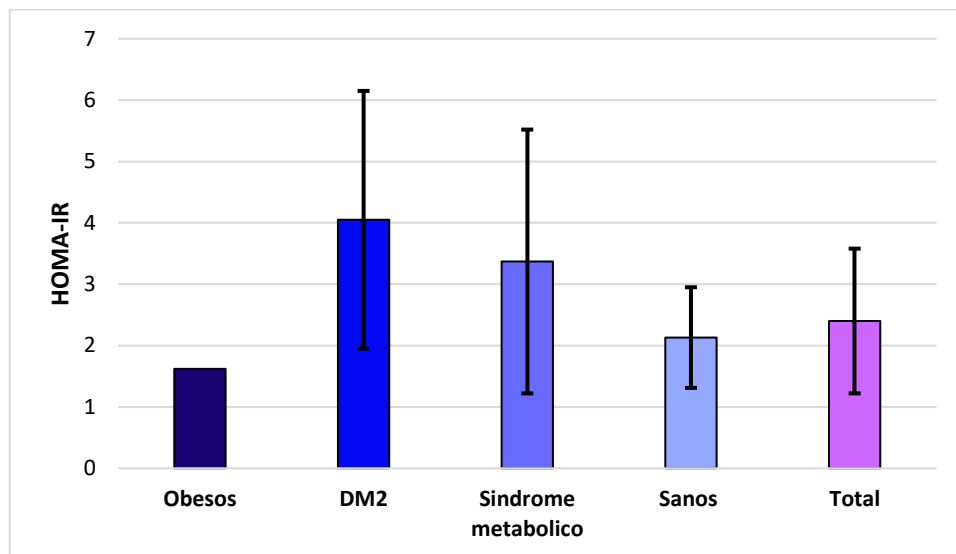
Los datos se analizaron en un solo grupo y divididos por grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de comorbilidades, con el fin de analizar el comportamiento de las variables ferritina sérica y HOMAR-IR. Los resultados del comportamiento de la ferritina y HOMA-IR pueden observarse en las Gráficas 1 y 2.



Gráfica 1. Comportamiento de la ferritina sérica según grupo poblacional presente.

Tras observar la gráfica 1 se evidencia que la mediana de la ferritina sérica mostro un comportamiento bastante similar ente los distintos grupos, Por otro lado, se evaluó el comportamiento de la resistencia a la insulina mediante el HOMA-IR en cada grupo de clasificación, con el fin de analizar la variabilidad de este parámetro entre grupos. Este análisis se realizó a partir de los valores de la mediana de HOMA-IR reportados en cada artículo (Gráfica 2) y evidenció mayor variabilidad en cada grupo poblacional, sin embargo, pueden existir sesgos en los resultados de este parámetro que discutirán posteriormente.

Adicionalmente, los datos de HOMA-IR del total de artículos revisados fueron clasificados en: Presencia de resistencia a la insulina y ausencia de resistencia a la insulina con base en un promedio calculado a partir de puntos de corte reportados en la literatura para población asiática, europea y americana, el cual tuvo como resultado 3,07. El 18% (n=4) de los artículos reportaron presencia de resistencia a la insulina (valores >3,07), el 82% (n=18) de los artículos presentaron ausencia de resistencia a la insulina (valores <3,07). Además, se resalta que los grupos poblacionales que presentaron valores más altos de HOMA-IR fueron DM2 y síndrome metabólico, sin embargo, se resalta que el grupo de sanos presentó valores de HOMA-IR mayores que el grupo de obesos.



Gráfica 2. Comportamiento del HOMA-IR según grupo poblacional presente.

Los resultados de la correlación aportados por los artículos revisados, entre ferritina sérica y diferentes biomarcadores de resistencia a la insulina, muestran que un 69% (n=15/22) de los artículos reportaron una relación positiva entre la ferritina sérica y el HOMA-IR y el 31% (n=7) restante de los artículos, hallaron una relación positiva entre la ferritina sérica y parámetros bioquímicos como la prevalencia de DM2, la PCR y la insulina en sangre.

Tras realizar la prueba de correlación de las variables mediante la prueba de Spearman, se obtuvieron como resultados valores de coeficientes de correlación positivos para las variables de ferritina y HOMA-IR, HOMA-IR e insulina y glicemia en ayunas e insulina. Sin embargo, la correlación únicamente fue significativa (<0,05) para las variables de ferritina y de HOMA-IR,

demostrando que efectivamente si existe una relación entre los depósitos de hierro y la resistencia a la insulina, tanto en individuos sanos, como en individuos con alguna patología que implique un mayor riesgo a padecer la resistencia a la insulina, como las que se han nombrado anteriormente. Estos resultados se muestran a continuación en la tabla 2.

Variables	Mediana	Desviación estándar	vs Ferritina C.C. (p)
Ferritina (µg/L) (n=22)	141,06	38,60	NA
HOMA-IR (n=22)	2,43	2,18	0,44* (0,042)
Glicemia en ayunas (mg/dl) (n=22)	112,20	28,90	-0,12 (0,779)
Insulina (mg/dl) (n=2)	13,74	7,65	0,24 (0,489)
Se reportan valores de coeficiente de correlación se Spearman. NA= No aplica * La correlación es significativa (<0,05)			

Tabla 2. Coeficientes de correlación entre ferritina y las variables de evaluación de la resistencia a la insulina

Con el fin de evaluar el comportamiento de los coeficientes de correlación reportado en cada uno de los artículos incluidos en la presente revisión, se realizó una tabla que condensa los resultados de cada artículo, en función del tipo de estudio (Tabla 3). Encontrando que el 90% (n=20) de los artículos reportó correlaciones positivas. Además, se observó que los valores de correlación más altos fueron reportados por los estudios de cohorte, los cuales también reportaron los tamaños de muestra más grandes.

