



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Ciencias de la Nutrición Humana

Asociación entre los niveles de hierro sérico y ferritina con
marcadores de inflamación en niños escolares

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Nutrición Humana

Presenta:

Gabriela Curiel Cordero

Dirigido por:

Dra. Olga Patricia García Obregón

Querétaro, Qro, Septiembre del 2017.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Ciencias de la Nutrición Humana

Asociación entre los niveles de hierro sérico y ferritina con marcadores de inflamación en niños escolares

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Nutrición Humana

Presenta:

Gabriela Curiel Cordero

Dirigido por:

Dra. Olga Patricia García Obregón

Dra. Olga Patricia García Obregón
Presidente

Olga Patricia García Obregón
Firma

M. en C. Mariela Camacho Barrón
Secretario

Mariela Camacho Barrón
Firma

Dr. Jorge Luis Chávez Servín
Vocal

Jorge Luis Chávez Servín
Firma

Dr. Jorge Luis Rosado Loria
Suplente

Jorge Luis Rosado Loria
Firma

M. en A. María del Carmen Caamaño Pérez
Suplente

María del Carmen Caamaño Pérez
Firma

Margarita Teresa de Jesús García Gasca

Director de la Facultad

Guadalupe Flavia Loarca Piña

Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Septiembre del 2017

RESUMEN

El objetivo general del estudio fue determinar la asociación entre los niveles de hierro sérico y ferritina con marcadores de inflamación en niños escolares. Un total de 297 niños de ambos sexos de 6 a 11 años de edad participaron en un estudio de tipo transversal, los cuales fueron reclutados del municipio del Marqués, Querétaro. Se excluyeron a aquellos niños que hubieran tomado suplementos de vitaminas y/o minerales tres meses previos al estudio, presentaran alguna enfermedad crónica degenerativa o alguna discapacidad física o mental. Se les realizó una evaluación antropométrica que incluyó peso, talla, circunferencia de cintura y composición corporal. La evaluación bioquímica incluyó: Perfil de lípidos, glucosa, insulina, biometría hemática, hierro sérico, ferritina, leptina, CRP, TNF- α , IL-10 e IL-6. Los análisis estadísticos estuvieron conformados por análisis descriptivos de las variables que incluyen medias y desviación estándar, una ANCOVA, una prueba de U de Mann-Whitney, análisis de la varianza de Kruskal-Wallis y una regresión logística para determinar los riesgos de presentar niveles alterados de hierro y ferritina de acuerdo a los marcadores de inflamación. Se utilizó un intervalo de confianza del 95% y un nivel de significancia del 5% ($p \leq 0.05$). La prevalencia de deficiencia de hierro ajustada por inflamación fue de 1.04%. Los niños tuvieron un mayor riesgo de presentar ferritina elevada cuando tuvieron niveles alterados de IL-6 (RM 4.7, IC 95% 1.90, 11.57, $p= 0.001$), e inflamación crónica y aguda determinado por CRP (RM 2.74, IC 95% 1.07, 7.05, $p= 0.036$ y RM 7.64, IC 95% 1.81, 32.26, $p=0.006$). De igual forma, hubo un mayor riesgo de deficiencia de hierro de acuerdo a los niveles de hierro sérico, cuando tuvieron niveles elevados de IL-6 (RM 6.23, IC 95% 2.01, 19.29, $p= 0.001$), inflamación crónica y aguda determinado por CRP (RM 10.58, IC 95% 1.63, 68.59, $p= 0.013$ y RM 10.37, IC 95% 3.14, 34.26 $p= <.001$) e IL-10 (RM 3.43, IC 95% 1.30, 9.06 $p=.013$). Por último, se observó un mayor riesgo de insuficiencia de hierro con niveles elevados de IL6 (RM 2.86, IC 95% 0.84, 9.65, $p=0.001$), inflamación crónica y aguda de acuerdo a CRP (RM 10.37, IC 95% 3.14, 34.26, $p= 0.001$ y RM 12.18 IC 95% 2.44, 60.72, $p= 0.002$). En conclusión, las bajas concentraciones de hierro sérico y altas de ferritina estuvieron asociadas con inflamación. Es necesario que se lleven a cabo factores de corrección de la ferritina en población con inflamación crónica de bajo grado para un diagnóstico adecuado de la deficiencia de hierro.

(Palabras clave: Hierro, Ferritina, inflamación)

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the association between serum iron and ferritin levels with markers of inflammation in school children. A cross-sectional study involved a total of 297 children of both sexes from 6 to 11 years of age participated and were recruited from the State of Quéretaro. Those children, who had taken vitamins and/or minerals supplements three months prior to the study, had a chronic degenerative disease or physical or mental disabilities were excluded. An anthropometric evaluation was performed, including weight, height, waist circumference and body composition. The biochemical evaluation included: Lipids profile, glucose, insulin, hematic biometry, serum iron, ferritin, leptin, CRP, TNF- α , IL-10 and IL-6. Statistical analyzes included descriptive analyzes of variables including means and standard deviation, ANCOVA, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis analysis of variance, and a logistic regression to determinate the risks of altered levels of iron and ferritin according to markers of inflammation. A confidence interval of 95% and a significance level of 5% ($p \leq 0.05$) were used. The prevalence of iron deficiency was 1.04% adjusted for inflammation. Children had a higher risk of presenting elevated ferritin levels when they had altered levels of IL-6 (OR 4.7, CI 95% 1.90, 11.57, $p = 0.001$) and CRP according to chronic and acute inflammation (OR 2.74, CI 95% 1.07, 7.05, $p = 0.036$ y OR 7.64, CI 95% 1.81, 32.26, $p = 0.006$); Higher risk of iron deficiency according to serum iron levels when they had altered levels of IL-6 (OR 6.23, CI 95% 2.01, 19.29, $p = 0.001$), CRP according to chronic and acute inflammation (OR 10.58, CI 95% 1.63, 68.59, $p = 0.013$ y OR 10.37, CI 95% 3.14, 34.26 $p = <.001$) and IL-10 (OR 3.43, CI 95% 1.30, 9.06 $p = .013$) and an increased risk of iron deficiency with altered levels of IL6 (OR 2.86, CI 95% 0.84, 9.65, $p = 0.001$), and CRP according to chronic and acute inflammation (OR 10.37, CI 95% 3.14, 34.26, $p = 0.001$ y OR 12.18 CI 95% 2.44, 60.72, $p = 0.002$). In conclusion, low serum iron and high ferritin concentrations were associated with inflammation. It is necessary that ferritin correction factors be performed in a population with low-grade chronic inflammation for an adequate diagnosis of iron deficiency.

(Keywords: iron, ferritin, inflammation)

AGRADECIMIENTOS:

A todas aquellas personas que formaron parte de este trabajo y que hicieron posible que se llevará a cabo. Especialmente al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento de mis estudios y del proyecto. Gracias a mis asesores y directora de tesis por su paciencia y entrega. A la Mta. Mariela Camacho Barrón por todo su apoyo y los conocimientos transmitidos. A mis compañeros y amigas por su apoyo incondicional.

Y por último a todos los doctores que formaron parte de mi formación y que me transmitieron un poco de su conocimiento.

DEDICATORIA:

A mis padres por su amor, guía y apoyo incondicional.

A mi hermano por ser mi ejemplo a seguir.

INDICE GENERAL

RESUMEN	I
ABSTRACT	II
AGRADECIMIENTOS:	III
DEDICATORIA	IV
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 DISTRIBUCIÓN	3
2.2 FUENTES.....	3
2.3 ABSORCIÓN, METABOLISMO Y TRANSPORTE	4
2.4 CAPTACIÓN DEL HIERRO EN LA CÉLULA	6
2.5 UTILIZACIÓN Y RECICLAJE DEL HIERRO.....	7
2.6 REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO EN EL ORGANISMO.....	8
2.6.1 REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO CELULAR	9
2.7 ALMACENAMIENTO	11
2.8 EXCRECIÓN	11
2.9 DEFICIENCIA DE HIERRO	12
2.9.1 SÍNTOMAS	13
2.9.2 DIAGNÓSTICO.....	13
2.9.3 DEFICIENCIA DE HIERRO EN MÉXICO	14
2.10 TOXICIDAD.....	14
2.11 FERRITINA	15
2.12 HIERRO, FERRITINA E INFLAMACIÓN	15
2.12.1 MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN Y SU EFECTO SOBRE EL HIERRO Y FERRITINA	16
FACTOR NUCLEAR KAPPA BETA NF-KB.....	16
TNF-A	17
INTERLEUCINA-6	17
INTERLEUCINA-1	18
INTERLEUCINA-10.....	18
LEPTINA.....	19
2.12.2 INFLAMACIÓN Y HEPcidina	20
VÍA DE LAS JAK/STAT3.....	20
VÍA DE LAS BMP/SMAD	21
Tf Y HFE	21
FACTORES INDUCIBLES DE HIPOXIA (HIFs)	21
ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO	22
CONSECUENCIAS DE LA ACCIÓN DE LA HEPcidina EN LA INFLAMACIÓN	22
2.12.3 ANEMIA DE LA INFLAMACIÓN	23

2.12.4 ESTUDIOS REALIZADOS DE HIERRO SÉRICO Y FERRITINA CON INFLAMACIÓN	24
2.13 HIERRO, FERRITINA Y SISTEMA INMUNE	24
2.14 OBESIDAD, HIERRO Y FERRITINA.....	29
OBESIDAD Y HIERRO.....	29
OBESIDAD Y FERRITINA	30
2.15 TEJIDO ADIPOSO, HIERRO Y FERRITINA	31
2.15.1 HEPCIDINA EN EL ADIPOCITO	33
2.15.2 HEMOJUVILINA EN EL ADIPOCITO	33
2.15.3 ESTUDIOS QUE RELACIONAN LA ADIPOSIDAD CON EL HIERRO SÉRICO Y LA FERRITINA ...	33
2.13 MÉTODOS DE CORRECCIÓN DE FERRITINA EN CONDICIONES DE INFLAMACIÓN AGUDA	34
3. HIPÓTESIS.....	36
4. OBJETIVOS.....	36
4.1 GENERAL	36
4.2 ESPECÍFICOS.....	36
5. METODOLOGÍA	37
5.1 SUJETOS Y LUGAR DE ESTUDIO.....	37
5.1.1 CRITERIO DE INCLUSIÓN.....	37
5.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	37
5.1.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	38
5.2 DISEÑO EXPERIMENTAL.....	38
5.3 MATERIALES Y MÉTODOS.....	38
5.3.1 EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA.....	38
5.3.2 EVALUACIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL	39
5.3.3 ANÁLISIS BIOQUÍMICO	40
5.3.3.1 ANÁLISIS DE GLUCOSA E INSULINA	40
5.3.3.2 ANÁLISIS DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN	41
5.3.3.3 ANÁLISIS DEL PERFIL LÍPIDICO	41
5.3.3.4 ANÁLISIS DE BIOMETRÍA HEMÁTICA	42
5.3.3.5 ANÁLISIS DE HIERRO Y FERRITINA	42
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	43
6. RESULTADOS.....	44
6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES	44
6.2 PREVALENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN LA POBLACIÓN	45
6.3 PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA, DISLIPIDEMIAS E HIPERTRIGLICERIDEMIA.....	47
6.4 ESTADO NUTRICIO DEL HIERRO SÉRICO Y FERRITINA EN LA POBLACIÓN	48
6.5 PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE HIERRO DE ACUERDO A LOS FACTORES DE CORRECCIÓN DE FERRITINA POR INFLAMACIÓN.....	49
6.6 ESTADO NUTRICIO DEL HIERRO SÉRICO Y FERRITINA DE ACUERDO AL IMC	50

6.7 ESTADO DEL HIERRO SÉRICO Y FERRITINA DE ACUERDO AL PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL	52
6.8 CONCENTRACIÓN DE HIERRO Y FERRITINA EN RELACIÓN A LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN	54
6.9 CONCENTRACIONES DE LAS CITOCINAS, HIERRO SÉRICO Y FERRITINA DE ACUERDO AL IMC Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL.....	56
6.10 CONCENTRACIONES DE HIERRO SÉRICO Y FERRITINA DE ACUERDO AL IMC Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL CON O SIN PRESENCIA DE INFLAMACIÓN	58
6.11 ASOCIACIÓN ENTRE EL IMC Y PORCENTAJE DE GRASA CON HIERRO SÉRICO Y FERRITINA	60
<u>7. DISCUSIÓN.....</u>	<u>61</u>
HIERRO	61
FERRITINA	64
HIERRO Y FERRITINA EN RELACIÓN AL IMC, PORCENTAJE DE GRASA Y CITOCINAS.....	66
MÉTODOS PARA LA CORRECCIÓN DE LOS NIVELES DE FERRITINA.....	69
LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	69
<u>8. CONCLUSIONES.....</u>	<u>71</u>
<u>9. BIBLIOGRAFÍA.....</u>	<u>72</u>

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. ESTADIOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO.....	12
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO (N=297) .	44
TABLA 3. PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE HIERRO DE ACUERDO A LOS FACTORES DE CORRECCIÓN POR INFLAMACIÓN EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=287).....	49
TABLA 4. CONCENTRACIONES DE HIERRO SÉRICO Y FERRITINA DE ACUERDO A LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=291).....	54
TABLA 5. ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES ELEVADOS DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN CON EL RIESGO DE PRESENTAR NIVELES ALTERADOS DE FERRITINA Y HIERRO SÉRICO EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO ¹	55
TABLA 6. CONCENTRACIONES DE HIERRO SÉRICO, FERRITINA Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN DE ACUERDO AL IMC Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL PARA LA EDAD EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=291).....	57
TABLA 7. CONCENTRACIONES DE HIERRO SÉRICO Y FERRITINA DE ACUERDO AL IMC CON Y SIN PRESENCIA DE INFLAMACIÓN EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=286) ¹	58
TABLA 9. CONCENTRACIONES DE HIERRO SÉRICO Y FERRITINA DE ACUERDO AL PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL CON Y SIN PRESENCIA DE INFLAMACIÓN (N=289) ¹	59
TABLA 10. ASOCIACIÓN ENTRE EL IMC Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL CON EL RIESGO DE PRESENTAR NIVELES ALTERADOS DE FERRITINA Y HIERRO SÉRICO EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=287) ¹	60

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ABSORCIÓN INTESTINAL DE HIERRO.....	6
FIGURA 2. DIAGNÓSTICO NUTRICIO DE NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO DE ACUERDO AL IMC POR Z-SCORE (N=297)	45
FIGURA 3. DIAGNÓSTICO NUTRICIO DE NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO DE ACUERDO AL PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL (N=297)	46
FIGURA 4. PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA, DISLIPIDEMIAS E HIPERTRIGLICERIDEMIA EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=294).....	47
FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL ESTADO NUTRICIO DEL HIERRO SÉRICO (N=292) Y FERRITINA (N=287) EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO.	48
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL HIERRO SÉRICO DE ACUERDO AL IMC EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=291)	50
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA FERRITINA DE ACUERDO AL IMC EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=291)	51
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL HIERRO SÉRICO DE ACUERDO AL PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=292).....	52
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA FERRITINA DE ACUERDO AL PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL EN NIÑOS ESCOLARES DEL MARQUÉS, QUERÉTARO (N=287).....	53

1. INTRODUCCIÓN

Durante el proceso inflamatorio tanto agudo como crónico de bajo grado se presentan cambios importantes en el metabolismo del hierro, debido a que las citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), así como las citocinas antiinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10) intervienen en la producción de proteínas de fase aguda como hepcidina y ferritina (Ganz & Nemeth 2015; Cherayil 2015). Estas citocinas pueden influir en el metabolismo del hierro tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional, afectando el consumo, transporte, reciclaje, absorción y almacenamiento del hierro en las células (Weiss 2005; Cherayil 2015). Generando una disminución de las concentraciones de hierro sérico y un incremento de las de ferritina.

Si el proceso inflamatorio persiste durante un periodo prolongado puede traer como consecuencia por un lado, un mayor riesgo de presentar deficiencia de hierro y por otro lado un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemias e hipertensión arterial. Lo cual ha sido observado en estudios llevados a cabo tanto en adultos como en niños (Kim et al. 2016; Kim et al. 2011; H. Lee et al. 2014).

Para el diagnóstico de la deficiencia de hierro en presencia de infecciones, se han llevado a cabo ciertos procedimientos para corregir el efecto de la inflamación desarrollados por el proyecto BRINDA y (Thurnham et al. 2010). Sin embargo, no se han planteado métodos de corrección en presencia de inflamación crónica de bajo grado. Lo cual es necesario debido a que la obesidad está incrementado de manera considerable en la población infantil mexicana, de acuerdo a la ENSANUT 2016, la prevalencia de sobrepeso y obesidad combinada fue de 33.2% (Hernández, M et al; 2016). Y actualmente se sabe que este grupo

de población es más susceptible a presentar deficiencia de hierro (Cepeda-Lopez et al. 2010).