Estudios de cohorte					
Autores	Año	Tamaño de muestra (n)	Valores correlacionados	Valor de RR/OR	Valor P
(Vaquero, 2020)	2020	50	Ferritina e Insulina	0,547	0,008
(Ryan, 2018)	2018	20	Ferritina e Insulina	0,57	0,008
(Huang, 2015)	2015	6849	Ferritina y DM2	0,54	<0,0001
(Podmore, 2016)	2016	11052	Ferritina y DM2	0,3	0,004
(Jung, 2013)	2013	2029	Ferritina y HOMA-IR	2,17	0,013
(Aguirre, 2017)	2017	213	Ferritina y HOMA-IR	1,74	<0,05
(Keun, 2015)	2015	22057	Ferritina y HOMA-IR	1,63	<0,05
(Gao, 2017)	2017	2359	Ferritina y hs-PCR	1,16	>0,05 *
(Chen, 2018)	2018	2225	Ferritina y DM2	1,17	0,019
Estudios de casos y controles					
(Padwal, 2015)	2015	90	Ferritina y HOMA-IR	0,2	<0,0001
(Alam, 2014)	2014	112	Ferritina y HOMA-IR	0,306	<0,008
(Lee, 2012)	2012	111	Ferritina y HOMA-IR	0,2	0,04
(Hee, 2011)	2011	12090	Ferritina y HOMA-IR	1,7	<0,001
(Pitchika, 2020)	2020	3232	Ferritina y DM2	1,16	<0,05
(Yoon, 2018)	2018	5414	Ferritina y HOMA-IR	0,119	>0,05 *
(Ashourpour, 2010)	2010	54	Ferritina y HOMA-IR	0,14	0,0082
(Zhan, 2014)	2014	8235	Ferritina y HOMA-IR	0,07	<0,0001
(Akter, 2017)	2017	4754	Ferritina y HOMA-IR	1,01	<0,05
Estudios poblacionales					
(Krisaiab, 2016)	2016	2170	Ferritina y HOMA-IR	0,25	<0,0001
(Mojiminiyi, 2009)	2009	110	Ferritina e insulina	0,21	0,04
(Chen, 2016)	2016	2786	Ferritina y HOMA-IR	0,058	0,009
(Suárez, 2011)	2011	123	Ferritina y HOMA-IR	0,22	0,012
* Valores no estadísticamente significativos					

Tabla 3. Coeficientes de correlación reportados en la revisión de literatura

6.4 Ferritina y resistencia a la insulina en sujetos obesos

Un 8% (n=2) de los artículos correspondió al grupo de obesos. Los artículos fueron de tipo cohorte. El HOMA-IR solo fue reportado por el 50% (n=1) de los artículos. La mediana de glicemia en ayunas (mg/dL) fue de 90,4 mg/dL \pm 2,33. De igual manera, la insulina en sangre fue reportada por el 100% de los artículos, sobre la cual se obtuvo una mediana de 13,4 mg/dL \pm 5,4. La correlación entre la ferritina sérica y los parámetros que evaluaron la resistencia a la insulina en este grupo (HOMA-IR y la insulina en sangre), de acuerdo a lo reportado por los

artículos, fue positiva y estadísticamente significativa ($<0,05$), mostrando que a mayor ferritina sérica mayores valores de HOMA-IR e insulina en sangre.

6.5 Ferritina y resistencia a la insulina en DM2

Un 33% (n=7) de los artículos correspondió al grupo de DM2. En este grupo 50% (n=3) de los estudios fue cohorte, 37,5% (n=3) de artículos de tipo casos y controles y 12,5% (n=1) de artículos de tipo poblacional. En este grupo, los valores reportados de ferritina sérica presentaron mayor dispersión en comparación con los grupos de obesidad y síndrome metabólico (158,7 $\mu\text{g/L}$, \pm 40,78 $\mu\text{g/L}$). El HOMA-IR fue reportado por el 75% de los artículos en este grupo, y se obtuvo una mediana de 3,01, \pm 3,6 mostrando menor dispersión en comparación con los valores de ferritina sérica. Por otro lado, el 50% de los artículos reportó glicemia en ayunas, sobre la cual se obtuvo una mediana de (130,6 mg/dL \pm 7,70). En este grupo el 57% (n=4) de los artículos reportó una correlación entre la ferritina sérica y la prevalencia de DM2 ($<0,05$). Empleando como parámetros para evaluar la DM2 glucosa en ayunas ≥ 126 mg / dl y HbA1C $\geq 6,3\%$. El 43% (n=3) de los artículos mostró de igual manera una correlación positiva entre la ferritina sérica y los parámetros bioquímicos de HOMA-IR e insulina en sangre ($<0,05$).

6.6 Ferritina y resistencia a la insulina en Síndrome metabólico

Un 8% (n=2) de los artículos correspondió al grupo de síndrome metabólico. En este grupo 50% (n=1) de artículos de tipo casos y controles y 50% (n=1) de tipo poblacional. Los valores de ferritina sérica reportaron una mediana de 165,5 $\mu\text{g/L}$ +31,81. El 100% de los artículos reportaron valores de HOMA-IR sobre los cuales se reportó una mediana de 3,37+ 2,15, mostrando menor dispersión de los datos. Además, el 100% de los artículos mostró una correlación positiva y estadísticamente significativa ($<0,05$) entre la ferritina y el HOMA- IR.

6.7 Ferritina y resistencia a la insulina en población sana

Un 50% (n=11) de los artículos correspondió al grupo de sanos. En este grupo se encontraron 50% (n=6) de artículos de tipo casos y controles, 33,3% (n=4) de artículos de tipo cohorte y 16,6% (n=2) de artículos de tipo poblacional. En los artículos de tipo casos y controles se reportaron valores de ferritina sérica mucho menores en comparación con la mediana de este grupo (133,4 5 $\mu\text{g/L}$ \pm 41,36). Adicionalmente el 25% de los artículos, reportó valores de glicemia en ayunas sobre los cuales se obtuvo una media de 92,06 mg/DI \pm 1,41. Por otro lado, el 41,6% de los estudios reportó valores de insulina en sangre, obteniendo una mediana de 9,88mg/dL \pm 3,43. Las pruebas de correlación entre la ferritina sérica y el HOMA-IR mostraron una correlación positiva, sin embargo, el 16,6% (n=2) de los artículos reportó valores no estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

7 DISCUSIÓN

El propósito de esta revisión de literatura, fue identificar la relación entre los niveles de ferritina sérica y los parámetros bioquímicos que evalúan la resistencia a la insulina. El indicador más evaluado para valorar el estado de hierro en los artículos seleccionados para esta revisión fue la ferritina sérica, dado que esta fue usada en el 100% de los artículos, y además se considera una proteína de almacenamiento de hierro, que por sus características de subunidades estructurales permiten el depósito de hierro a largo plazo, es decir que no se afecta por cambios repentinos en los niveles de hierro corporal.

Con relación a los parámetros para la evaluación de la resistencia a la insulina, aun cuando la glicemia en ayunas y la insulina en sangre, son empleados como criterios diagnósticos para la valoración de DM2 y resistencia a la insulina, el más empleado fue el HOMA-IR posiblemente debido a que este modelo, se ha constituido como una herramienta sólida y sencilla de implementar (Antuna-Puente et al., 2011), que permite determinar la presencia de resistencia a la insulina y la funcionalidad de las células β del páncreas teniendo en cuenta la concentración plasmática de glicemia e insulina en ayunas (Matthews et al., 1985).

Los estudios de correlación analizados en los artículos seleccionados, muestran que la ferritina sérica se relacionó positivamente con el HOMA-IR (Tabla 1), resultados similares a los reportados por Jingfang Liu en un metaanálisis publicado en el año 2020 en donde se establece que los valores de HOMA-IR aumentan en función de los niveles de ferritina sérica, estableciendo este último parámetro como factor de riesgo en el desarrollo de DM2 (J. Liu, Li, Yang, & Ma, 2020).

A pesar de que no puede identificarse la causalidad de esta relación, por un lado existe un posible mecanismo que implica el papel de la sobrecarga de hierro, ya que se ha documentado que las altas concentraciones de este nutriente pueden llegar a desencadenar peroxidación lipídica, lo cual aumenta el estado inflamatorio en los individuos (Andrews & Miguel, 2012). Además el efecto tóxico que este mineral, afecta principalmente a las células con alta actividad mitocondrial, tales como hepatocitos y células beta pancreáticas, lo que puede generar disfunción mitocondrial y predisponer mucho más a los individuos a tener resistencia a la insulina (Milito et al., 2016). Por otro lado, se ha descrito el papel de la subunidad H- ferritina factor que induce la expresión de diversas moléculas inflamatorias (FN- $\kappa\beta$ y IL-1B) por medio de la activación de AMPK, sin importar el contenido de hierro en la ferritina, lo que sugiere que la ferritina puede tener mecanismos inflamatorios independientes a el almacenamiento del hierro, que aún no se han esclarecido en su totalidad (Esper et al., 2015).

Con base en la regulación del estado de inflamación anteriormente mencionada, por medio de la sobrecarga del hierro y la expresión de H- ferritina, cabe resaltar el papel de este estado en la etiopatogenia de la resistencia a la insulina. La glucosa es la principal fuente de carbono en las células β , con hasta un 80% de oxidación, un porcentaje elevado en comparación con otros tipos de células, sin embargo, se ha demostrado que los islotes pancreáticos expresan una baja actividad de enzimas detoxificantes de radicales libres y enzimas reguladoras redox, por lo que son altamente predisuestas a desarrollar estados de inflamación (Toxqui et al., 2010). Inicialmente, la sobrecarga excesiva de nutrientes aumenta la demanda de síntesis de insulina (Toxqui et al., 2010). La hiperglucemia y la hiperinsulinemia desencadenan la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, por lo que las células β aumentan la producción de esta hormona, lo cual promueve el estrés del retículo endoplasmático (RE) y la disfunción mitocondrial (Burgos-Morón et al., 2019). El estrés oxidativo en las mitocondrias y el estrés del RE se retroalimentan directamente a través de ROS y también indirectamente, agravando el estrés oxidativo y promoviendo una mayor resistencia a la insulina. Esta situación puede promover la insuficiencia de las células β y deterioro de la liberación de insulina, provocando así la incapacidad para controlar los niveles de glucosa y generando DM2 (Burgos-Morón et al., 2019).

Teniendo en cuenta la relación anteriormente descrita entre ferritina sérica y resistencia a la insulina, se observó que el comportamiento de la ferritina sérica en los grupos poblacionales del presente estudio, mostró un comportamiento homogéneo, posiblemente dado a el estado de la resistencia a la insulina característica en diferentes los grupos evaluados, como por ejemplo la DM2, la obesidad, y el síndrome metabólico (Fernando Carrasco et al., 2013) .

Sin embargo, aunque se reportaron valores elevados de ferritina sérica, ninguno de los grupos superó el rango de valores de normalidad para este parámetro bioquímico ($>300 \mu\text{g/L}$). Lo anterior, puede deberse a que los factores que promueven la hiperferritinemia, son en mayor proporción patologías crónicas como la enfermedad hepática, hepatitis viral, insuficiencia renal, y en menor proporción, condiciones inflamatorias como obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión (Koperdanova & Cullis, 2015), las cuales si estaban presentes en los grupos poblacionales. Además, se resalta que la sobrecarga de hierro es un factor poco común en el desarrollo de la hiperferritinemia, ya que se da tras realizar constantemente procesos como transfusiones de sangre, suplementación descontrolada de hierro intravenoso u oral o por factores genéticos como la hemocromatosis hereditaria, los cuales no estaban presentes en los artículos revisados de este estudio. Es por esto que, la sobrecarga de hierro no puede relacionarse con el comportamiento de los valores de ferritina sérica aportados por esta revisión (Koperdanova & Cullis, 2015).