Por lo cual, el mantenimiento de la homeostasis del hierro en el organismo durante la infancia pudiera ser una estrategia para el manejo de enfermedades crónicas asociadas a la inflamación durante la etapa adulta.

En México son escasos los estudios que relacionan los niveles de hierro sérico y ferritina con inflamación en la población infantil. Además de que pocos estudios transversales han relacionado a la IL-10 con el hierro sérico y ferritina, lo cual es importante debido a que esta citocina juega un papel importante en la regulación de la homeostasis del hierro.

2. ANTECEDENTES

El hierro (Fe) es un micronutriente esencial para el adecuado funcionamiento del organismo (Gozzelino & Arosio 2016; Saito 2014; Kohgo et al. 2008). Está involucrado en diversas funciones como: Transportar el oxígeno a partir de la hemoglobina, ser cofactor en la síntesis del ADN; intervenir en el metabolismo energético y la respiración celular, debido a que está involucrado en reacciones de óxido-reducción (Duck & Connor 2016; Gozzelino & Arosio 2016).

2.1 Distribución

La cantidad de hierro en el organismo depende de varios factores como: Edad, género, alimentación y estado de salud (Chua et al. 2007). El cuerpo humano contiene de 3-5 g de hierro (Tandara & Salamunic 2012; Ganz 2013) . En general, del 60-70% del hierro total se encuentra en forma de hemoglobina en los eritrocitos (Tandara & Salamunic 2012). Del 20-30% se encuentra en forma de ferritina y hemosiderina en los hepatocitos y en los macrófagos (Tandara & Salamunic 2012; Waldvogel-Abramowski et al. 2014). El resto, lo cual representa una pequeña cantidad, se encuentra en forma de mioglobina en el músculo o incorporada a enzimas (Tandara & Salamunic 2012). Solo una pequeña cantidad está unida a transferrina o en la reserva lábil de la célula (Chua et al. 2007; Waldvogel-Abramowski et al. 2014).

2.2 Fuentes

El hierro de la dieta se puede encontrar en dos formas principalmente: hierro hemo y no hemo (Backe et al. 2016; Fuqua et al. 2012). El hierro hemo se encuentra en la hemoglobina y mioglobina, proviene de las carnes rojas, pescado y aves (Backe et al. 2016; Fuqua et al. 2012). Mientras que el hierro no hemo se

encuentra principalmente en vegetales de hoja verde, frutas y productos lácteos (Backe et al. 2016; Chua et al. 2007; Fuqua et al. 2012).

El hierro no hemo tiene menor biodisponibilidad que el hierro hemo (Backe et al. 2016). Sin embargo su absorción se puede ver favorecida por el consumo de alimentos ricos en ácido ascórbico (Backe et al. 2016). Dentro de la dieta existen ciertos inhibidores de la absorción del hierro no hemo, como los fitatos que se encuentran en los vegetales, carbonatos, fosfatos, oxalatos y los polifenoles que se encuentran en el café y té (Backe et al. 2016; Winter et al. 2014; Przybyszewska & Zekanowska 2014). La biodisponibilidad del hierro hemo es menos afectada por estos inhibidores, aunque el calcio puede inhibir ambos tipos de hierro (Backe et al. 2016). En relación a la ingesta diaria recomendada de hierro en niños y niñas escolares se considera de 8-11 mg/día (Russell et al. 2000).

2.3 Absorción, metabolismo y transporte

El principal sitio de absorción del hierro de la dieta se lleva a cabo en el duodeno y parte superior del yeyuno (Fuqua et al. 2012; Waldvogel-Abramowski et al. 2014). La absorción incrementa cuando las reservas de hierro en el organismo están reducidas y disminuye cuando están incrementadas (Chua et al. 2007; Tandara & Salamunic 2012).

El hierro hemo y no hemo (principalmente hierro férrico) atraviesan del lumen intestinal al enterocito a través de las células de borde en cepillo por diferentes vías (Chua et al. 2007).

El hierro no hemo que se encuentra en la forma férrica (Fe^{3+}), debe ser reducido por una ferrireductasa intestinal llamada citocromo B duodenal (DcytB), la cual utiliza como cofactor al ácido ascórbico para transformarlo a la forma ferrosa (Fe^{2+}) (Anderson et al. 2009; Kohgo et al. 2008). El hierro ferroso luego es

transportado a través de la membrana apical al enterocito por el transportador de metales divalentes (DMT-1) (Anderson et al. 2009; Tandara & Salamunic 2012).

El hierro hemo se transporta en el intestino por medio de la proteína acarreadora de hemo 1 (HCP1) (Tandara & Salamunic 2012; Winter et al. 2014). Una vez dentro del enterocito, es liberado de su estructura porfirínica por la hemooxigenasa-1 (HO-1) (Kohgo et al. 2008).

El hierro absorbido puede tomar dos caminos diferentes dependiendo de los requerimientos del organismo (Anderson et al. 2009). Si las demandas de hierro son bajas se almacenará en el enterocito en forma de ferritina para constituir la reserva; o bien si el organismo requiere hierro, entonces será transportado a través de la membrana basolateral por la proteína exportadora del hierro, ferroportina, para entrar a la circulación portal y unirse a transferrina (Tf), la cual es una proteína que se encarga del transporte del hierro en el plasma (Chua et al. 2007; Fuqua et al. 2012; Anderson et al. 2009). El hierro que se une a la Tf debe ser oxidado a la forma férrica por la hefaestina o la ceruloplasmina, las cuales son ferroxidasas (Chua et al. 2007).

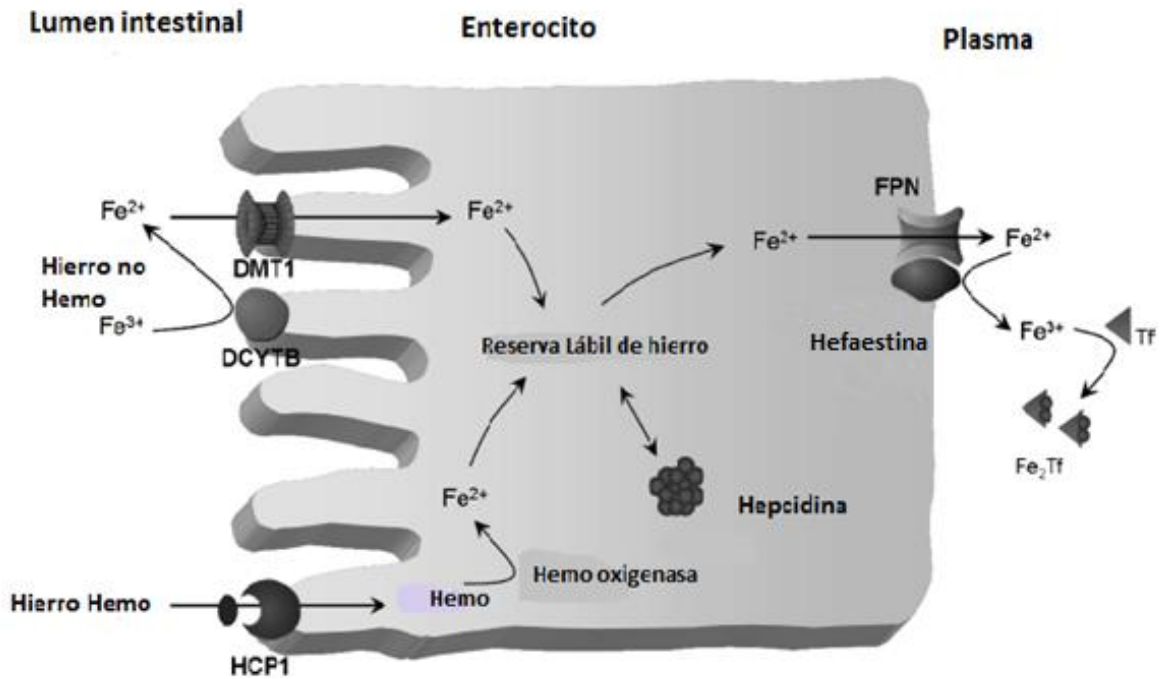


Figura 1. Absorción intestinal de hierro

Imagen extraída de (Chua et al. 2007)

2.4 Captación del hierro en la célula

La captación del hierro por las células se puede llevar a cabo por medio de dos mecanismos: Por medio de la Tf y mediante hierro no asociado a Tf (Lane et al. 2015).

En el primer mecanismo, una vez que el hierro está unido a la Tf y se encuentra en el plasma, este debe ser incorporado a la célula por medio de la endocitosis mediada por receptor. Una vez que la Tf se une al receptor de transferrina 1 (TfR1) en la membrana celular, se forma un complejo (Lane et al. 2015; Andrews 2005). Este complejo se introduce en una vesícula (Chua et al. 2007). El endosoma se acidifica por la presencia de iones H^+ , lo cual favorece la pérdida de la afinidad del hierro a la Tf; con lo cual el hierro es liberado del endosoma y posteriormente es reducido por una ferrireductasa llamada STEAP3,

para luego ser transportado por el DMT1 e incorporado a la reserva lábil de hierro en el citosol (Chua et al. 2007; Lane et al. 2015; Andrews 2005). Dicha reserva puede ser utilizada en diferentes procesos como: almacenamiento de hierro en forma de ferritina (Ft), síntesis de grupo hemo y proteínas azufradas que intervienen en la transferencia de electrones en la mitocondria, o puede ser exportado de la célula mediante ferroportina 1 (FPN1) (Lane et al. 2015).

El TfR1 y la apotransferrina (transferrina libre de hierro) se reincorporan a la membrana celular para ser recicladas e iniciar nuevamente el ciclo (Chua et al. 2007).

Y por último, en el segundo mecanismo se lleva a cabo el consumo de hierro por la célula a través de hierro no asociado a la Tf pero aún no está del todo claro (Lane et al. 2015). Sin embargo, se piensa que está involucrada una ferrireductasa de la superficie celular como la DcytB o el ascorbato (Lane et al. 2015). Estas enzimas reducen el hierro férrico a ferroso para que de esta manera pueda ser importado por transportadores como DMT1 o ZRT/IRT, ZIP14 o ZIP8 al citoplasma celular (Lane et al. 2015).

2.5 Utilización y reciclaje del hierro

El hierro se utiliza y se recicla diariamente en diferentes procesos celulares, siendo el que requiere mayor cantidad, la eritropoyesis (Gozzelino & Arosio 2016; Chua et al. 2007). La médula ósea es el mayor consumidor de hierro, ya que requiere para la síntesis de hemoglobina alrededor de 25-30 mg por día (Gozzelino & Arosio 2016; Tandara & Salamunic 2012). También se puede obtener alrededor del 90% del hierro de la degradación de los eritrocitos viejos por los macrófagos reticuloendoteliales (Gozzelino & Arosio 2016; Tandara & Salamunic 2012). Y el 10% restante proviene de la dieta por la absorción intestinal (Gozzelino & Arosio 2016; Tandara & Salamunic 2012).

En el proceso de obtención de hierro a partir de eritrocitos viejos, el grupo hemo debe ser degradado por la HO-1 y así el hierro es liberado del anillo porfirínico, y mediante la FNP1 es exportado al plasma para unirse a la Tf, pero antes la ceruloplasmina debe convertir dicho hierro a la forma férrica (Tandara & Salamunic 2012; Chua et al. 2007; Kohgo et al. 2008; Andrews 2005). El hierro unido a la Tf es tomado por precursores eritroides a partir del TfR1 y es incorporado a hemoglobina (Chua et al. 2007). El hierro acoplado a la hemoglobina es llevado a la circulación para el transporte de oxígeno (Chua et al. 2007). Después de 120 días, cuando los eritrocitos alcanzan su periodo de vida serán fagocitados por los macrófagos, y el ciclo volverá a comenzar (Chua et al. 2007; Kohgo et al. 2008).

Cuando la tasa de eritropoyesis se incrementa, la absorción de hierro de la dieta es estimulada para alcanzar la demanda (Chua et al. 2007). Sin embargo, en condiciones de una pérdida excesiva de sangre, las reservas de hierro pueden agotarse, ocasionando una disminución de la eritropoyesis, lo cual puede traer como consecuencia anemia por deficiencia de hierro (Chua et al. 2007).

2.6 Regulación de la homeostasis del hierro en el organismo

La absorción del hierro por los enterocitos, el reciclaje por los macrófagos reticuloendoteliales y la síntesis de la reserva de hierro por los hepatocitos está regulado sistemáticamente por una hormona peptídica llamada hepcidina (Hp) (Fuqua et al. 2012; Ganz & Nemeth 2012; Ganz 2013). Esta hormona se sintetiza principalmente en los hepatocitos, aunque también puede ser producida en los macrófagos, tejido adiposo y los islotes de Langerhans (Beaumont & Delaby 2009; Backe et al. 2016; Ganz & Nemeth 2012; Ganz 2013).

La expresión de la Hp por los hepatocitos está inversamente relacionada con las demandas de hierro en el organismo, siendo está incrementada en un

estado adecuado de hierro y disminuida en presencia de deficiencia o cuando se requieren altas cantidades de hierro (Anderson et al. 2009; Ganz & Nemeth 2012).

La principal función de la Hp es regular la cantidad de hierro que es liberado al plasma y limitar la salida de hierro tanto del intestino como de los macrófagos (Anderson et al. 2009; Beaumont & Delaby 2009). El mecanismo mediante el cual lleva a cabo estas funciones es mediante su unión con la FPN1 de la superficie celular, lo cual provoca la internalización y la degradación de esta (Tandara & Salamunic 2012; Fuqua et al. 2012). La pérdida de FPN1 de la membrana celular causa una retención celular de hierro y reprime el flujo del hierro de los sitios de reserva (macrófagos, hepatocitos y enterocitos) al plasma, disminuyendo la saturación de Tf y disminuyendo la biodisponibilidad del hierro (Tandara & Salamunic 2012).

Por lo menos existen cuatro principales vías de regulación de la Hp: por el estado de hierro en el organismo (hierro de la dieta y reservas en el organismo); regulación por la inflamación e infección; regulación por hipoxia y/o anemia; y regulación por los factores eritroides de la médula ósea que participan en la eritropoyesis (Muñoz et al. 2011; Tandara & Salamunic 2012; Ganz & Nemeth 2012). De estos factores antes mencionadas, la inflamación e infección y el estado del hierro (sobre todo cuando hay exceso) favorecen la producción de Hp, mientras que la deficiencia de hierro, la hipoxia y la eritropoyesis la disminuyen (Beaumont & Delaby 2009; Andrews 2005; Chua et al. 2007).

2.6.1 Regulación de la homeostasis del hierro celular

La utilización y el almacenamiento del hierro en el interior de la célula está regulado post-transcripcionalmente por un sistema llamado: IRE (Elementos responsivos de hierro)/IRP (Proteínas Reguladoras de Hierro) (Tandara & Salamunic 2012). Las IRPs son proteínas citoplasmáticas que se dividen en IRP1 e IRP2, y tienen la capacidad de detectar los niveles intracelulares de hierro de la

reserva (Gozzelino & Arosio 2016; Lane et al. 2013; Tandara & Salamunic 2012). A su vez, estas proteínas se unen a las IREs, que son ramificaciones que se encuentran en los ARN mensajeros (ARNm) de las proteínas que están involucradas en el metabolismo del hierro como: Ft, FNP1, DMT1 y TfR1 (Tandara & Salamunic 2012).

Los IREs se encuentran en el extremo 3' ó 5' de las regiones no traducidas de los ARNm (3'-UTR o 5'-UTR), y éstas interactúan con las IRPs (Tandara & Salamunic 2012; Lane et al. 2015). En el extremo 3' se encuentran los IREs para DMT1 y TfR1, en el extremo 5' los IREs para Ft y FNP1 (Tandara & Salamunic 2012; Lane et al. 2015; Chua et al. 2007). La unión entre IRP y IREs en el 3'-UTR, estabiliza al ARNm por lo cual permite que se lleve a cabo la traducción y posteriormente la síntesis de la proteína (Tandara & Salamunic 2012), por otro lado la unión en el extremo 5'-UTR desestabiliza al ARNm, reprime la traducción e interrumpe la síntesis de la proteína (Tandara & Salamunic 2012; Lane et al. 2015).