En cuanto al comportamiento del HOMA-IR, se resalta que tan solo el 18% de los artículos mostró presencia de resistencia a la insulina. Esto puede deberse a que existe una gran variabilidad en los puntos de corte de HOMA-IR, ya que los valores varían según el área geográfica, la etnia, la edad, el sexo y la presencia o ausencia de diabetes (Antuna-Puente et al., 2011) . En el caso del presente estudio, dado que la población evaluada en los estudios fue asiática, europea y americana, se tomaron como referencia puntos de corte de Asia, Europa y América (Baek et al., 2018; Gayoso-Diz et al., 2013; Horáková et al., 2019), y se realizó un promedio el cual fue utilizado para clasificar los valores de HOMA-IR, por lo que no se tomó otro criterio adicional más que el área geográfica; lo que significa que el análisis de este parámetro puede tener varios sesgos y limitaciones.

Adicionalmente, el grupo de sanos presentó valores más altos de HOMA-IR en comparación con el grupo de obesos. Esto, puede deberse a que los estudios incluidos en este grupo poblacional de sanos, establecían su estado de salud principalmente mediante la evaluación de presencia de obesidad y pruebas bioquímicas de glicemia. Sin embargo, no se analizó el perfil lipídico en los artículos de este grupo poblacional y se ha descrito en los últimos años la relación entre el desarrollo de la resistencia a la insulina y mecanismos lipídicos en donde los ácidos grasos libres circulantes inducen un estímulo proinflamatorio, dada su capacidad de unirse a receptores de membrana como TLRs (Toll-like receptors) los cuales median la respuesta en la que se activa al NFkB, y la liberación de citoquinas proinflamatorias (Shi et al., 2006), por lo que una posible alteración del perfil lipídico en este grupo poblacional, podría explicar la presencia de resistencia a la insulina observada.

En cuanto a los resultados específicos por grupos poblacionales, en primer lugar, se observa que a pesar de que el grupo de obesos y síndrome metabólico arrojaron resultados estadísticamente significativos, son grupos bastante pequeños, los cuales no son útiles a la hora de realizar el análisis de correlación del presente estudio. Es por esto, que principalmente el análisis de los grupos poblacionales se realizó con el grupo de DM2 y población sana. Estos grupos poblacionales presentaron un comportamiento bastante similar en cuanto a la dispersión de los datos de ferritina sérica, insulina en sangre y HOMA-IR, esto puede estar relacionado, por un lado a la similitud en los criterios de inclusión de los artículos analizados, y por otro lado a las limitaciones en común de ambos grupos poblacionales como como por ejemplo la falta de control en la ingesta de hierro en los participantes de los estudios, la falta de criterios de exclusión en los artículos en cuanto al perfil lipídico, las características demográficas de la población y el tamaño de muestra de cada estudio.

Por lo tanto, este estudio permitió describir la relación de la ferritina sérica con el desarrollo de la resistencia a la insulina, la cual se da posiblemente por la regulación de mecanismos de inflamación que aún no están completamente descritos.

7.1 Limitaciones

Esta revisión permitió identificar y describir la relación entre el estado del hierro evaluado mediante la ferritina sérica y la resistencia a la insulina evaluado por el HOMA-IR, sin embargo, se observa que los grupos poblacionales son bastante heterogéneos, ya que se establecieron criterios de inclusión muy diferentes. Por otro lado, se identifica que el análisis de HOMA-IR se vio afectado por la falta de un consenso de puntos de corte internacional, por lo que el punto de corte utilizado para evaluar este parámetro puede presentar sesgos, que no permiten un análisis preciso de los datos. Finalmente se identificó que los grupos poblacionales de obesidad y síndrome metabólico son muy pequeños, por lo que no permitieron realizar análisis estadísticos que llegaran a enriquecer aún más los resultados de este trabajo.

7.2 Recomendaciones

Es necesario realizar una búsqueda de literatura con una muestra más grande de artículos y criterios de exclusión más específicos, para realizar análisis estadísticos que muestren una relación positiva entre la ferritina y la resistencia a la insulina. Además, es necesario definir un punto de corte internacional para el parámetro de HOMA-IR, con el fin de generar un mejor análisis del mismo en cualquier población. Es necesario investigar a fondo, la existencia de posibles mecanismos dietarios que promueven la sobrecarga de hierro. Finalmente, se recomienda que este estudio se interprete como un documento de actualización para el personal de salud, frente a las implicaciones de valores altos de ferritina sérica en pacientes con riesgo o presencia de resistencia a la insulina, con el fin de promover futuras investigaciones experimentales que permitan enriquecer aún más el panorama

8 CONCLUSIÓN

Aunque los artículos en general mostraron una correlación positiva entre la ferritina y los biomarcadores que evalúan resistencia a la insulina, y aun cuando los análisis de correlación de la presente revisión confirmaron dicha relación, se concluye que es necesario estudiar y analizar más a fondo la posible relación entre ferritina sérica y HOMA-IR, dada la heterogeneidad de la población utilizada para este estudio, ya que el aumento de la ferritina bien sea mediante mecanismos de sobrecarga de hierro o mecanismos de inflamación, podría ser un factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

- Abril-Ulloa, V., Flores-Mateo, G., Solà-Alberich, R., Manuel-Y-Keenoy, B., & Arija, V. (2014). Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: Meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health*, *14*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-483>
- Akter, S., Nanri, A., Kuwahara, K., Matsushita, Y., Nakagawa, T., Konishi, M., ... Mizoue, T. (2017). Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals. *Journal of Diabetes Investigation*, *8*(4), 462–470. <https://doi.org/10.1111/jdi.12617>
- American Diabetes association. (2017). *STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES — 2017 Standards of Medical Care in Diabetes d 2017*. *40*(January).
- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *33*(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- Análisis de situación de salud. (2018). Análisis De Situación De Salud (ASIS) Dirección de Epidemiología y Demografía. *Ministerio de Salud*, 1–143. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.72.482>
- Anderson, G. J., & Frazer, D. M. (2017). Current understanding of iron homeostasis. *American Journal of Clinical Nutrition*, *106*, 1559S-1566S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804>
- Andrews, M., & Miguel, G. (2012). *Rol del hierro en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2*. *5*(3), 122–126.
- Añez, R., Zulia, U., Zulia, U., Apruzzese, V., Zulia, U., Zulia, U., ... Zulia, U. (2015). Punto de corte de homeostasis model assessment (HOMA-IR) para determinar insulinorresistencia en individuos adultos del municipio Maracaibo-Estado Zulia, Venezuela (Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) cut-off point for insulin resistance in adults from. *Avances En Biomedicina*, *4*(1), 9–18.
- Antuna-Puente, B., Disse, E., Rabasa-Lhoret, R., Laville, M., Capeau, J., & Bastard, J. P. (2011). How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes and Metabolism*, *37*(3), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2011.01.002>
- Aschner, P., Aguilar-salinas, C., Aguirre, L., Fran-, L., Jose, J., Gorban, S., ... Rica, C. (2013). *Diabetes in South and Central America : An update*. *3*, 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.010>
- Aschner, P., Muñoz, O. M., Girón, D., García, O. M., Fernández-ávila, D., Casas, L. Á., ... S, Á. A. B. (2016). *Colombia Médica Clinical practice guideline for the prevention , early detection , diagnosis , management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults*. *47*.
- Backe, M. B., Moen, I. W., Ellervik, C., Hansen, J. B., & Mandrup-Poulsen, T. (2016). Iron

- Regulation of Pancreatic Beta-Cell Functions and Oxidative Stress. *Annual Review of Nutrition*, 36, 241–273. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050939>
- Baek, J. H., Kim, H., Kim, K. Y., & Jung, J. (2018). Insulin resistance and the risk of diabetes and dysglycemia in Korean general adult population. *Diabetes and Metabolism Journal*, 42(4), 296–307. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.0106>
- Burgos-Morón, Abad-Jiménez, Marañón, Iannantuoni, Escribano-López, López-Domènech, ... Víctor. (2019). Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), 1385. <https://doi.org/10.3390/jcm8091385>
- Care, D., & Suppl, S. S. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*, 42(January), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- Carmen Gloria Sermini, María José Acevedo, M. A. (2017). *Biomarkers of metabolism and iron nutrition*. 34(4), 690–698. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3182>
- Carrillo-Larco, R. M., Barengo, N. C., Albitres-Flores, L., & Bernabe-Ortiz, A. (2019). The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin America: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 35(4), 1–11. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3139>
- Cooksey, R. C., Jouihan, H. A., Ajioka, R. S., Hazel, M. W., Jones, D. L., Kushner, J. P., & McClain, D. A. (2004). Oxidative stress, β -cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology*, 145(11), 5305–5312. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0392>
- Cordero, A., Cecilia, L., Vásquez, C., María, A., Roberto, J., Cecilia, L., ... Añez, R. J. (2017). *Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca- Ecuador (Prevalence of type 2 diabetes mellitus and risk factors in adult individuals of Cuenca - Ecuador)*.
- Damian, D. J., Kimaro, K., Mselle, G., Kaaya, R., & Lyaruu, I. (2017). Prevalence of overweight and obesity among type 2 diabetic patients attending diabetes clinics in northern Tanzania. *BMC Research Notes*, 10(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2861-9>
- Dev, S., & Babitt, J. L. (2017). Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodialysis International*, 21(Suppl 1), S6–S20. <https://doi.org/10.1111/hdi.12542>
- Esper, R. C., Pérez, C. P., Denise, A., Mendoza, Z., Martín, J., Márquez, M., ... Ii, C. (2015). Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Medigraphic*, 3, 10. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2015/ti153f.pdf>
- Fernando Carrasco, N., José Eduardo Galgani, F., & Marcela Reyes, J. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 827–837. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70230-x](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70230-x)

- FID. (2019). *Atlas de diabetes de la FID*. 0–1.
- Ford, C. N., Weber, M. B., Staimez, L. R., Anjana, R. M., Lakshmi, K., Mohan, V., ... Harish, R. (2019). Dietary changes in a diabetes prevention intervention among people with prediabetes: the Diabetes Community Lifestyle Improvement Program trial. *Acta Diabetologica*, *56*(2), 197–209. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1249-1>
- Forouhi, N. G., Misra, A., Mohan, V., Taylor, R., & Yancy, W. (2018). Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ (Online)*, *361*(June), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2234>
- Fumeron, F., Péan, F., Driss, F., Balkau, B., Tichet, J., Marre, M., & Grandchamp, B. (2006). Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years: The Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes Care*, *29*(9), 2090–2094. <https://doi.org/10.2337/dc06-0093>
- Fuqua, B. K., Vulpe, C. D., & Anderson, G. J. (2012). Intestinal iron absorption. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *26*(2–3), 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.03.015>
- Ganz, T., & Nemeth, E. (2011). *Hepcidin and Disorders of Iron Metabolism*. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050109-142444>
- Garay, J., Camacho, P. A., Lopez-Lopez, J., Alvernia, J., Garcia, M., Cohen, D. D., ... Lopez-Jaramillo, P. (2019). Survey of knowledge for diagnosing and managing prediabetes in Latin-America: Cross-sectional study. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, *11*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0500-4>
- Gayoso-Diz, P., Otero-González, A., Rodríguez-Alvarez, M. X., Gude, F., García, F., De Francisco, A., & Quintela, A. G. (2013). Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, *13*(Cvd). <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
- Geissler, C., & Singh, M. (2011). Iron, meat and health. *Nutrients*, *3*(3), 283–316. <https://doi.org/10.3390/nu3030283>
- Gómez de la Torre Pretell, J. C., Bustinza Linares, E., & Huarachi, A. (2003). Valores de referencia de algunas pruebas bioquímicas y hematológicas en personas adultas sanas del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú 2000-2001. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, *50*(1), 41–49. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2003/pt031f.pdf>
- Gonçalves, A. C. O., Cazarim, M. D. S., Sanches, C., Pereira, L. R. L., Camargos, A. M. T., Aquino, J. A., & Oliveira Baldoni, A. (2019). Cost-effectiveness analysis of a pharmacotherapeutic empowerment strategy for patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, *7*(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000647>