Cuando los niveles intracelulares de hierro son bajos las IRPs se unen a los IREs en el extremo 3'-UTR y promueven la expresión de receptores de TfR1 y disminución de la expresión de la Ft porque no se establece ninguna unión entre los IREs y las IRPs (Chua et al. 2007; Cassat & Skaar 2013; Bobby J. Cherayil 2010). Esto con el objetivo de fomentar el incremento de los niveles intracelulares de hierro (Cassat & Skaar 2013; Bobby J. Cherayil 2010). Por el contrario, cuando los niveles intracelulares de hierro son altos, las IRPs no se unirán a los IREs, con lo cual se promoverá la expresión de Ft (Chua et al. 2007; Tandara & Salamunic 2012)

Este sistema de regulación puede verse afectado por diversos factores entre los que se encuentran: el óxido nítrico, la fosforilación de la proteína Cinasa C (PKC), estrés oxidativo y la presencia de hipoxia (Tandara & Salamunic 2012; Chua et al. 2007).

2.7 Almacenamiento

Los hepatocitos del hígado constituyen el principal sitio de almacenamiento del hierro (Chua et al. 2007; Andrews 2005). Cuando el cuerpo posee hierro en exceso, los macrófagos del hígado, bazo y médula ósea también tienen capacidad de almacenar el hierro que proviene de la fagocitosis de los eritrocitos viejos (Chua et al. 2007; Andrews 2005).

Las reservas de hierro en los hepatocitos y macrófagos pueden ser movilizadas para ser utilizadas en la eritropoyesis o por las demandas celulares, cuando los niveles de hierro en el organismo son bajos (Chua et al. 2007). La mayor parte del hierro en el hígado es incorporado a ferritina o hemosiderina (aproximadamente 80%), mientras que el 5% se encuentra asociado a Tf, el 2% con hemo, y el resto se encuentra en la reserva lábil de hierro (Chua et al. 2007).

Cuando el hierro se incorpora a la célula, se deposita en la reserva lábil donde puede ser incorporado a Ft o utilizarse para la síntesis del grupo hemo; asociarse a otros complejos no proteicos de hierro no hemo en el citosol; o intercambiarse con el endosoma intracelular, lisosomal u organelos mitocondriales (Chua et al. 2007). La composición exacta de la reserva lábil del hierro no se conoce, pero se han observado complejos de hierro de bajo peso molecular, como citratos, ascorbato, nucleótidos, aminoácidos y pirofosfatos (Chua et al. 2007; Kohgo et al. 2008).

2.8 Excreción

La excreción de hierro no está controlada de manera activa debido a que existen mecanismos para su absorción, movilización, almacenamiento y reciclaje (Gozzelino & Arosio 2016). Es por ello que la pérdida de hierro por día es de alrededor de 1-2 mg a través de la descamación de la piel y las células del

intestino, orina, heces, bilis y pérdidas sanguíneas en la menstruación (Chua et al. 2007; Gozzelino & Arosio 2016; Ganz 2013; Milto et al. 2016).

2.9 Deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro se considera un estado que se caracteriza por niveles insuficientes de hierro para mantener las funciones fisiológicas normales en tejidos como cerebro, músculos y sangre (World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention 2004).

Tabla 1. Estadios de la deficiencia de hierro

Estadio	Características
1. Deficiencia moderada	Producción normal de proteínas dependientes de hierro
2. Deficiencia de hierro marginal	La producción de proteínas se ve comprometida pero la síntesis de hemoglobina y la eritropoyesis se mantiene
3. Anemia por deficiencia de hierro	La producción de hemoglobina está comprometida y los eritrocitos se caracterizan por un menor tamaño (microcíticos) y color pálido (hipocrómicos) con concentraciones reducidas de hemoglobina.

Extraído de (Coad & Pedley 2014)

La deficiencia de hierro se puede presentar en dos formas principalmente: absoluta o funcional (Lopez et al. 2016). La deficiencia de hierro absoluta se presenta cuando las reservas de hierro en el organismo están reducidas o agotadas (Lopez et al. 2016) y la funcional se caracteriza por el hecho de que las reservas de hierro en el organismo son normales o elevadas pero el suministro de hierro para la médula ósea es insuficiente, está se presenta en enfermedades crónicas (Lopez et al. 2016).

Dentro de las principales causas de la deficiencia de hierro se encuentran algunas condiciones fisiológicas y patológicas (Lopez et al. 2016). Dentro de las primeras se encuentran el incremento de los requerimientos de hierro tanto en infantes, adolescentes (sobre todo en las niñas por las pérdidas menstruales) y mujeres embarazadas (Lopez et al. 2016; Coad & Pedley 2014). Por otro lado, dentro de las condiciones patológicas que pueden incrementar la presencia de deficiencia se encuentran: pérdidas sanguíneas, síndromes de malabsorción, desordenes genéticos y enfermedades asociadas a la inflamación (Lopez et al. 2016; Coad & Pedley 2014).

2.9.1 Síntomas

La deficiencia de hierro se caracteriza por la presencia de piel pálida, uñas quebradizas o en forma de cuchara, y por síntomas derivados de la hipoxia como: fatiga, vértigo, síncope, dolor de cabeza, taquicardia y soplos cardiacos (Lopez et al. 2016).

2.9.2 Diagnóstico

Los principales marcadores para detectar la anemia por deficiencia de hierro es la biometría hemática, la cual incluye hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC) (Coad & Pedley 2014).

Las concentraciones séricas de la solubilidad de los receptores de transferrina (sTfR) se considera un buen marcador debido a que al no ser una proteína de fase aguda no se ve influenciado en presencia de inflamación, y además se incrementa en la deficiencia de hierro antes de que se manifieste la anemia ferropénica (Coad & Pedley 2014).

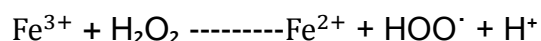
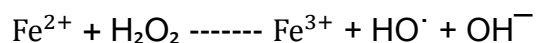
2.9.3 Deficiencia de hierro en México

La prevalencia de deficiencia de hierro en niños escolares (5-11 años) es de 13% y la prevalencia de anemia en este grupo de población es de 16.6% (Shamah-Levy et al. 2012).

2.10 Toxicidad

El incremento excesivo de las reservas de hierro en el organismo puede ser causado por diversas condiciones entre las que se encuentran: enfermedades hereditarias como la hemocromatosis, eritropoyesis ineficiente, administración de hierro por largos periodos, transfusiones por periodos prolongados, disfunción hepática y exceso de hierro en la dieta (Kohgo et al. 2008). Lo anterior puede originar daño en el hígado, corazón, páncreas, tiroides y el sistema nervioso central (Kohgo et al. 2008). Este daño es causado principalmente por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Kohgo et al. 2008).

La producción de ROS a partir del hierro proviene de la reacción de Fenton (Duck & Connor 2016), la cual se muestra a continuación:



En dicha reacción, el hierro ferroso reacciona con el peróxido de hidrógeno para generar el radical hidroxilo; y el hierro férrico reacciona con el peróxido de hidrógeno para formar el radical hidroperoxilo (Kohgo et al. 2008; Duck & Connor 2016). El radical hidroxilo es bastante reactivo y puede producir daño en las proteínas, hidratos de carbono, lípidos, ADN y ácidos nucleicos (Kohgo et al. 2008; Duck & Connor 2016).

2.11 Ferritina

La Ft es una proteína compuesta por dos subunidades, una ligera y otra pesada (Chua et al. 2007; Wang et al. 2010). Su principal función es constituir la reserva de hierro en el organismo (Torti & Torti 2002; Wang et al. 2010). Sin embargo, también puede ser un agente protector contra los radicales libres en la célula (Torti & Torti 2002).

Se encuentra principalmente en el citosol, pero también puede estar presente en la matriz nuclear (Torti & Torti 2002).

La síntesis de Ft está regulada principalmente por el sistema IRE/IRP, aunque también se puede llevar a cabo a nivel transcripcional por algunas citocinas proinflamatorias (Chua et al. 2007).

2.12 Hierro, ferritina e inflamación

La inflamación es un mecanismo de defensa normal del organismo para proteger al huésped de infecciones y otras agresiones (Calder et al. 2011). Se caracteriza por la presencia de enrojecimiento, hinchazón, dolor y fiebre como mecanismo para la eliminación de agentes patógenos, así como para la reparación de los tejidos y ayudar a restaurar la homeostasis en sitios dañados o infectados (Calder et al. 2011; Khodabandehloo et al. 2016).

Cuando se presenta durante un periodo corto se le conoce como inflamación aguda y contribuye a la reparación de tejidos (Khodabandehloo et al. 2016). Pero cuando se presenta durante tiempos prolongados se conoce como inflamación crónica (Khodabandehloo et al. 2016) y se asocia con la aparición de enfermedades crónicas degenerativas como: diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y recientemente la obesidad

(Khodabandehloo et al. 2016). Además se caracteriza por el incremento de las concentraciones de marcadores inflamatorios en la circulación sistémica (Calder et al. 2011).

Durante el proceso inflamatorio se presentan cambios importantes en el metabolismo del hierro, así como en enfermedades inflamatorias de tipo crónico como la diabetes, síndrome metabólico y obesidad en donde se observa un incremento en las reservas de hierro (Cherayil 2015; Wessling-Resnick 2010). Esto debido a que ciertas células inmunitarias como: los macrófagos, linfocitos T y células Natural Killer (NK) producen citocinas; las cuales a su vez producen proteínas de fase aguda como la Hp, Ft o especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que pueden influir en el metabolismo del hierro tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional, afectando el consumo, transporte, reciclaje, absorción y almacenamiento del hierro en la células (Weiss 2005).

2.12.1 Mediadores de la inflamación y su efecto sobre el hierro y ferritina

Factor Nuclear Kappa Beta (NF- κ β)

El Factor Nuclear Kappa Beta (NF- κ β) es un factor de transcripción que juega un papel fundamental en la regulación de la inflamación, debido a que está involucrado en la síntesis de citocinas como la interleucina-6 (IL-6) e interleucina 1-Beta (IL-1 β) (Khodabandehloo et al. 2016; Morgan & Liu 2011).

Para la activación de este factor de transcripción es necesario que sea translocado del citoplasma al núcleo, lo cual ocurre gracias a las proteínas inhibitoras I κ β que deben ser fosforiladas, ubiquitinadas y degradadas por el proteosoma para que de este modo NF- κ β llegue al núcleo y active la transcripción de genes asociados a la inflamación (Morgan & Liu 2011; Ward et al. 2011).

Este factor de transcripción puede ser activado por especies reactivas de oxígeno, inflamación e infecciones (Morgan & Liu 2011). En relación a los niveles de hierro intracelular, se ha encontrado asociación entre NF- κ β y altas

concentraciones de hierro, ya que cuando existen concentraciones altas hay mayor cantidad de especies reactivas que pueden dar lugar a la activación de NF- κ B (Wessling-Resnick 2010; Ward et al. 2011; Bobby J. Cherayil 2010). La activación de NF- κ B, es necesaria para la inducción del Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), y por consiguiente la estimulación de la síntesis de ferritina (Torti & Torti 2002).

TNF- α

Es una citocina proinflamatoria producida por diferentes tipos de células como: adipocitos, células madres, células de Langherhans, monocitos y macrófagos (Fasshauer & Bluher 2015; Khodabandehloo et al. 2016). Puede tener ciertos efectos en la homeostasis del hierro porque por un lado pudiera disminuir la absorción intestinal del hierro mediante cambios en la expresión de DMT1, lo cual ha sido observado en modelos de enterocitos *in vitro* (Sharma et al. 2005). Por otro lado se ha observado que puede regular los niveles de hemojuvelina, la cual es una proteína que interviene en la síntesis de Hp (Nairz et al. 2014; Wessling-Resnick 2010). Además, puede tener ciertos efectos en los niveles de hierro en los macrófagos debido a que incrementa la eritrofagocitosis (Wessling-Resnick 2010). Es por ello que puede promover hipoferremia de manera independiente a la Hp (Wessling-Resnick 2010). A su vez TNF- α inhibe la expresión de Hp y está implicada en la síntesis de Ft tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional (Cherayil 2015; Weiss 2005; Muñoz et al. 2011; Zandman-goddard & Shoenfeld 2007). También puede activar la vía de señalización para la activación de NF- κ B (Khodabandehloo et al. 2016).

Interleucina-6

La IL-6 es una citocina proinflamatoria producida por diferentes tejidos como: adipocitos, leucocitos activados, células endoteliales, músculo esquelético e hígado (Khodabandehloo et al. 2016). Está citocina es la principal responsable de

la síntesis de la proteína C-Reactiva (CRP), la cual es una proteína de fase aguda que es producida por los hepatocitos en el hígado (Nanri et al. 2007; Prasad 2006). Los niveles incrementados de esta proteína son un indicador clínico de la presencia de infección o inflamación (Nanri et al. 2007). Los valores normales deben ser menores a 2 mg/L (Prasad 2006).

En relación al metabolismo del hierro, la IL-6 está asociada con la expresión de Hp y Ft (Weiss 2005; Muñoz et al. 2011; Zandman-goddard & Shoefeld 2007). La inducción de la Hp es a partir de la vía JAK-STAT3, la cual será explicada con más detalle (Ganz & Nemeth 2009). Se considera que el proceso mediante el cual se lleva a cabo la regulación de la Ft es mediante un mecanismo independiente del sistema IRE/IRP a nivel post-transcripcional, posiblemente por la estimulación de la llamada “caja de fase aguda”, la cual se localiza en la región 5' no traducida del ARNm de la ferritina (Weiss 2005).

Interleucina-1

La IL-1 es una citocina proinflamatoria que lleva a cabo su actividad biológica a través del receptor de IL-1 tipo 1, el cual es producido por células del sistema inmune innato como macrófagos, monocitos y células dendríticas; y está involucrado en la respuesta inflamatoria debido a que puede activar el factor de transcripción NF- κ B (Khodabandehloo et al. 2016). También puede regular la expresión de Ft (Weiss 2005; Muñoz et al. 2011).

Interleucina-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que se sintetiza por los macrófagos y monocitos, células dendríticas, linfocitos T y B (Trifunović et al. 2015; Peñaloza et al. 2016). Esta citocina está implicada en la expresión de Ft y TfR debido a que actúa sobre el sistema IRE/IRP, influyendo sobre la afinidad en

la unión de las IRP con las IRE aunque todavía no se tiene claro el mecanismo (Ludwiczek et al. 2003). Se considera unas de las principales citocinas responsables de la hipofeemia en presencia de procesos inflamatorios debido a que incrementa el consumo de hierro mediante la inducción de TfR y CD163 en macrófagos activados (Weiss 2005). Lo anterior ha sido observado en pacientes con Enfermedad de Crohn, los cuales luego de recibir un tratamiento con IL-10 desarrollaron anemia (Tilg et al. 2002).

TNF- α , IL-6 e IL-1 afectan la homeostasis del hierro en los macrófagos mediante diferentes mecanismos (Nairz et al. 2014; Cassat & Skaar 2013). En primer lugar incrementan la utilización de Tf y hierro no unido a Tf mediante la modulación de la expresión del receptor de TfR1 y DMT-1 (Nairz et al. 2014).

Además, estas citocinas en conjunto con las citocinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 e IL-13 promueven el almacenamiento de hierro en macrófagos y monocitos porque incrementan la expresión de Ft, tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional (Nairz et al. 2014; Sanad et al. 2011; Cassat & Skaar 2013).

Leptina

Es una hormona secretada principalmente por los adipocitos que puede actuar tanto a nivel central como periférico (Arner 2003). Se encarga de la regulación de la saciedad, apetito, consumo de alimentos, funciones reproductivas, fertilidad, pubertad y gasto energético (Blüher & Mantzoros 2015; Chen et al. 2015; Fasshauer & Bluher 2015). Además puede regular la función inmunitaria debido a que incrementa la función fagocitaria, estimula la proliferación de monocitos y su diferenciación a macrófagos e induce la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-12 (Khodabandehloo et al. 2016). En relación a la regulación de la homeostasis del hierro, puede intervenir debido a

que contribuye a la inducción de Hp en el hígado posiblemente mediante la vía de señalización de los JAK2/STAT3 (Bobby J. Cherayil 2010a; Chung et al. 2011).

2.12.2 Inflamación y hepcidina

El principal factor responsable de la alteración del metabolismo del hierro durante la inflamación es el incremento de la expresión de la Hp (Cherayil 2015).

Los principales mecanismos responsables del aumento de la expresión de Hp durante la inflamación es en primer lugar la presencia de IL-6 e IL-1 (Cherayil 2015; Wessling-Resnick 2010; Dao & Meydani 2013). Y por otro lado, las proteínas morfogénicas óseas y las proteínas SMAD (Przybyszewska & Zekanowska 2014). Aunque también existen otros factores que influyen en la expresión de hp como: HFE (Proteína de hemocromatosis humana), factores inducibles de hipoxia y estrés del retículo endoplasmático (Wessling-Resnick 2010).