- González, C. J., Walker, J. H., & Einarson, T. R. (2009). Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 26(1), 55–63. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892009000700009>
- Guess, N. D. (2018). Dietary interventions for the prevention of type 2 diabetes in high-risk groups: Current state of evidence and future research needs. *Nutrients*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/nu10091245>
- Herrán, Ó. F., Patiño, G. A., & Del Castillo, S. E. (2016). La transición alimentaria y el exceso de peso en adultos evaluados con base en la encuesta de la situación nutricional en Colombia, 2010. *Biomedica*, 36(1), 109–120. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2579>
- Hilawe, E. H., Chiang, C., Yatsuya, H., & Wang, C. (2016). *Prevalence and predictors of prediabetes and diabetes among adults in Palau : population-based national STEPS survey*. 475–483. <https://doi.org/10.18999/nagjms.78.4.475>
- Horáková, D., Štěpánek, L., Janout, V., Janoutová, J., Pastucha, D., Kollárová, H., ... Martiník, K. (2019). Optimal homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) cut-offs: A cross-sectional study in the Czech population. *Medicina (Lithuania)*, 55(5). <https://doi.org/10.3390/medicina55050158>
- Hostalek, U. (2019). *Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives*. 0, 1–5.
- Houschyar, K. S., Lüdtke, R., Dobos, G. J., Kalus, U., Broecker-Preuss, M., Rampp, T., ... Michalsen, A. (2012). Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: Results from a randomized clinical trial. *BMC Medicine*, 10(1), 54. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-54>
- Huang, Jean. (2015). Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis. *World Journal of Experimental Medicine*, 5(4), 232. <https://doi.org/10.5493/wjem.v5.i4.232>
- Huang, Jingyu, Simcox, J., Mitchell, T. C., Jones, D., Cox, J., Luo, B., ... McClain, D. A. (2013). Iron regulates glucose homeostasis in liver and muscle via AMP-activated protein kinase in mice. *FASEB Journal*, 27(7), 2845–2854. <https://doi.org/10.1096/fj.12-216929>
- Hussain, S., & Chowdhury, T. A. (2019). The Impact of Comorbidities on the Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*, 79(3), 231–242. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1061-4>
- Ignacio Conget, Domingo Acosta, E. Á. (2010). Avances de Diabetología. *Revista Oficial de La Sociedad Española de Diabetes*.
- Issn, O. (2010). Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010. *Encuesta Nacional de La Situación Nutricional En Colombia*, (64), 325.
- Jung, C. H., Lee, M. J., Hwang, J. Y., Jang, J. E., Leem, J., Park, J. Y., ... Lee, W. J. (2013). Elevated Serum Ferritin Level Is Associated with the Incident Type 2 Diabetes in Healthy Korean Men: A 4 Year Longitudinal Study. *PLoS ONE*, 8(9).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075250>

- Koperdanova, M., & Cullis, J. O. (2015). Interpreting raised serum ferritin levels. *BMJ (Online)*, 351(August), 9–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3692>
- Krisai, P., Leib, S., Aeschbacher, S., Kofler, T., Assadian, M., Maseli, A., ... Conen, D. (2016). Relationships of iron metabolism with insulin resistance and glucose levels in young and healthy adults. *European Journal of Internal Medicine*, 32, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.017>
- Le, T. D., Bae, S., Hsu, C. E., Singh, K. P., Blair, S. N., & Shang, N. (2008). Effects of cardiorespiratory fitness on serum ferritin concentration and incidence of type 2 diabetes: Evidence from the Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS). *Review of Diabetic Studies*, 5(4), 245–252. <https://doi.org/10.1900/RDS.2008.5.245>
- Lipinski, B. (2011). *Hydroxyl Radical and Its Scavengers in Health and Disease*. 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/809696>
- Liu, B. W., Xuan, X. M., Liu, J. R., Li, F. N., & Yin, F. Z. (2015). The relationship between serum ferritin and insulin resistance in different glucose metabolism in nonobese han adults. *International Journal of Endocrinology*, 2015(4), 1–5. <https://doi.org/10.1155/2015/642194>
- Liu, J., Li, Q., Yang, Y., & Ma, L. (2020). Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(4), 946–955. <https://doi.org/10.1111/jdi.13216>
- López-Jaramillo, P., Sánchez, R. A., Díaz, M., Cobos, L., Bryce, A., Carrillo, J. Z. P., ... Zanchetti, A. (2013). Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*, 31(2), 223–238. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835c5444>
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Milto, I. V., Suhodolo, I. V., Prokopieva, V. D., & Klimenteva, T. K. (2016). Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans. *Biochemistry (Moscow)*, 81(6), 549–564. <https://doi.org/10.1134/S0006297916060018>
- Ministerio De Salud colombiana. (2013). Guia De Atencion De La Diabetes tipo 2. *Ministerio De Salud Colombia*, 31.
- Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 11(3), 45–63.
- Organizacion Mundial de la Salud. (2016). *Informe Mundial Sobre la diabetes*.
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2017). Mechanism of Generation of Oxidative Stress and

- Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(11), 3577–3585. <https://doi.org/10.1002/jcb.26097>
- Romero Rizos, L., & Abizanda Soler, P. (2013). Fragilidad como predictor de episodios adversos en estudios epidemiológicos: Revisión de la literatura. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, Vol. 48, pp. 285–289. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2013.05.005>
- Salomaa, V., Havulinna, A., Saarela, O., Zeller, T., Jousilahti, P., Jula, A., ... Blankenberg, S. (2010). Thirty-one novel biomarkers as predictors for clinically incident diabetes. *PLoS ONE*, 5(4), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010100>
- Sangkhae, V., & Nemeth, E. (2017). *Regulation of the Iron Homeostatic Hormone*. <https://doi.org/10.3945/an.116.013961.micronutrient>
- Shi, H., Kokoeva, M. V., Inouye, K., Tzameli, I., Yin, H., & Flier, J. S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 116(11), 3015–3025. <https://doi.org/10.1172/JCI28898>
- Shim, Y. S., Kang, M. J., Oh, Y. J., Baek, J. W., Yang, S., & Hwang, I. T. (2017). Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 to 2011. *Medicine (United States)*, 96(8). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006179>
- Siah, C. W., Ombiga, J., Adams, L. A., Trinder, D., & Olynyk, J. K. (2006). Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 27(1), 5–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16886043> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1390789>
- Son, N. E. (2019). Influence of ferritin levels and inflammatory markers on HbA1c in the Type 2 Diabetes mellitus patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(4), 1030–1035. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.1003>
- Sun, L., Qi, Q., Zong, G., Ye, X., Li, H., Liu, X., ... Lin, X. (2014). Elevated plasma ferritin is associated with increased risk of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese adults. *Journal of Nutrition*, 144(5), 722–728. <https://doi.org/10.3945/jn.113.189860>
- Téllez, P. O. (2014). *Patrones alimentarios y su relación con el exceso de peso en Colombia: Estudio a profundidad a partir de la ENSIN 2010*. 11–81.
- Toxqui, L., De Piero, A., Courtois, V., Bastida, S., Sánchez-Muniz, F. J., & Vaquero, M. P. (2010). Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutricion Hospitalaria*, 25(3), 350–365. <https://doi.org/10.3305/nh.2010.25.3.4583>
- Tseng, E., Greer, R. C., O'Rourke, P., Yeh, H. C., McGuire, M. M., Clark, J. M., & Maruthur, N. M. (2017). Survey of primary care providers' knowledge of screening for, diagnosing and managing prediabetes. *Journal of General Internal Medicine*, 32(11), 1172–1178.

<https://doi.org/10.1007/s11606-017-4103-1>

- Urdampilleta, A., López-Grueso, R., Martínez-Sanz, J. M., & Mielgo-Ayuso, J. (2014). Parámetros bioquímicos básicos, hematológicos y hormonales para el control de la salud y el estado nutricional en los deportistas. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 18(3), 155. <https://doi.org/10.14306/renhyd.18.3.24>
- Waldvogel-abramowski, S., Waeber, G., & Buser, A. (2014). *Physiology of Iron Metabolism*. 213–221. <https://doi.org/10.1159/000362888>
- Wlazlo, N., van Greevenbroek, M. M. J., Ferreira, I., Jansen, E. H. J. M., Feskens, E. J. M., van der Kallen, C. J. H., ... Stehouwer, C. D. A. (2014). Iron metabolism is prospectively associated with insulin resistance and glucose intolerance over a 7-year follow-up period: the CODAM study. *Acta Diabetologica*, 52(2), 337–348. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0646-3>
- Yiannikourides, A., & Latunde-Dada, G. (2019). A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines*, 6(3), 85. <https://doi.org/10.3390/medicines6030085>