Vía de las JAK/STAT3

La vía de señalización que se estimula por la IL-6 es la JAK/STAT-3 (Ganz & Nemeth 2012; Przybyszewska & Zekanowska 2014; Chua et al. 2007). Esta vía está asociada a la activación de las proteínas STAT-3 de la transcripción citoplasmática (Przybyszewska & Zekanowska 2014). Para su activación, se requiere la unión de IL-6 a su receptor, lo cual provoca la activación de las Janus Cinasas, lo cual fosforila a STAT-3 (Wessling-Resnick 2010). Una vez activadas, estas proteínas son transferidas al interior del núcleo donde activarán la transcripción del gen de la Hp (Przybyszewska & Zekanowska 2014; Wessling-Resnick 2010).

La IL-1 puede estimular la producción de Hp a través de la activación de los receptores tipo Toll-2 (TLR-2) (Wessling-Resnick 2010).

Vía de las BMP/SMAD

Por otro lado, la síntesis de Hp se puede incrementar por los receptores activadores de las proteínas morfogénicas óseas (BMP) y la vía de las SMAD (proteínas SMAD), dicha vía requiere la presencia de hemojuvelina (Cherayil 2015; Przybyszewska & Zekanowska 2014). La hemojuvelina es un correceptor de las BMPs (Wessling-Resnick 2010). Las BMP forman parte de la familia de los factores de crecimiento transformante y se dividen en: 2,4,6 (Przybyszewska & Zekanowska 2014). Cuando los BMP se une a sus receptores de tipo I y II (BMP tipo I y II) provocan la fosforilación de las proteínas SMAD intracelulares 1, 5 y 8, las cuales se unen al SMAD4 (Przybyszewska & Zekanowska 2014; Chua et al. 2007). El complejo formado por RSMAD-SMAD4 se transfiere al interior del núcleo y activa el gen de la Hp (Ganz & Nemeth 2012; Przybyszewska & Zekanowska 2014; Chua et al. 2007).

HFE

La HFE es una proteína que se expresa en la superficie de los hepatocitos y otras células (Bobby J. Cherayil 2010a). Esta proteína se asocia con el TfR1 (Bobby J Cherayil 2010b; Wessling-Resnick 2010). Cuando los niveles de hierro séricos incrementan, la HFE es desplazada del TfR1 por el hierro y se une al receptor de transferrina 2 (TfR2) (Bobby J Cherayil 2010b). La interacción entre HFE/TfR2 activa a las BMP6, con la cual se aumenta la expresión de hp (Wessling-Resnick 2010; Bobby J Cherayil 2010b).

Factores inducibles de hipoxia (HIFs)

Los factores inducibles de hipoxia son factores de transcripción con varias subunidades, las cuales son reguladas por medio de hidroxilación de una subunidad α inestable que controla su degradación (Ward et al. 2011; Muñoz et al. 2011).

El HIF1 α es inducido durante la hipoxia, deficiencia de hierro e infecciones bacterianas (Ward et al. 2011). Además a nivel transcripcional es regulado por NF- κ B (Wessling-Resnick 2010; Ward et al. 2011).

Los HIFs son los principales reguladores de numerosos genes involucrados en la inflamación y homeostasis del hierro, incluyendo TfR1, hemo oxigenasa-1, proteínas asociadas a macrófagos de resistencia natural 1 (Nramp1), DMT1, eritropoyetina, Dcytb Y FPN1 (Wessling-Resnick 2010; Ward et al. 2011).

El HIF2 α es un factor importante para la regulación de la absorción del hierro de la dieta a través del control transcripcional de la expresión de DMT1 en el intestino (Wessling-Resnick 2010).

Dado que los niveles de hepcidina son reducidos en presencia de hipoxia, HIF pudiera influir en su regulación en condiciones donde existan bajas concentraciones de oxígeno (Wessling-Resnick 2010).

Estrés del retículo endoplasmático

Las vías de señalización de estrés a través de la respuesta a proteínas desplegadas del retículo endoplasmático (UPR) también está implicada en la inducción de la expresión de la hp, aunque el mecanismo no está del todo claro (Wessling-Resnick 2010).

Consecuencias de la acción de la hepcidina en la inflamación

Cuando los niveles de Hp están incrementados se provoca un secuestro intracelular del hierro como resultado de una disminución de la expresión de FPN1 en macrófagos y enterocitos (Cherayil 2015).

Los macrófagos pueden producir cantidades pequeñas de Hp en respuesta a la inflamación bloqueando la salida del hierro, lo anterior como

mecanismo de defensa del organismo para disminuir la biodisponibilidad del hierro para los agentes patógenos extracelulares (Nairz et al. 2014).

Las concentraciones plasmáticas de hierro también se ven disminuidas, dando lugar a una hipoferremia (Cherayil 2015). La cual si persiste durante tiempos muy prolongados puede afectar la eritropoyesis y otros procesos dependientes de hierro (Cherayil 2015). Cuando la eritropoyesis se ve comprometida se puede desarrollar un padecimiento conocido como: “Anemia de inflamación o anemia de enfermedades crónicas” (Ganz & Nemeth 2012).

2.12.3 Anemia de la inflamación

La anemia de inflamación o también conocida como la anemia de enfermedades crónicas se caracteriza por ser de tipo normocítica normocrómica, es decir los eritrocitos tienen un tamaño y contenido normal de hemoglobina pero están reducidas en número; y la intensidad puede ser de media, moderada a severa (Ganz & Nemeth 2012; Wang & Babitt 2016; Nemeth & Ganz 2014; Nairz et al. 2014; Weiss 2005). Este tipo de anemia es una complicación frecuente en pacientes con infecciones, enfermedades autoinmunes, y otras enfermedades inflamatorias y constituye la segunda causa más frecuente de anemia en el mundo (Wang & Babitt 2016; Weiss 2005).

Se diagnostica por bajas concentraciones de hierro sérico, reservas de hierro adecuadas o incrementadas reflejadas en niveles normales o incrementados de ferritina y niveles de hemoglobina menores a los 8g/dL (Ganz & Nemeth 2012; Nemeth & Ganz 2014).

En la anemia de inflamación, la eritropoyesis está restringida por la hipoferremia producida por el incremento de Hp y la producción de eritrocitos es reducida por la acción de las citocinas en los precursores eritroides (Nemeth & Ganz 2014). La eritropoyesis resulta insuficiente por la disminución del ciclo de

vida de los eritrocitos provocada por un incremento de la eritrofagocitosis por acción de las citocinas activadoras de macrófagos (Nemeth & Ganz 2014).

2.12.4 Estudios realizados de hierro sérico y ferritina con inflamación

Dentro de los estudios transversales que se han llevado a cabo entre los niveles de hierro sérico, ferritina e inflamación, se ha encontrado asociación con ciertas citocinas y CRP, por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en mujeres japonesas de 60 a 65 años, se encontró asociación negativa entre los niveles de hierro sérico con TNF- α y CRP (Tsuboi et al. 2013). Por otro lado en la población infantil se cuentan con dos estudios. El primero se llevó a cabo en niños canadienses obesos y normopeso de 5 a 12 años donde se encontró una asociación negativa entre los niveles de hierro sérico y CRP de acuerdo al IMC (Sharma et al. 2009). Por otro lado, el segundo estudio se llevó a cabo en niños guatemaltecos de 6 a 11 años de zonas rurales, en dicho estudio se observó una asociación positiva entre ferritina y CRP (Bui et al. 2012). En relación a la asociación entre leptina y ferritina todavía existe cierta contrariedad, por ejemplo, en población infantil japonesa no se ha encontrado asociación (H. Lee et al. 2014).

2.13 Hierro, ferritina y Sistema Inmune

El Sistema Inmune actúa para proteger al huésped contra agentes infecciosos como bacterias, virus, hongos y parásitos (Calder 2006; Calder 2013). Se divide en innato y adaptativo, cada uno de estos involucra diferentes tipos de células inmunitarias (Wintergerst et al. 2007; Calder 2006; Ward et al. 2011). Todas ellas se originan en la médula ósea, y se pueden encontrar en la circulación, organizadas en órganos linfáticos como el timo, bazo y nódulos linfáticos o dispersas en otras partes del organismo (Calder 2006).

El control de la homeostasis del hierro es indispensable, no solo para el huésped sino también para los agentes patógenos (Nairz et al. 2014).

Los microorganismos requieren grandes cantidades de hierro para su proliferación (Nairz et al. 2014; Ward et al. 2011; Cassat & Skaar 2013; Bobby J Cherayil 2010). Es por ello, que las bacterias han desarrollado diferentes sistemas para la adquisición del hierro del huésped como por ejemplo: síntesis de sideróforos, los cuales capturan el hierro en la forma férrica; lisis de eritrocitos para la obtención de hemoglobina y posteriormente el hierro; receptores de transferrina o lactoferrina y transportadores de hierro férrico o ferroso (Nairz et al. 2014; Cassat & Skaar 2013). El mecanismo utilizado por los microorganismos depende del tipo de microorganismo (intracelular o extracelular) (Cassat & Skaar 2013).

Por otro lado, el huésped también requiere hierro para una adecuada respuesta inmune innata y la plasticidad de las células inmunitarias (Nairz et al. 2014).

A continuación se expondrán las funciones del hierro y ferritina en los diferentes tipos de sistema inmunitario.

Sistema Inmune Innato, hierro y ferritina

El Sistema Inmune innato es la primer línea de defensa contra infecciones, está formado por las barreras epiteliales y un conjunto de células inmunitarias como: macrófagos, monocitos, leucocitos polimorfonucleares, células NK y células dendríticas (Wintergerst et al. 2007; Calder 2006; Johnson & Wessling-Resnick 2012).

El hierro es necesario para la actividad de la mieloperoxidasa, la cual es una enzima que está involucrada en la eliminación de las bacterias por los neutrófilos a través de la formación de radicales hidroxilo (Wintergerst et al. 2007). Además es necesario para la proliferación y diferenciación de las células NK

(Wintergerst et al. 2007). Por su parte la ferritina está involucrada en la producción de granulocitos y macrófagos (Recalcati et al. 2008).

Existen algunos mecanismos de resistencia innata que ejercen propiedades antimicrobianas mediante la restricción del hierro a los microorganismos como por ejemplo, la lactoferrina, lipocalina-2, Nramp1 y Hp (Nairz et al. 2014; Ward et al. 2011).

La lipocalina-2 es una proteína de fase aguda también conocida como siderocalina que se produce por una gran variedad de células en el organismo incluyendo neutrófilos, macrófagos y células epiteliales en respuesta a la citocina IL-1 β y a la respuesta inflamatoria e infecciones (Nairz et al. 2014; Wessling-Resnick 2010; Johnson & Wessling-Resnick 2012; Bobby J Cherayil 2010b). Dentro de sus principales funciones se encuentran su unión con los sideróforos bacterianos para evitar la adquisición del hierro del huésped (Nairz et al. 2014; Wessling-Resnick 2010).

La lactoferrina es una glucoproteína con estructura muy similar a la Tf, es producida por los granulocitos de los neutrófilos durante la inflamación por acción de TNF- α (Johnson & Wessling-Resnick 2012; Cassat & Skaar 2013; Bobby J Cherayil 2010b). Además se encuentra en algunas secreciones como lágrimas, saliva, bilis y leche materna (Johnson & Wessling-Resnick 2012). Se caracteriza por su capacidad de unirse al hierro libre en sitios de infección y en las superficies mucosas (Cassat & Skaar 2013; Wessling-Resnick 2010).

El Nramp1 es un transportador fagosomal, cuya expresión se ve incrementada por la presencia de citocinas proinflamatorias (Wessling-Resnick 2010). Este transportador tiene como principal función la limitación de la biodisponibilidad del hierro en el fagosoma para el crecimiento de los microorganismos, además contribuye a la producción de óxido nítrico y otras respuestas proinflamatorias de los macrófagos (Wessling-Resnick 2010).

La Hp se considera un péptido antimicrobiano que durante las infecciones causadas por agentes patógenos extracelulares, tiene la capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de hierro y secuestrarlo en las células del huésped (Dao & Meydani 2013; Ward et al. 2011; Bobby J Cherayil 2010b). Esto debido a que durante las infecciones se incrementa la expresión de la Hp en macrófagos y neutrófilos por la presencia de citocinas proinflamatorias (Dao & Meydani 2013; Cassat & Skaar 2013).

Sistema Inmune Adaptativo, hierro y ferritina

El Sistema Inmune Adaptativo está formado por los linfocitos T y B (Ward et al. 2011). Se caracteriza porque es más específico debido a que los linfocitos presentan receptores específicos en su superficie (Calder 2006).

Las células T también son dependientes de hierro y de la expresión de receptores de Tf, ya que lo requieren para su adecuada diferenciación y proliferación (Wintergerst et al. 2007; Dao & Meydani 2013; Bobby J. Cherayil 2010a).

Los linfocitos B pueden adquirir hierro debido a que expresan bajas concentraciones de receptores de Tf en su superficie celular, por lo que son menos sensibles a los cambios en la homeostasis del hierro (Wintergerst et al. 2007).

En el caso de la ferritina, se ha observado que puede suprimir la producción de anticuerpos por los linfocitos B y la proliferación de las células T (Zandman-goddard & Shoenfeld 2007).

Deficiencia de hierro

Cuando existe deficiencia de hierro se produce una disminución de la respuesta inmunitaria, lo cual aumenta el riesgo de infecciones (Ward et al. 2011; Bobby J. Cherayil 2010a). Sin embargo, aún es controversial debido a que algunos han encontrado que la deficiencia de hierro disminuye la susceptibilidad a infecciones (Wintergerst et al. 2007; Bobby J. Cherayil 2010a). Entre los efectos que se producen están: reducción de la actividad de las mieloperoxidasas y los neutrófilos; disminución del conteo de linfocitos T; reducción de la actividad de las células NK; disminución de la producción de interleucina 2 (IL-2) por los linfocitos; reducción de la respuesta tipo Th1 (proinflamatoria) e incremento de la respuesta tipo Th2 (antiinflamatoria) (Wintergerst et al. 2007; Ward et al. 2011; Dao & Meydani 2013).

También hay una reducción en la estimulación de Interferón gama (IFN- γ) (Wintergerst et al. 2007). Lo cual se traduce en mayor susceptibilidad a presentar infecciones intracelulares (Wintergerst et al. 2007).

Sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro consiste en una acumulación de hierro en los tejidos que conlleva a un mayor riesgo de infecciones (Wintergerst et al. 2007; Porto & De Sousa 2007). Esta condición, en el sistema inmune innato puede generar una reducción de la actividad de los neutrófilos, macrófagos y células NK (Porto & De Sousa 2007). Mientras que en el sistema inmune adaptativo, disminuye la capacidad de proliferación de las células T cooperadoras (CD4+) con un incremento en el ratio de CD4/CD8, reducción de la generación de células T citotóxicas, alteración en la secreción de inmunoglobulinas, y aumentan de los niveles de citocinas como IL-4, IL-6 e IL-10 (Wintergerst et al. 2007; Porto & De Sousa 2007). El hierro interfiere con la actividad de las citocinas debido a que inhibe la actividad de IFN- γ , del mismo modo ocurre en los macrófagos (Wintergerst et al. 2007).

Se presenta una mayor susceptibilidad a infecciones debido a que la respuesta tipo Th1 se encuentra disminuida y la Th2 incrementada (Wintergerst et al. 2007).

2.14 Obesidad, hierro y ferritina

La obesidad es un estado inflamatorio de bajo grado que se caracteriza por la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo atrofiado y subsecuentemente la producción de citocinas proinflamatorias como: IL-1, IL-6 y TNF- α , y la disminución de las citocinas antiinflamatorias (Calder et al. 2011; Aigner et al. 2014; Codoñer-Franch et al. 2011).

Obesidad y hierro

La relación entre el IMC y las concentraciones de hierro sérico tanto en adolescentes como adultos ha sido documentada desde 1960 a través de varios estudios transversales, donde se ha encontrado que en la obesidad hay menores concentraciones de hierro a comparación de los individuos con peso adecuado (Tussing-Humphreys, Lisa; Pustacioglu, Cenk; Nemeth, Elizabeta; Braunschweig 2012; Aigner et al. 2014; Zafon et al. 2010). Sin embargo, existen algunos estudios que han encontrado resultados contradictorios (Suliburska et al. 2013; Tascilar et al. 2011).

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la hipoferrremia en la población con obesidad, sin embargo aún no está del todo claro (Nikonorov et al. 2015). Por el momento se proponen tres mecanismos: deficiencia nutricional de hierro probablemente por un consumo inadecuado, el aumento del volumen sanguíneo por un incremento de la masa corporal que conduce a mayores requerimientos de hierro y la inflamación sistémica de la obesidad (Yanoff, LB; Menzie, CM; Denkinger, B; Sebring, NG; McHugh, T; Remaley, AT; Yanovski 2007; McClung & Karl 2009). Hasta ahora la razón más probable de la

hipoferremia inducida por la obesidad es el incremento en la producción de Hp y lipocalina-2, las cuales son inducidas por la presencia de la inflamación (Nikonorov et al. 2015). En este sentido en estudios llevados a cabo en niños, se encontró que aquellos que tenían obesidad presentaban mayores concentraciones de Hp que los de peso adecuado (Aeberli et al. 2009; Del Giudice et al. 2009). Lo cual provocaría una disminución de la absorción del hierro (McClung & Karl 2009). En un estudio llevado a cabo en mujeres en países en vías de desarrollo, se observó que la presencia de obesidad disminuía la capacidad de absorción del hierro de la dieta, lo cual fue observado tras la utilización de isótopos (Zimmermann et al. 2008).

Y finalmente, en niños escolares japoneses con obesidad se observó que tras una intervención para la pérdida de peso hubo una mejora en el estado del hierro (Gong et al. 2014). Y en mujeres obesas, tras someterse a cirugía bariátrica igualmente se observó una mejora en el estado del hierro (Anty et al. 2008).

Con respecto al hecho de que los obesos tienen un consumo insuficiente de hierro, varios estudios han encontrado que el consumo de hierro en esta población es adecuado e inclusive similar al de aquellos que poseen peso adecuado (Cepeda-Lopez et al; 2011; Menzie et al; 2008).

Obesidad y ferritina

Algunos estudios han encontrado una relación positiva entre los niveles de ferritina y la presencia de obesidad (Iwasaki et al. 2005; Gillum 2001). Recientemente también se ha relacionado a la ferritina con la presencia de diabetes mellitus, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y síndrome metabólico (Datz et al. 2013).

Los niveles incrementados de ferritina que se observan en la obesidad podrían deberse a un incremento de las reservas de hierro en el organismo, lo cual puede generar sobrecarga de hierro (Zafon et al. 2010).

2.15 Tejido adiposo, hierro y ferritina

El tejido adiposo se divide en tejido adiposo pardo y blanco (Khodabandehloo et al. 2016). El primero se encarga principalmente de la regulación de la temperatura corporal y del gasto energético; mientras que el último tenía como principal función el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos y la protección de órganos y tejidos (Khodabandehloo et al. 2016; Landrier et al. 2012; Fasshauer & Bluher 2015). Sin embargo ha cobrado más importancia, ya que se ha observado que puede llevar a cabo funciones de tipo endócrinas (Khodabandehloo et al. 2016; Fasshauer & Bluher 2015; Blüher & Mantzoros 2015; Landrier et al. 2012).

El tejido adiposo está formado por diferentes tipos de células como: pericitos, preadipocitos, adipocitos blancos y pardos, fibroblastos, células endoteliales y células inmunitarias (Khodabandehloo et al. 2016; Fasshauer & Bluher 2015). Dentro de las células inmunitarias se encuentran: las células dendríticas, células madre, granulocitos, linfocitos y macrófagos tipo M1 (proinflamatorios), M2 (antiinflamatorios), MFe^{hi} (macrófagos ricos en hierro) los cuales están relacionados con la expresión de genes relacionados con el reciclaje del hierro y MFe^{low} (macrófagos bajos en hierro) (Haugen & Drevon 2007; Kalupahana et al. 2012; Orr et al. 2014). Algunas de estas células contribuyen a la elaboración de metabolitos, lípidos y péptidos bioactivos llamados adipocitocinas (Fasshauer & Bluher 2015; Kalupahana et al. 2012; Khodabandehloo et al. 2016). Estas adipocitocinas incluyen a la adiponectina, resistina, apelina y visfatina, las cuales están relacionadas con la homeostasis de la glucosa (Kalupahana et al. 2012; Khodabandehloo et al. 2016). También producen leptina (Kalupahana et al.

2012; Khodabandehloo et al. 2016), quimiocinas como IL-8, citocinas proinflamatorias como: IL-6, IL-1, angiotensina II y TNF- α ; y citocinas antiinflamatorias como IL-10 (Kalupahana et al. 2012; Khodabandehloo et al. 2016).

En presencia de obesidad, el tejido adiposo produce macrófagos de tipo M1, y los macrófagos MFe^{hi} pierden su habilidad para regular el hierro y fomentan su secuestro (Nikonorov et al. 2015; Orr et al. 2014). Por otro lado se produce una reducción en la producción de macrófagos de tipo M2 (Nikonorov et al. 2015; Orr et al. 2014; Hubler et al. 2015). Por lo tanto, en presencia de obesidad se presenta un incremento del contenido de hierro en el tejido adiposo y por ende una alteración en la expresión de las proteínas reguladoras del hierro que constituye la sobrecarga de hierro en el adipocito (Orr et al. 2014; Nikonorov et al. 2015).

La utilización de los lípidos en el adipocito se puede ver alterada por el hierro de diversas maneras, como por ejemplo, la acumulación de lípidos durante la adipogénesis, la liberación de lípidos durante la lipólisis y la peroxidación de lípidos (Hubler et al. 2015). Está última debido a que el exceso de hierro en el adipocito provoca la producción de ROS (Hubler et al. 2015).

El tejido adiposo también se ha relacionado con la eritropoyesis debido a que puede influir en el estado del hierro a través de la producción de adipocitocinas y citocinas proinflamatorias y a través de la producción de proteínas que tienen un efecto sobre el metabolismo del hierro, las cuales son la Hp y la hemojuvilina (Coimbra et al. 2013).

2.15.1 Hepcidina en el adipocito

Se ha observado que los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo y visceral de los individuos obesos expresan mayor cantidad de ARNm de Hp que los individuos con peso adecuado (Bekri et al. 2006). Además existe una correlación con los marcadores de inflamación de IL-6 y CRP, lo cual demuestra la posible influencia de estímulos inflamatorios (Coimbra et al. 2013; Bekri et al. 2006).

2.15.2 Hemojuvilina en el adipocito

La expresión del ARNm de hemojuvilina se ha observado que es mayor en el tejido adiposo de individuos obesos y esta se correlaciona de manera positiva con la expresión de Hp (Coimbra et al. 2013). La hemojuvilina que se produce en el tejido adiposo ha mostrado ser efectiva para la expresión de Hp por medio de la vía de las BMP (Coimbra et al. 2013; Luciani et al. 2011).

2.15.3 Estudios que relacionan la adiposidad con el hierro sérico y la ferritina

Dentro de los estudios transversales que se han llevado a cabo sobre la asociación entre los niveles de ferritina y el porcentaje de grasa corporal, en general se ha encontrado una asociación positiva. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en adultos México-americanos de 20 a 49 años, se encontró una asociación positiva entre la ferritina, la circunferencia de cintura y los pliegues subcutáneos (Gillum 2001). Por otro lado, en adolescentes europeos (Ferrari M et al. 2014) y en adolescentes coreanos (Jeon et al. 2013) se encontró dicha asociación con el porcentaje de grasa corporal.

Los estudios transversales que asocian el porcentaje de grasa con el hierro sérico son muy escasos. En general han encontrado una asociación negativa. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en adultos (Chambers et al. 2006) y en niños griegos escolares de 9 a 13 años (Moschonis et al. 2012).

2.13 Métodos de corrección de ferritina en condiciones de inflamación aguda

Actualmente se sabe que existen métodos para la corrección de los niveles de ferritina en niños con presencia de infecciones agudas para hacer un diagnóstico adecuado de la deficiencia de hierro (OMS 2011; World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention 2004; Suchdev et al. 2016; Thurnham et al. 2010).

Los métodos propuestos son los siguientes:

- La OMS sugiere que en presencia de infecciones agudas, el punto de corte de la ferritina sea de 30 ng/mL en lugar de 15 ng/mL (OMS 2011; World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention 2004).
- La utilización de un factor de corrección de ferritina determinado mediante un meta-análisis, el cual fue de 0.67 (Thurnham et al. 2010).
- El proyecto BRINDA propone la utilización de dos fórmulas de corrección (Suchdev et al. 2016). La primera involucra la determinación de un coeficiente de corrección de la ferritina (IFC)= Media geométrica de ferritina de individuos no inflamados (CRP<5 mg/dL)/ media geométrica de ferritina de individuos inflamados (CRP>5 mg/dL) (Suchdev et al. 2016). Y la segunda se determina mediante una regresión lineal, en donde la variable dependiente es ferritina y la independiente CRP (Suchdev et al. 2016). Obteniendo la siguiente ecuación: Ferritina ajustada= Ferritina no ajustada- β_1 (CRP observada- CRP referencia) (Suchdev et al. 2016). El CRP de referencia se determina mediante el máximo percentil dentro de los más bajos (Suchdev et al. 2016). Estos dos

métodos pueden involucrar el uso de CRP y AGP (glicoproteína ácido alfa-1) (Suchdev et al. 2016).

Sin embargo, en niños con presencia de inflamación crónica de bajo grado como es el caso de la obesidad, aún no existen métodos para corregir el efecto de la inflamación. Solo se cuenta con un estudio llevado a cabo en mujeres africanas de 20 a 49 años que incorpora fórmulas para la corrección de los niveles de ferritina para inflamación aguda en población con obesidad (Gartner et al. 2013). Los autores encontraron que tras la corrección de los niveles de ferritina hubo una subestimación de la deficiencia de hierro en un 8% (Gartner et al. 2013).

3. HIPÓTESIS

Las bajas concentraciones de hierro sérico y altas concentraciones de ferritina están asociadas a la inflamación en una población de niños escolares del Marqués, Querétaro.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Determinar la asociación entre los niveles de hierro sérico y ferritina con marcadores de inflamación en niños escolares del Marqués, Querétaro.

4.2 Específicos

1. Determinar la prevalencia de deficiencia de hierro mediante la utilización de factores de corrección en presencia de inflamación en niños escolares del Marqués, Querétaro

2. Describir la asociación de los niveles de hierro sérico y ferritina con marcadores de inflamación en una población de niños escolares del Marqués, Querétaro.

3. Definir la relación de los niveles de hierro sérico y ferritina con medidas de obesidad en niños escolares del Marqués, Querétaro

5. METODOLOGÍA

5.1 Sujetos y lugar de estudio

Participaron un total de 297 niños de ambos sexos, de 6 a 11 años de edad, los cuales fueron reclutados de las comunidades rurales de Santa Cruz y Santa María Begoña del municipio del Marqués, Querétaro. Todos los padres o tutores recibieron información tanto oral como escrita de los procedimientos del estudio y se les dio a firmar una carta de consentimiento informado.

Este estudio se realizó de acuerdo a los lineamientos de la Declaración de Heisinki de la Asociación Médica Mundial donde se señalan a detalle los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ).

5.1.1 Criterio de inclusión

- Niños de ambos sexos de 6 a 11 años de edad.
- Niños de padres que hayan aceptado participar en el estudio y hayan firmado la carta de consentimiento informado.
- Aquellos niños que hayan permanecido en su residencia durante el periodo del estudio.

5.1.2 Criterios de exclusión

- Haber tomado suplementos de vitaminas y/o minerales por lo menos tres meses previos al estudio.
- Presencia de alguna enfermedad de tipo crónica diagnosticada como: diabetes mellitus e hipertensión arterial
- Niños con alguna discapacidad física o mental

5.1.3 Criterios de eliminación

- No haber finalizado todas las evaluaciones
- Presentar algún criterio de exclusión durante el periodo del estudio
- Padres que decidieran que sus hijos no siguieran participando en el estudio

5.2 Diseño Experimental

El presente es un estudio observacional de tipo transversal. Una vez que los padres aceptaron que sus hijos participaran en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado, se les realizó una evaluación antropométrica donde se tomó el peso, talla y circunferencia de cintura. Se determinó la composición corporal por medio de Absorciometría Dual de Rayos X (DXA). Además, se les realizó una toma de muestra sanguínea en ayunas para los análisis bioquímicos y de marcadores de inflamación que incluyeron la determinación de hierro sérico, ferritina, biometría hemática, glucosa, perfil lipídico completo, CRP, leptina y las citocinas: TNF- α , IL-10 e IL-6.

5.3 Materiales y métodos

5.3.1 Evaluación antropométrica

La toma de peso, talla y circunferencia de cintura se realizó de acuerdo con los lineamientos de estandarización sugeridos por la OMS, 2006 por personal capacitado y estandarizado. Los niños se pesaron en ayunas con la menor cantidad de ropa posible y sin zapatos utilizando una báscula digital (SECA, Mod 813, Bradford, MA, EUA con una precisión de 0.1g). Para la talla se utilizó un estadímetro portátil de pared (SECA, mod 206, Bradford, MA, EUA con una precisión de 0.1cm). Se colocó a los escolares en posición erecta y pegados la pared, sin que tuvieran algún objeto o peinado alto sobre la cabeza.

Para la medición de la circunferencia de cintura se utilizó una cinta métrica de fibra de vidrio flexible marca SECA (Mod 200, Hamburg, Alemania) con una precisión de 0.1 cm. Esta medida se realizó tomando en cuenta el punto medio

entre el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ílica. Los valores de referencia utilizados fueron en base a las gráficas percentiladas para niños México-Americanos de Fernández. Se consideró un valor de circunferencia de cintura elevado a partir del percentil 75 de acuerdo a edad y sexo (Fernandez, J.R., Redden, D.T., Pietrobelli, A., Allison 2004).

Para estimar el diagnóstico nutricional de los niños se utilizó el Índice de Masa Corporal (IMC), con el que fue calculado el puntaje Z del IMC para la edad con las tablas de WHO del 2007 para IMC. Con el score Z se hicieron los siguientes diagnósticos: $Z \geq 3$ se consideró obesidad severa, $Z \geq 2$ se consideró obesidad, >1 sobrepeso, entre $Z = 1$ y -1 peso adecuado, $Z < -2$ desnutrición y $Z = -3$ se tomó como desnutrición severa (De Onis et al. 2007).

5.3.2 Evaluación de la composición corporal

El análisis de la composición corporal se realizó mediante Absorciometría Dual de Rayos X (DXA) (Hologic Explorer Mod, Bedford, MA, USA), por un técnico certificado. El porcentaje de grasa abdominal y masa grasa abdominal se estimó, siguiendo el procedimiento descrito por (Hill et al. 2007). El exceso de grasa corporal para niños se consideró arriba de 25% y para niñas 30% (Ellis 1997; Ellis, KJ; Abrams 1997).

5.3.3 Fórmulas utilizadas para la corrección de la ferritina

Se utilizó el factor de corrección de 0.67 para corregir los niveles de ferritina, el cual fue propuesto por (Thurnham et al. 2010).

Y finalmente, se utilizaron las dos fórmulas propuestas por el proyecto BRINDA (Suchdev et al. 2016). Con la primera se obtuvo un coeficiente de corrección de ferritina (IFC), para esto se determinó la media geométrica de ferritina de individuos no inflamados ($CRP < 1$ mg/dL) / media geométrica de ferritina

de individuos inflamados (CRP>1 mg/dL) (Suchdev et al. 2016), obteniendo un factor de corrección de 0.30. Y en la segunda fórmula se realizó una regresión lineal, en donde la variable dependiente fue ferritina y la independiente CRP. Obteniendo la siguiente ecuación: Ferritina ajustada= Ferritina no ajustada- β_1 (CRP observada- CRP referencia) (Suchdev et al. 2016). Se obtuvo un coeficiente beta de 9.96. El CRP de referencia se determina mediante el máximo percentil dentro de los más bajos (Suchdev et al. 2016).

5.3.4 Análisis bioquímico

Se recolectó una muestra de sangre de 10 ml mediante venopunción de la vena dorsal de escolares que tuviera un ayuno de más de 8 horas. El plasma y suero fueron separados de las muestras de sangre por centrifugación a 1800-2000 rpm durante 15 minutos y las alícuotas fueron almacenadas a -70 °C para su posterior análisis. Los análisis sanguíneos incluyeron la determinación de hierro sérico, ferritina, biometría hemática, glucosa, insulina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, proteína C-reactiva (CRP), TNF- α , leptina y las citocinas IL-6 e IL-10. Todos los análisis se realizaron por duplicado en el Laboratorio de Nutrición Humana en la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ).

5.3.4.1 Análisis de glucosa e insulina

La concentración de glucosa en ayunas se determinó por un método un enzimático colorimétrico usando un kit comercial (Glucose-PAP, Spinreact) con un analizador clínico (Bayer RA-50, Bayer Diagnostics, Leverkusen, Alemania). Se consideraron altos niveles de glucosa a partir de 100 mg/dL (Zimmet et al. 2007).

Las concentraciones de insulina en suero se evaluaron mediante ELISA con un kit comercial de alta sensibilidad (EDM Millipore Corporation, USA) utilizando un fotómetro de microplacas (Multiskan Ascent, Thermo Electron Corporation, Massachusetts, EUA) y leyendo a una absorbancia de 450 nm.