ANEXOS

Anexo 1

Información básica						
# de Artículo	Base de datos	Título	Autores	Año de publicación	Revista	Tipo de estudio
1	Pubmed	Relationship between iron status markers and insulin resistance: an exploratory study in subjects with excess body weight	(Vaquero, 2020)	2020	Peer J	Cohorte
2	Pubmed	Plasma ferritin concentration is positively associated with in vivo fatty acid mobilization and insulin resistance in obese women	(Ryan, 2018)	2018	Experimental Physiology	Cohorte
3	Pubmed	Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis	(Huang, 2015)	2015	World Journal of Experimental Medicine	Cohorte
4	Pubmed	Association of Serum Ferritin Levels with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance	(Padwal, 2015)	2015	Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR	Casos y controles
5	Pubmed	Elevated levels of ferritin and hs-CRP in type 2 diabetes	(Alam, 2014)	2014	Journal of Pakistan Medical Association	Casos y controles
6	Pubmed	Serum Ferritin Is Differentially Associated with Anti-oxidative Status and Insulin Resistance in Healthy Obese and Non-obese Women	(Lee, 2012)	2012	Korean Journal of Family Medicine	Casos y controles
7	Pubmed	Association of Multiple Biomarkers of Iron Metabolism and Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Study	(Podmore, 2016)	2016	Diabetes Care	Cohorte
8	Pubmed	Elevated serum ferritin level is associated with the incident type 2 diabetes in healthy Korean men: a 4 year longitudinal study	(Jung, 2013)	2013	Plos One	Cohorte
9	Elsevier	High serum ferritin levels are associated with insulin resistance but not with impaired glucose tolerance in a healthy people population	(Aguirre, 2017)	2017	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	Cohorte
10	Elsevier	Clinical significance of serum ferritin level as an independent predictor of insulin resistance in Korean men	(Keun, 2015)	2015	Diabetes Research and Clinical Practice	Cohorte
11	Elsevier	Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women	(Hee, 2011)	2011	Metabolism	Casos y controles
12	Elsevier	Relationships of iron metabolism with insulin resistance and glucose levels in young and healthy adults	(Krisaiab, 2016)	2016	European Journal of Internal Medicine	Poblacional
13	Elsevier	The association between serum ferritin levels and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: A 10-year follow-up of the Chinese Multi-Provincial Cohort Study	(Gao, 2017)	2017	Diabetes Research and Clinical Practice	Cohorte
14	Elsevier	Associations of iron markers with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Results from the prospective SHIP study	(Pitchika, 2020)	2020	Diabetes Research and Clinical Practice	casos y controles
15	Elsevier	Body iron stores in relation to the metabolic syndrome, glycemic control and complications in female patients with type 2 diabetes	(Mojiminiyi, 2009)	2009	Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases	Poblacional
16	Ebcohost	Gender difference in the relationship between the ferritin and homeostasis model assessment of insulin resistance in non-diabetic Korean adults.	(Yoon, 2018)	2018	Plos one	Casos y controles
17	Ebcohost	Relationship between serum ferritin and inflammatory biomarkers with insulin resistance in a Persian population with type 2 diabetes and healthy people	(Ashourpour, 2010)	2010	International journal of food sciences and nutrition	Casos y controles
18	Ebcohost	Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance	(Zhan, 2014)	2014	Acta Diabetologica	Casos y controles
19	Ebcohost	Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance in a Chinese population	(Chen, 2016)	2016	Journal of Diabetes and Its Complications	Poblacional
20	Ebcohost	Body iron stores as predictors of insulin resistance in apparently healthy urban Colombian men	(Suárez, 2011)	2011	Biological trace element research	Poblacional
21	Ebcohost	Elevated serum ferritin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in a Chinese population: A prospective cohort study.	(Chen, 2018)	2018	Diabetes Research & Clinical Practice	Cohorte
22	Ebcohost	Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals.	(Akter, 2017)	2017	Journal of Diabetes Investigation	Casos y controles

# de Artículo	Estado del hierro				Comorbilidades		
	Ferritina(Mg/L) Microgramos por litro	TSAT (Saturación de transferrina %)	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	Obesidad	DM2	Síndrome metabólico
1	160	23	15,7	47	SI	NO	NO
2	144		12,4		SI	NO	NO
3	150				NO	SI	NO
4	188				NO	NO	SI
5	233				NO	SI	NO
6	57				NO	NO	NO
7					NO	SI	NO
8	157,4				NO	NO	NO
9	100				NO	NO	NO
10	141,2		15,7		NO	NO	NO
11	156				no	NO	NO
12	178				NO	NO	NO
13					NO	NO	NO
14	110,4				NO	SI	NO
15	150,4	24,9			NO	SI	NO
16	113,4		15,1	45	NO	NO	NO
17	92,33				NO	NO	NO
18	158				NO	NO	NO
19					NO	NO	SI
20	182				NO	NO	NO
21	112				NO	SI	NO
22	143				NO	SI	NO

Resistencia a la insulina					Correlación entre estado del hierro y resistencia a la insulina					
HOMA-IR	Clasif-HOMA	Glucosa en ayunas (mg/dl)	Insulina (mg/dl)	hs- CRP mg /dL	Tipo de correlación	Valores correlacionados	Valor de RR/OR	Valor pvalue/IC	Tamaño de muestra	# de Artículo
1,62	1	99	7,4	3,32	Positiva	Ferritina e Insulina en sangre	0,547*	0,008	50	1
			18	1,2	Positiva	Ferritina con Insulina en sangre	0,57*	0,008	20	2
					Positiva	Ferritina y DM2	0,54*	<0,0001	6849	3
4,9	2				Positiva	Ferritina y HOMA-IR	0,2*	<0,0001	90	4
10,2	2		29,9	5,29	Positiva	Ferritina y HOMA-IR	0,306*	<0,008	112	5
0,81	0			4,8	Positiva	Ferritina y HOMA-IR	0,2*	0,04	111	6
					Positiva	Ferritina y DM2				7
1,7	1			0,07	Positiva	Ferritina y HOMA-IR	2,17*	0,013	2029	8
3,8	2	90,8	12,3		Positiva	Ferritina y HOMA-IR	1,74*	1,18-2,56	213	9
1,8	1		7,7	0,06	Positiva	Ferritina y HOMA-IR	1,63*	1,49-1,77	22057	10
1,28	0	91,8	5,3		Positiva	Ferritina y HOMA-IR	1,7*	<0,001	12090	11
1,4	0	93,6			Positiva	Ferritina y HOMA-IR	0,25*	<0,0001	2170	12
					Positiva	Ferritina y hs-PCR				13
		137		2,09	Positiva	Ferritina y DM2	1,16*	1,07-1,26	3232	14
2,35	1	173	19	1	Positiva	Ferritina e insulina	0,21*	0,04	110	15
2,44	1		10,3		Positiva	Ferritina y HOMA-IR	0,119	3,3-8,0	5414	16
1,65	1				Positiva	Ferritina y HOMA-IR	0,14*	0,0082	54	17
3,56	2		13,8		Positiva	Ferritina y HOMA-IR	0,07*	<0,0001	8235	18
					Positiva	Ferritina y HOMA-IR				19
2	1				Positiva	Ferritina y HOMA-IR	0,22*	0,012	123	20
1,85	1				Positiva	Ferritina y DM2	1,17*	0,019	2225	21
1,8	1	111			Positiva	Ferritina y HOMA-IR	1,01*	0,92-1,11	4754	22

Clasificación de HOMA-IR: 0 = ausencia de Resistencia a la insulina, 1 = riesgo de Resistencia a la insulina, 2= Presencia de resistencia a la insulina.