La resistencia a la insulina se determinó mediante el cálculo del Índice Homeostático (HOMA) utilizando la fórmula de Matthews: $HOMA-IR = \frac{[insulina\ plasmática\ en\ ayuno\ (\mu U/ ml) * glucosa\ plasmática\ en\ ayuno\ (mmol/L)]}{22.5}$. Se utilizaron como valores de referencia >3.16 para el diagnóstico de resistencia a la insulina (Keskin et al. 2005).

5.3.4.2 Análisis de marcadores de inflamación

Las concentraciones de leptina, TNF- α , CRP y las citocinas IL-6 e IL-10 en suero se determinaron mediante ELISA mediante kits comerciales de alta sensibilidad (EMD Millipore Corporation, USA). Se utilizó un fotómetro de microplacas (Multiskan Ascent, Thermo Electron Corporation, Massachusetts, USA), leyendo a una absorbancia de 450 nm.

Para determinar la presencia o ausencia de inflamación, se consideraron los valores de CRP. Los valores de 0-1 mg/dL se consideraron como ausencia de inflamación, de 1-5 mg/dL inflamación crónica de bajo grado y >5 mg/dL inflamación aguda de acuerdo a la Asociación Americana del corazón (Pearson et al. 2003)

5.3.4.3 Análisis del perfil lipídico

La determinación de colesterol-HDL y colesterol-LDL en plasma se hizo mediante espectrofotometría (Genesis 20 ThermoSpectronic, Thermo Electron Corp, Madison, WI, USA) utilizando kits comerciales (Cholesterol HDL, Elitech, Sées, France; Cholesterol LDL, Spinreact, Sant Esteve de Bas, Spain). Los triglicéridos y colesterol total se determinaron en plasma usando kits comerciales (Cholesterol, Elitech, Sées, France; Triglycerides, Elitech, Sées, France) y utilizando un analizador clínico (Bayer RA-50, Bayer Diagnostics, Dublin, Ireland). Se consideraron valores normales para colesterol <200 mg/dL, triglicéridos <100 mg/dL en niños <9 años y <130 mg/dL en niños >10 años, colesterol HDL >40

mg/dL en ambos sexos y colesterol LDL \leq 130 mg/dL (Zimmet et al. 2007; National Heart, Lung & Adolescents 2011).

5.3.4.4 Análisis de biometría hemática

La biometría hemática se llevó a cabo utilizando un analizador hematológico multiparamétrico marca Cell-Dyn 1400 (Abbott, EUA), mediante métodos convencionales en sangre. Se consideraron valores adecuados de hemoglobina de >10.7 g/dl dL considerando la altitud sobre el nivel del mar de la ciudad de Querétaro (World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention 2004; Organización Mundial de la Salud 2011).

5.3.4.5 Análisis de hierro y ferritina

Las concentraciones de hierro sérico se midieron utilizando el kit comercial (Iron Ferrozine, Elitech, Sées, France) y un espectrofotómetro (Perkin Elmer, Mod Zeeman 5100), utilizando los estándares correspondientes.

Se consideraron bajas concentraciones de hierro <60 μ g/dL y deficiencia con valores de <45 μ g/dL (World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention 2004).

Las concentraciones de ferritina se determinaron mediante ELISA utilizando el kit comercial ABCAM (United Kingdom) y un fotómetro de microplacas (Multiskan Ascent, Thermo Electron Corporation, Massachusetts, USA), leyendo a una absorbancia de 450 nm.

Se consideraron valores de <15 ng/mL como deficiencia, niveles adecuados de 15-150 ng/mL en niñas y de 15-200 ng/mL en niños. Los valores >150 o >200 ng/mL se consideraron elevados (World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention 2004; OMS 2011).

5.4 Análisis estadísticos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables que incluye medias y desviación estándar.

Se llevó a cabo una ANCOVA para comparar las medias entre las concentraciones de ferritina y hierro sérico con los marcadores de inflamación (CRP, TNF- α , IL-6 e IL-10) divididos en dos categorías: aquellos que están por encima y por debajo de la media. En el caso de los valores de CRP se emplearon 3 categorías: sin inflamación, inflamación crónica de bajo grado e inflamación aguda. Se ajustaron los parámetros utilizando las variables de sexo, edad, Índice HOMA y porcentaje de grasa corporal.

Se utilizó un análisis de la varianza de Kruskal-Wallis para comparar las medias de hierro sérico, ferritina y marcadores de inflamación de acuerdo al IMC (normal, sobrepeso y obesidad). Para evaluar si existió una diferencia estadísticamente significativa se empleó una prueba post-Hoc de Tukey. Se llevó a cabo una prueba de U de Mann-Whitney para comparar las medias de las citocinas, hierro sérico y ferritina de acuerdo al porcentaje de grasa corporal, y de acuerdo a la presencia de inflamación. Las pruebas estadísticas no paramétricas se utilizaron debido a que las variables no siguieron una distribución normal.

Se realizó una regresión logística para determinar los riesgos de presentar deficiencia o insuficiencia de hierro y niveles elevados de ferritina en relación a los marcadores de inflamación, IMC y porcentaje de grasa corporal. El modelo fue ajustado por las variables de sexo, edad, índice HOMA y porcentaje de grasa corporal.

Se utilizó un nivel de significancia de 5% ($p \leq 0.05$) y todos los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS v21.

6. RESULTADOS

6.1 Características generales

La población total se integró por 297 niños, de los cuales el 45.8% (n=136) fueron niños y el 54.2% (n=161) fueron niñas. En general los parámetros bioquímicos se encuentran dentro de los rangos normales, incluyendo la hemoglobina, hierro sérico y ferritina (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características antropométricas y bioquímicas de la población de estudio (n=297)

Características generales	Media± DE	IC 95%
Edad (meses)	101.24± 18.45	(99.39, 103.69)
Peso (Kg)	27.71± 8.29	(26.87, 28.82)
Talla (m)	126.14± 10.28	(125.19, 127.58)
Circunferencia de cintura (cm)	59.97± 9.21	(58.91, 61.02)
Índice cintura/talla	0.47± 0.05	(0.46, .48)
IMC p/edad (score Z)	0.36± 1.24	(0.21, .51)
Grasa total (%)	29.06± 6.77	(28.24, 29.85)
Glucosa (mg/dL)	82.33± 7.09	(81.47, 83.10)
Insulina (µIU/mL)	12.41± 7.20	(11.51, 13.18)
Índice HOMA	2.43± 1.50	(2.31, 2.65)
Triglicéridos (mg/dL)	89.81± 41.22	(84.82, 94.77)
Colesterol total (mg/dL)	148.72± 23.42	(146.31, 151.87)
HDL (mg/dL)	48.20± 8.37	(47.38, 49.38)
LDL (mg/dL)	82.99± 18.13	(81.01, 85.32)
Hemoglobina (g/dL)	14.31± 0.76	(14.23, 14.41)
Hierro (µg/mL)	92.14± 30.72	(88.53, 95.84)
Ferritina (ng/mL)	99.84± 52.72	(93.78, 106.36)
Leptina (ng/mL)	3.85± 4.92	(3.24, 4.38)
CRP (mg/mL)	1.50± 1.94	(1.26, 1.72)
TNF-α (pg/mL)	4.25± 2.88	(3.92, 4.61)
IL-6 (pg/mL)	3.18± 3.97	(2.75, 3.71)
IL-10 (pg/mL)	4.31± 6.44	(3.62, 5.18)

6.2 Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población

La prevalencia de sobrepeso y obesidad combinada de acuerdo al IMC en esta población de niños escolares fue de 28.9% (**Figura 2**).

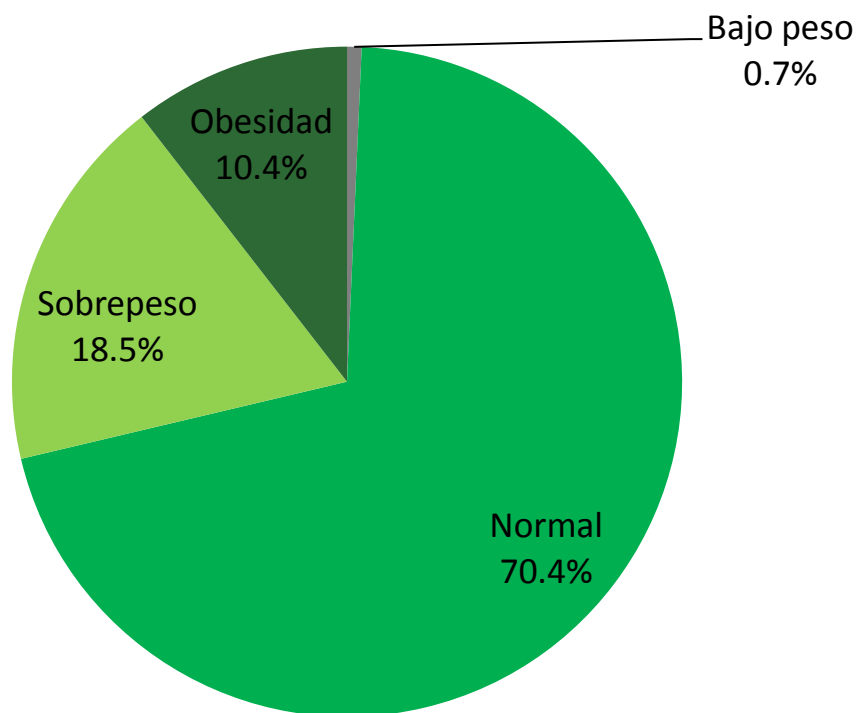


Figura 2. Diagnóstico nutricional de niños escolares del Marqués, Querétaro de acuerdo al IMC por Z-Score (n=297)

En esta población de niños escolares se observó que más de la mitad presentó un porcentaje de grasa corporal elevado (**Figura 3**). Por lo cual, al existir mayor alteración en el porcentaje de grasa corporal que en el IMC, la primera nos indica la presencia de más obesidad.

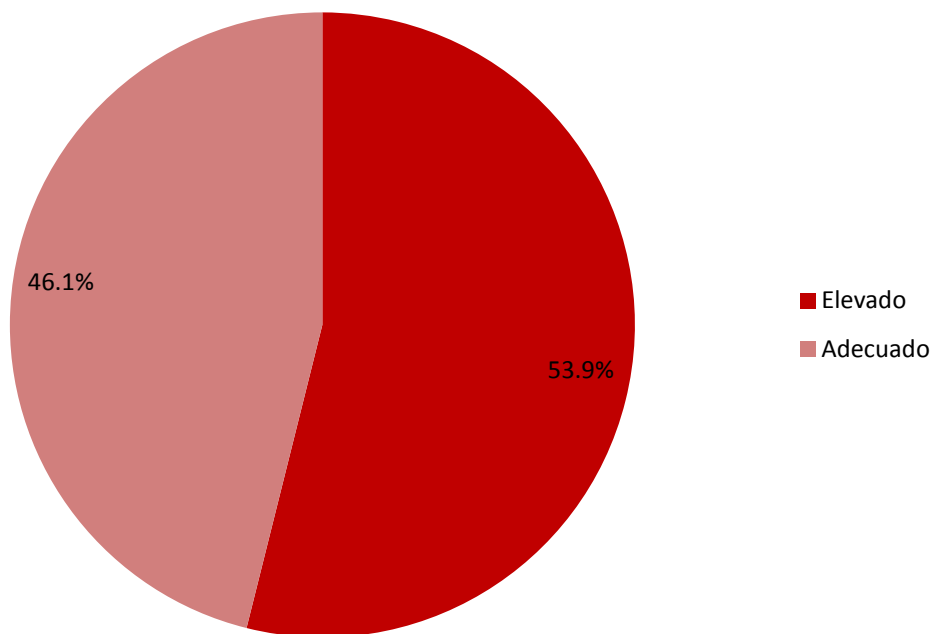


Figura 3. Diagnóstico nutricional de niños escolares del Marqués, Querétaro de acuerdo al porcentaje de grasa corporal (n=297)

6.3 Prevalencia de resistencia a la insulina, dislipidemias e hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia fue la principal alteración que se presentó en esta población, seguida de la resistencia a la insulina y las bajas concentraciones de colesterol HDL (**Figura 4**). No hubo alteraciones en la concentración de colesterol total, ni colesterol LDL.

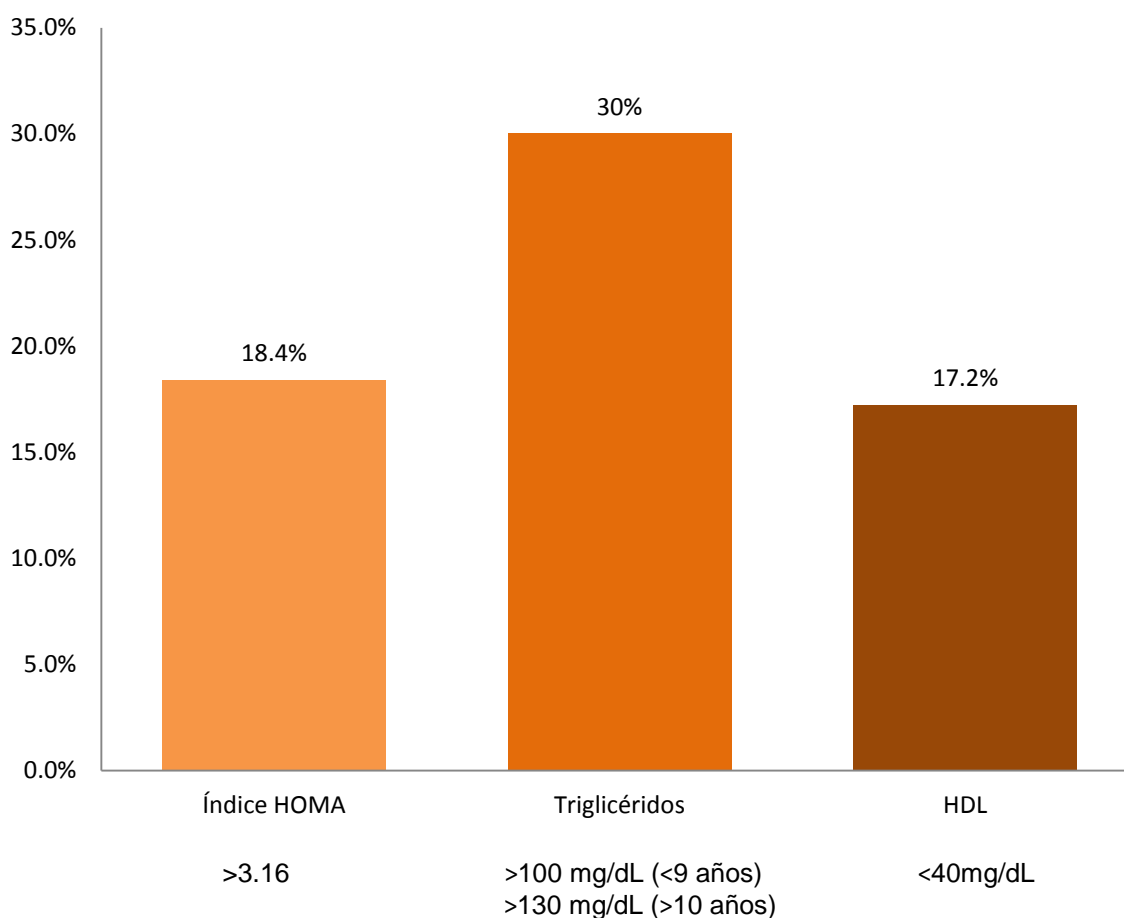


Figura 4. Prevalencia de resistencia a la insulina, dislipidemias e hipertrigliceridemia en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=294)

6.4 Estado nutricio del hierro sérico y ferritina en la población

La prevalencia tanto de deficiencia como de insuficiencia de hierro fue de 13.8% (n=40) de acuerdo con la concentración de hierro sérico. En el caso de la ferritina no se presentaron niveles bajos, sin embargo el 11.1% (n=32) tuvo niveles por arriba de lo normal. En base a lo anterior y con los valores de hemoglobina se puede concluir que en esta población de niños escolares no hubo anemia ferropénica (**Figura 5**).

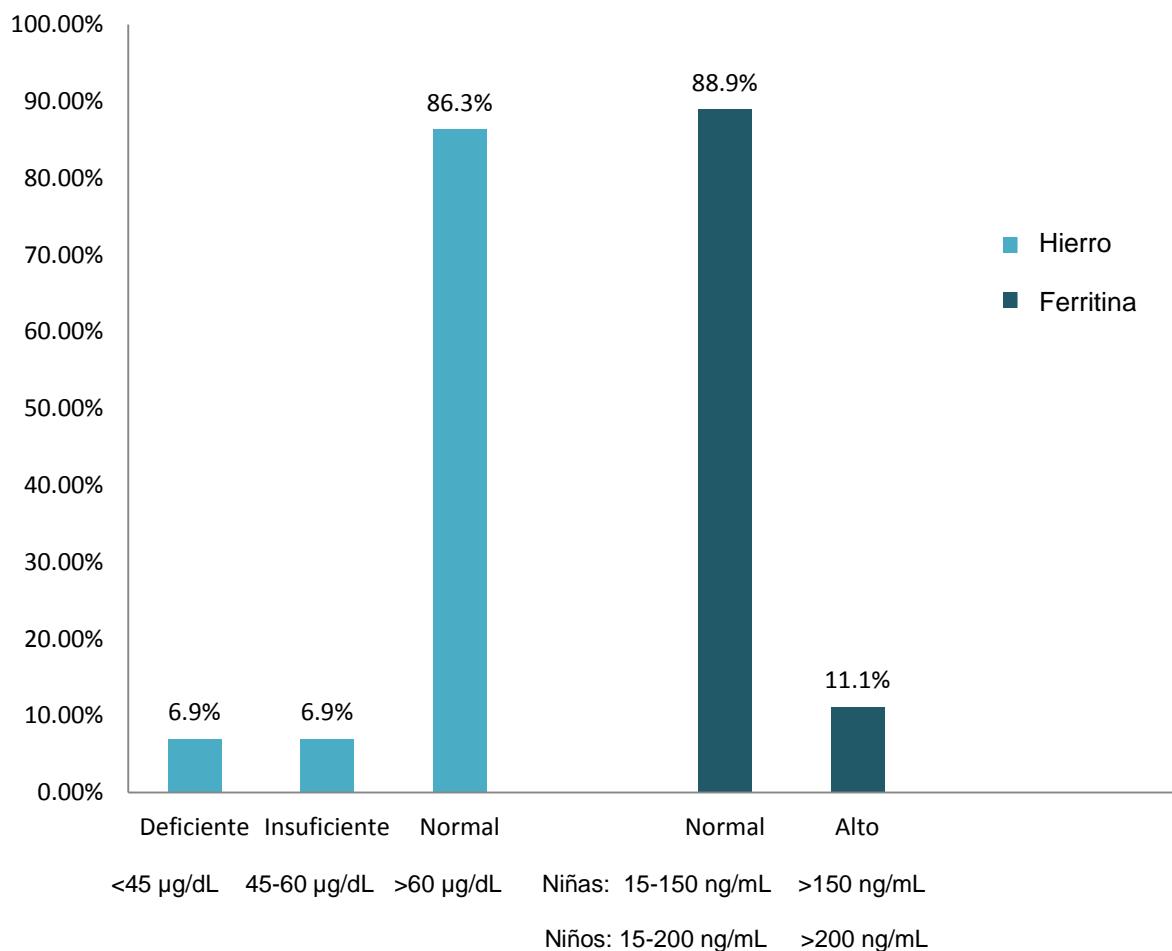


Figura 5. Distribución porcentual del estado nutricio del hierro sérico (n=292) y ferritina (n=287) en niños escolares del Marqués, Querétaro.

6.5 Prevalencia de deficiencia de hierro de acuerdo a los factores de corrección de ferritina por inflamación

En general esta población de niños escolares no presentó deficiencia de hierro luego de aplicar las diferentes fórmulas para corregir las concentraciones de ferritina en presencia de inflamación, tanto en niños con inflamación crónica de bajo grado como aguda. Solo se encontró deficiencia con el método que utiliza la determinación del coeficiente de corrección de la ferritina (**Tabla 3**).

Tabla 3. Prevalencia de deficiencia de hierro de acuerdo a los factores de corrección de ferritina por inflamación en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=287)

Método de corrección utilizado	Prevalencia de deficiencia de hierro
Determinación de IFCs (Coeficiente de corrección de ferritina)	1.04%
Coeficiente de corrección propuesto por Thurnham	No se encontró deficiencia de hierro
Regresión lineal	No se encontró deficiencia de hierro

6.6 Estado nutricional del hierro sérico y ferritina de acuerdo al IMC

La mayoría de la población estudiada presentó niveles adecuados de hierro sérico independientemente del IMC. Sin embargo, en los niños que presentaron obesidad se observa una mayor presencia de niveles bajos de hierro sérico (**Figura 6**).

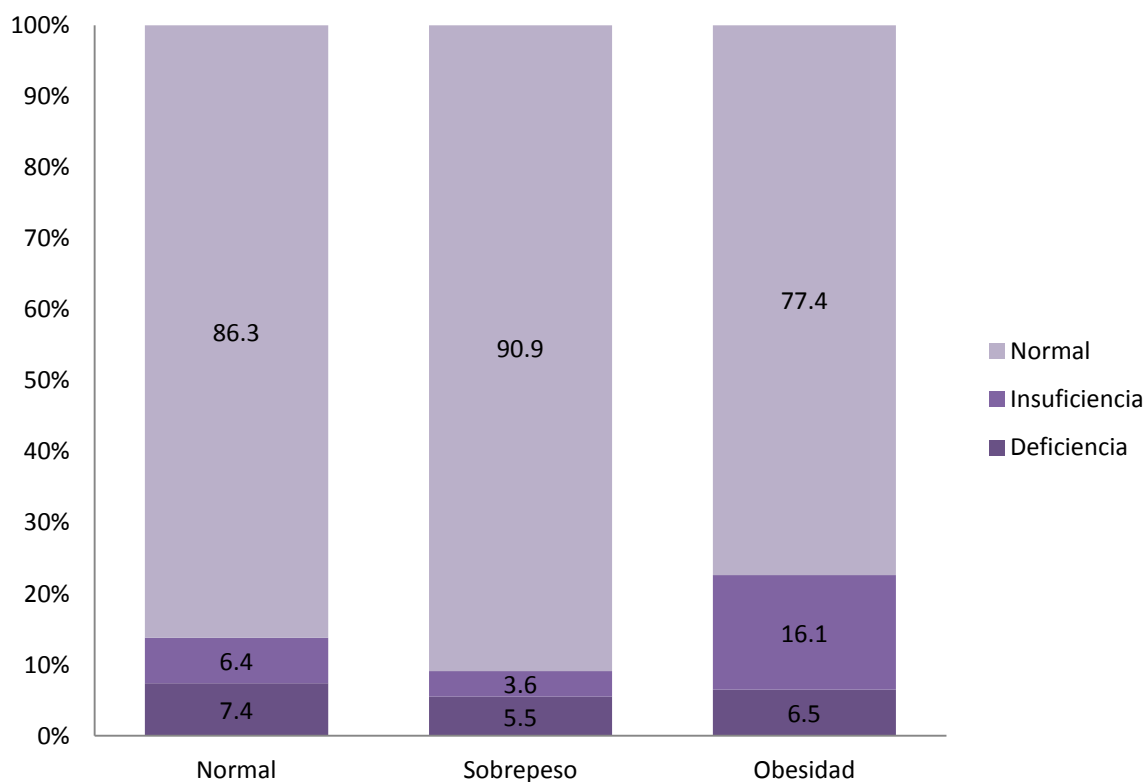


Figura 6. Distribución porcentual del hierro sérico de acuerdo al IMC en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=291)

Los niños que presentaron niveles elevados de ferritina (n=32), en su mayoría tuvieron sobrepeso y obesidad (**Figura 7**).

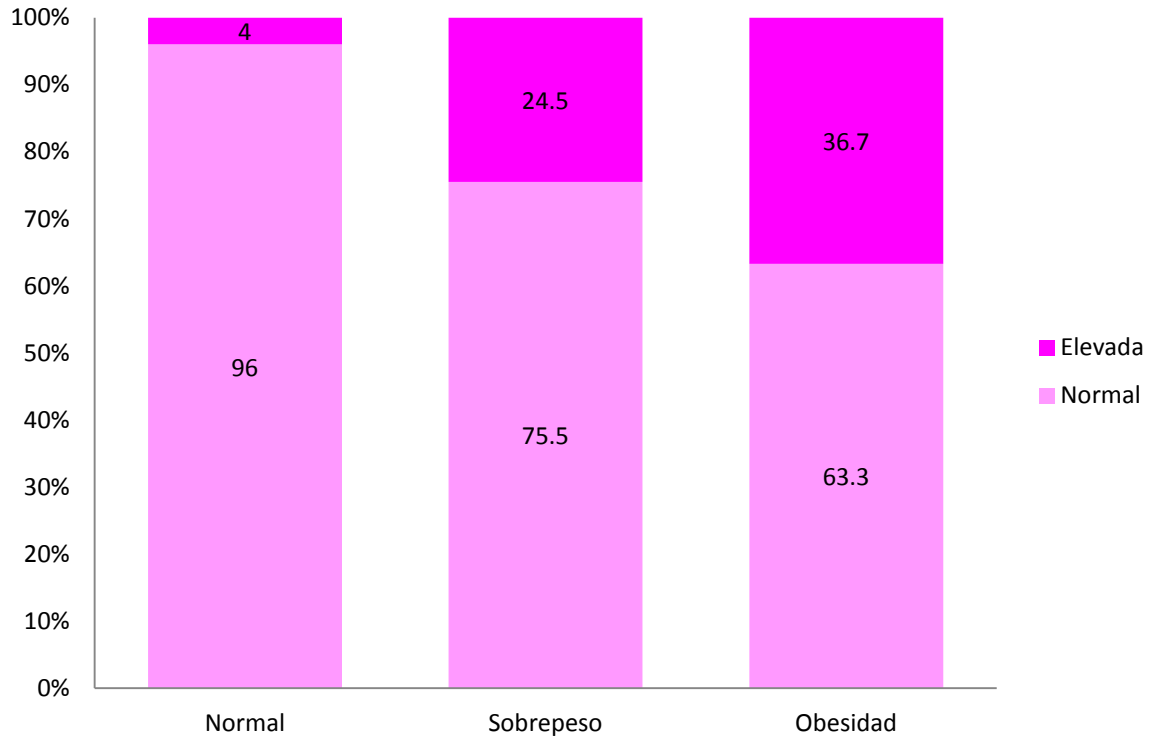


Figura 7. Distribución porcentual de la ferritina de acuerdo al IMC en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=291)

6.7 Estado del hierro sérico y ferritina de acuerdo al porcentaje de grasa corporal

La gran mayoría de los niños presentaron niveles adecuados de hierro sérico independientemente del porcentaje de grasa corporal. Sin embargo, los niños que tuvieron grasa adecuada presentaron menores niveles de hierro sérico (Figura 8).

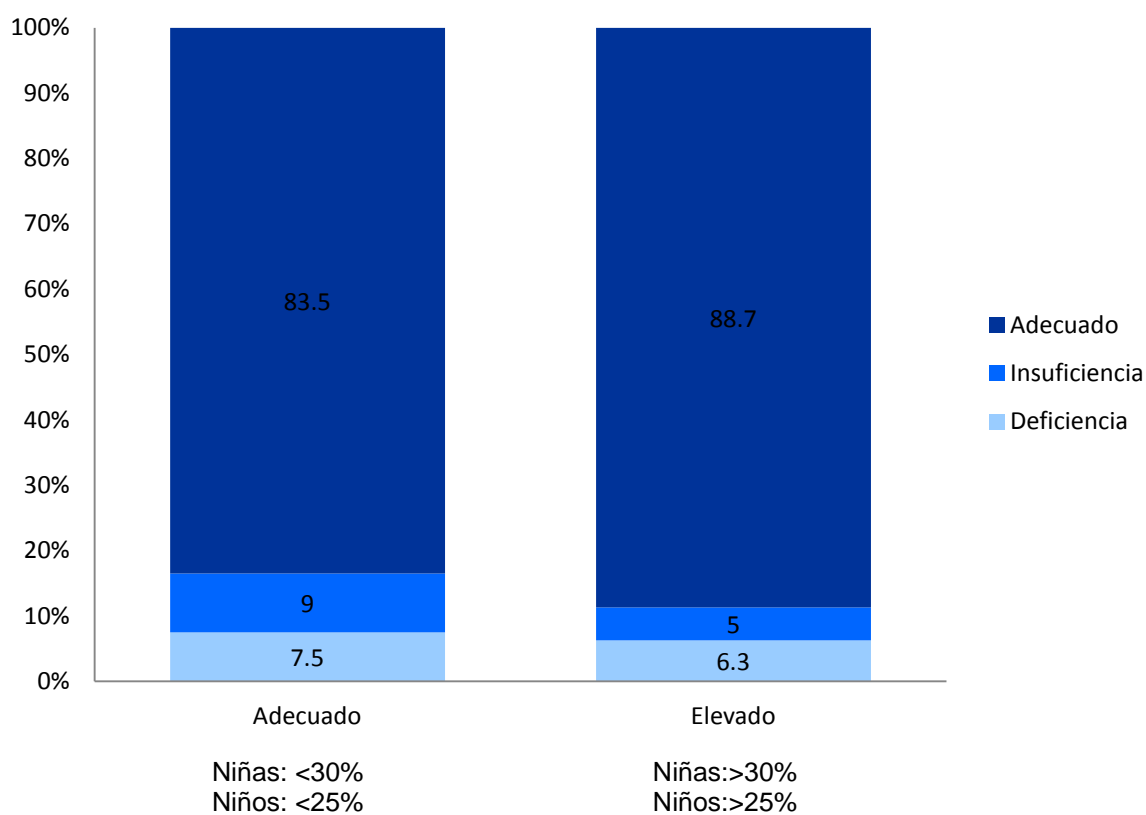


Figura 8. Distribución porcentual del hierro sérico de acuerdo al porcentaje de grasa corporal en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=292)

De los niños que tuvieron niveles de ferritina elevados, la gran mayoría presentó porcentaje de grasa corporal elevado (**Figura 9**).

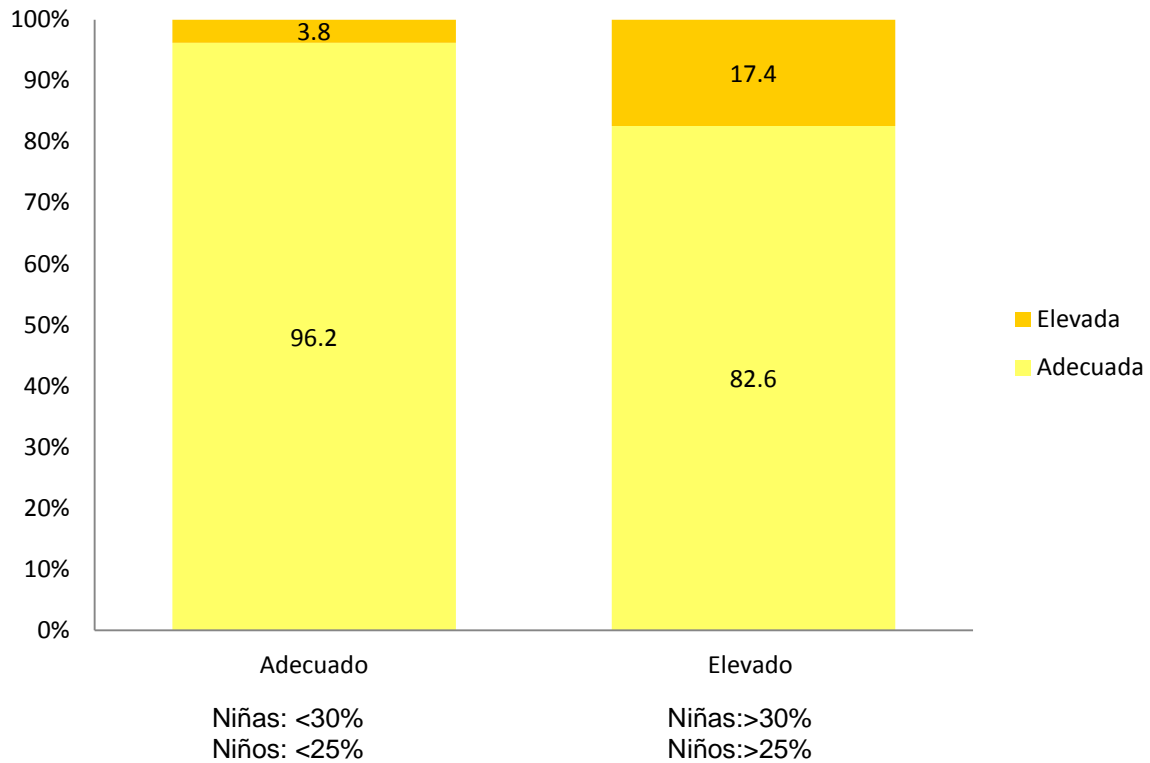


Figura 9. Distribución porcentual de la ferritina de acuerdo al porcentaje de grasa corporal en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=287)

6.8 Concentración de hierro y ferritina en relación a los marcadores de inflamación

En general los niños que presentaron los marcadores de inflamación de IL-6, IL-10 y CRP elevados con respecto a la media de la población tuvieron mayores concentraciones de ferritina ($p < 0.05$) y menores de hierro ($p < 0.05$). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de hierro y ferritina entre los niños con baja o alta concentración de leptina o TNF- α (Tabla 4).

Tabla 4. Concentraciones de hierro sérico y ferritina de acuerdo a los marcadores de inflamación en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=291)

	Leptina ¹ ng/mL			CRP ² mg/dL				TNF- α ¹ pg/mL			IL-6 ¹ pg/mL			IL-10 ¹ pg/mL		
	<3.85	>3.85	p	0-1	1-5	>5	p	<4.25	>4.25	p	<3.18	>3.18	p	<4.31	>4.31	p
Hierro μg/mL	94.22 (89.71, 98.72)	86.67 (78.69, 94.64)	.134	100.37a (95.95, 104.79)	79.58b (73.56, 85.60)	76.24b (61.70, 90.78)	.000	91.48 (87.02, 95.94)	93.72 (87.35, 100.10)	.579	95.60 (91.71, 99.49)	76.15 (67.35, 84.96)	.000	94.86 (90.53, 99.19)	86.70 (80.39, 93.02)	.038
Ferritina ng/mL	98.04 (90.74, 105.34)	104.57 (91.58, 117.58)	.424	88.29a (81.23,9 5.35)	110.80b (101.19, 120.41)	165.15c (141.22, 189.08)	.000	97.72 (90.46, 104.98)	104.56 (94.04, 115.07)	.303	93.92 (87.62,1 00.21)	129.89 (115.61, 144.18)	.000	95.24 (88.16, 102.32)	109.91 (99.62, 120.21)	.022

* ANCOVA. Corregida por edad, sexo, índice HOMA y grasa corporal total. Se utilizó una significancia de $p \leq 0.05$

¹ Los valores de las citocinas fueron categorizados en dos: Los niveles por abajo y encima de la media.

² Los valores de CRP fueron categorizados en tres: 0-1 se consideró como ausencia de inflamación, 1-5 como inflamación crónica de bajo grado y >5 inflamación aguda.

Tabla 5. Asociación entre los niveles elevados de marcadores de inflamación con el riesgo de presentar niveles alterados de ferritina y hierro sérico en niños escolares del Marqués, Querétaro ¹

En esta población de niños escolares, se encontró un mayor riesgo de presentar ferritina elevada cuando se tuvieron niveles incrementados de IL-6 y CRP; un mayor riesgo de presentar deficiencia de hierro con niveles elevados de IL-6, CRP e IL-10 y un mayor riesgo de insuficiencia de hierro cuando se tuvieron niveles elevados de IL-6 y CRP (Tabla 5).

Variables independientes	Ferritina ng/mL Elevada		Hierro µg/mL Deficiente		Hierro µg/mL Insuficiente	
	RM 95% IC	p	RM 95% IC	p	RM 95% IC	p
Leptina elevada	2.01 (0.71, 5.69)	0.187	0.52 (.132, 2.12)	0.369	2.03 (.523, 7.93)	0.305
CRP (Inflamación crónica)	2.74 (1.07, 7.05)	0.036	10.58 (1.63, 68.59)	0.013	10.37 (3.14, 34.26)	<0.001
CRP (Infección aguda)	7.64 (1.81, 32.26)	0.006	10.37 (3.14, 34.26)	<0.001	12.18 (2.44, 60.72)	0.002
TNF-α elevada	.589 (.238, 1.45)	0.252	0.561 (.171, 1.83)	0.339	1.64 (.60, 4.45)	0.329
IL-6 elevada	4.70 (1.90, 11.57)	0.001	6.23 (2.01, 19.29)	0.001	2.86 (.849, 9.65)	0.001
IL-10 elevada	2.04 (0.86, 4.85)	0.106	3.43 (1.30, 9.06)	0.013	1.40 (.530, 3.72)	0.495

¹ Se presentan valores de la Razón de momios (RM), para determinar el riesgo de presentar niveles alterados de hierro y ferritina de acuerdo a los marcadores de inflamación. Se consideraron niveles elevados de marcadores de inflamación, los que estaban por arriba de la media. Los modelos de regresión logística se ajustaron por sexo, edad, porcentaje de grasa corporal total e Índice HOMA. Nivel de significancia (p≤0.05).

6.9 Concentraciones de las citocinas, hierro sérico y ferritina de acuerdo al IMC y porcentaje de grasa corporal

Los niños con sobrepeso y obesidad presentaron niveles elevados de ferritina ($p < 0.05$) a comparación de los niños con peso normal. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de hierro entre los niños con peso adecuado, sobrepeso u obesidad. Con respecto al porcentaje de grasa corporal, se encontró que los niños que presentaron un porcentaje de grasa corporal elevado tuvieron mayores concentraciones de ferritina ($p < 0.05$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de hierro y el porcentaje de grasa corporal (**Tabla 6**).

En el caso de las citocinas proinflamatorias, se encontró que los niños con sobrepeso y obesidad y porcentaje de grasa corporal elevado tuvieron mayores concentraciones de leptina, TNF- α e IL-6 a comparación de los niños con peso adecuado y porcentaje de grasa corporal adecuado ($p < 0.05$), pero no con la IL-10 (**Tabla 6**).

Tabla 6. Concentraciones de hierro sérico, ferritina y marcadores de inflamación de acuerdo al IMC y porcentaje de grasa corporal para la edad en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=291)

Variables	IMC			p	Porcentaje de grasa		p
	Normal n= 205	Sobrepeso n= 55	Obesidad n= 31		Adecuado n=135	Elevado n=158	
Leptina (ng/mL)	Media ±DE 1.91±1.53 ^a	Media ±DE 6.78±5.83 ^b	Media ±DE 11.72±7.27 ^c	<0.001	Media ±DE 1.41±0.83	Media ±DE 5.95±5.91	<0.001
CRP (mg/dL)	1.15±1.65 ^a	1.80±2.47 ^a	3.31±1.67 ^b	<0.001	0.97±1.35	1.95±2.24	<0.001
TNF-α (pg/mL)	3.33±1.78 ^a	5.90±4.13 ^b	7.51±2.52 ^c	<0.001	3.25±1.80	5.10±3.33	<0.001
IL-6 (pg/mL)	2.05±1.50 ^a	3.19±5.45 ^b	10.70±4.12 ^c	<0.001	1.95±1.11	4.22±5.08	0.008
IL-10 (pg/mL)	4.33±7.45	4.35±3.26	4.15±2.83	0.326	3.84±3.41	4.71±8.17	0.066
Hierro (µg/mL)	91.92±30.45	97.58±32.33	82.70±28.29	0.097	91.86±31.25	92.37±30.36	0.888
Ferritina (ng/mL)	88.15±42.48 ^a	121.05±66.05 ^b	143.35±57.18 ^b	<0.001	86.28±44.28	111.39±56.60	<0.001

*Análisis de varianza de Kruskal-Wallis, ^{a b c} letras diferentes indican que existe una diferencia estadísticamente significativa en análisis Post-Hoc de Tukey. Prueba de U de Mann-Whitney. Se utilizó una significancia de $p \leq 0.05$

6.10 Concentraciones de hierro sérico y ferritina de acuerdo al IMC y porcentaje de grasa corporal con o sin presencia de inflamación

Los niños con presencia de inflamación tanto con sobrepeso y obesidad como con peso adecuado tuvieron menores concentraciones de hierro sérico ($p < 0.05$) en comparación con los niños que no presentaron inflamación. En relación a la ferritina se observa que los niños que presentaron sobrepeso y obesidad con presencia de inflamación tuvieron mayores concentraciones de ferritina ($p < 0.05$) en comparación con los demás grupos (**Tabla 7**).

Tabla 7. Concentraciones de hierro sérico y ferritina de acuerdo al IMC con y sin presencia de inflamación en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=286) ¹

	Sobrepeso/obesidad s/inflamación (n=34)	Sobrepeso/obesidad c/inflamación (n=50)	Normales s/inflamación (n=142)	Normales c/inflamación (n=60)	
Variables	Media± DE	Media± DE	Media± DE	Media± DE	p
Hierro (µg/mL)	109.18±28.26 ^a	83.73± 30.88 ^b	96.92±27.81 ^a	78.49±32.18 ^b	<0.001
Ferritina (ng/mL)	105.32±47.77 ^a	145.05±66.65 ^b	81.83±36.97 ^a	101.19±51.03 ^a	<0.001

*Análisis de varianza de Kruskal-Wallis, ^{a b} letras diferentes indican que existe una diferencia estadísticamente significativa en análisis Post-Hoc de Tukey ($p \leq 0.05$).

¹ La presencia de inflamación se definió por medio de los niveles de CRP: Siendo niveles de 0-1 ausencia de inflamación y niveles >1 presencia de inflamación.

Los niños que presentaron grasa corporal elevada y adecuada con presencia de inflamación tuvieron menores concentraciones de hierro sérico ($p < 0.05$) a comparación de los que no presentaron inflamación independientemente del porcentaje de grasa corporal. En relación a la ferritina, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niños que tuvieron grasa corporal elevada con y sin inflamación, y los que tuvieron grasa

corporal elevada con inflamación y grasa adecuada sin inflamación ($p < 0.05$) (Tabla 9).

Tabla 8. Concentraciones de hierro sérico y ferritina de acuerdo al porcentaje de grasa corporal con y sin presencia de inflamación (n=289)¹

	Grasa elevada s/inflamación (n=78)	Grasa elevada c/inflamación (n=77)	Grasa adecuada s/inflamación (n=101)	Grasa adecuada c/inflamación (n=33)	
Variables	Media± DE	Media± DE	Media± DE	Media± DE	p
Hierro (µg/mL)	101.44±26.08 ^a	82.54± 31.60 ^b	96.88±30.17 ^a	76.64±29.93 ^b	<0.001
Ferritina (ng/mL)	95.63±46.78 ^{ab}	127.43±61.89 ^c	78.38±30.95 ^a	110.96±66.30 ^{bc}	<0.001

*Análisis de varianza de Kruskal-Wallis, ^{a b c} letras diferentes indican que existe una diferencia estadísticamente significativa en análisis Post-Hoc de Tukey ($p \leq 0.05$).

¹ La presencia de inflamación se definió por medio de los niveles de CRP: Siendo niveles de 0-1 ausencia de inflamación y niveles >1 presencia de inflamación.

6.11 Asociación entre el IMC y porcentaje de grasa con hierro sérico y ferritina

En esta población de niños escolares, se encontró un mayor riesgo de presentar ferritina elevada en presencia de sobrepeso, obesidad y porcentaje de grasa corporal elevado y un mayor riesgo de presentar insuficiencia de hierro cuando se tenía obesidad.

Tabla 9. Asociación entre el IMC y porcentaje de grasa corporal con el riesgo de presentar niveles alterados de ferritina y hierro sérico en niños escolares del Marqués, Querétaro (n=287)¹

Variables independientes	Ferritina ng/mL Elevada		Hierro µg/mL Deficiente		Hierro µg/mL Insuficiente	
	RM 95% IC	p	RM 95% IC	p	RM 95% IC	p
Sobrepeso	7.53 (1.85, 30.60)	0.005	0.75 (0.17, 3.27)	0.705	1.61 (0.23, 11.31)	0.631
Obesidad	11.43 (2.65, 49.27)	0.001	1.17 (0.19, 6.97)	0.859	8.84 (1.58, 49.24)	0.013
Porcentaje de grasa elevado	4.29 (1.49, 12.34)	0.007	0.76 (3.02, 1.92)	0.564	0.51 (0.20, 1.32)	0.170

¹ Se presentan valores de la Razón de momios (RM), para determinar el riesgo de presentar niveles alterados de hierro y ferritina de acuerdo al IMC y al porcentaje de grasa corporal. Los modelos de regresión logística se ajustaron por sexo, edad e Índice HOMA. Nivel de significancia ($p \leq 0.05$).

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontró que los niños escolares tuvieron un mayor riesgo de presentar insuficiencia, deficiencia de hierro y ferritina elevada cuando presentaron elevadas concentraciones de IL-6 y CRP. En relación al IMC, se encontró que aquellos con sobrepeso y obesidad tuvieron mayor riesgo de presentar ferritina elevada, y aquellos con obesidad mayor riesgo de presentar insuficiencia de hierro. El porcentaje de grasa corporal elevado solo se asoció con niveles elevados de ferritina.

Hierro

En esta población de niños escolares se encontró una asociación negativa entre los niveles de hierro sérico y CRP. Los resultados concuerdan con estudios previos llevados a cabo en adultos con inflamación crónica de bajo grado (Tsuboi et al. 2013) y población infantil mexicana con inflamación crónica de bajo grado (García et al. 2013). De igual modo, estudios experimentales llevados a cabo en adultos han encontrado la misma asociación (Cunietti et al. 2004; McSorley et al. 2016). Se sabe que durante un proceso inflamatorio tanto de tipo crónico como agudo, además de inducirse la síntesis de CRP, también se producen otras proteínas de fase aguda como la hepcidina, la cual es una hormona que se caracteriza por la disminución de la absorción y secuestro del hierro, induciéndose de este modo a largo plazo hipoferrremia (Ganz 2013; Ganz & Nemeth 2009).

Los hallazgos en esta población de niños escolares en relación a las concentraciones de IL-6 y hierro sérico obtuvieron una asociación negativa, lo cual concuerda con un estudio llevado a cabo en población adulta japonesa con o sin infección por *Helicobacter pylori* (Nakagawa et al. 2014). Los estudios transversales y en niños son muy escasos, por lo cual es necesario que se lleven a cabo investigaciones posteriores. En estudios experimentales previos,

igualmente se ha observado una asociación negativa. Por ejemplo, en pacientes con cáncer luego de la administración de IL-6 vía subcutánea, se observó una disminución de las concentraciones de hierro sérico, las cuales aumentaron al finalizar la administración (Nieken et al. 1995). En adultos jóvenes sanos, se administró una inyección intravenosa de lipopolisacáridos que provocó el aumento de las concentraciones de IL-6 y subsecuentemente la disminución del hierro sérico y el aumento de las concentraciones urinarias de hepcidina (Kemna et al. 2005). Se ha propuesto que la IL-6 está implicada en la expresión de la hepcidina mediante la vía de las JAK-STAT3 (Nemeth et al. 2004).

De acuerdo a la literatura previa, se sabe que la IL-10 puede aumentar la expresión de los receptores de transferrina en macrófagos debido a que puede regular la afinidad de las IRP al unirse con las IRE (Ludwiczek et al. 2003), provocando una disminución en la biodisponibilidad del hierro y por consiguiente hipoferrremia (Koorts et al. 2011). Lo cual explica el hecho de que los niños estudiados que presentaron mayores concentraciones de IL-10 tuvieron mayor riesgo de presentar bajas concentraciones de hierro. En este sentido, se ha observado que la IL-10 está involucrada en la anemia crónica de la inflamación debido a que puede actuar sobre los factores eritroides (Geissler et al. 1998; Tilg et al. 2002). Por otro lado, se ha propuesto que la IL-10 puede inducir la expresión de hepcidina aunque aún no se tiene claro el mecanismo implicado, se piensa que podría ser mediante la fosforilación de STAT3 (Huang et al. 2014).

Los estudios que relacionan al hierro sérico con la IL-10 son pocos (Lee et al. 2006; Tilg et al. 2002) y no se han llevado a cabo en la población infantil. En esta población se observó que los niños escolares presentaron una asociación negativa entre los niveles de hierro sérico e IL-10, lo cual concuerda con un estudio llevado a cabo en adultos con enfermedad isquémica del corazón (Lee et al. 2006).

Con respecto a la asociación entre los niveles de hierro sérico y TNF- α , los resultados obtenidos no concuerdan con la literatura reportada. Sin embargo, los estudios son escasos y no se han llevado a cabo en población infantil. Un estudio realizado en mujeres ancianas japonesas con presencia de inflamación crónica de bajo grado encontró una asociación negativa entre hierro sérico y TNF- α (Tsuboi et al. 2013). En estudios experimentales llevados a cabo en ratas han observado que TNF- α induce hipoferrremia, (Tanaka et al.1987; Alvarez-Hernandez et al.1989). TNF- α pudiera inhibir la absorción intestinal de hierro posiblemente mediante la inducción del transportador DMT-1 (Laftah et al. 2006). Parte de los motivos por los cuales no se obtuvieron los resultados esperados pudiera ser debido a que TNF- α no está relacionada con la expresión de hepcidina (Ganz, T, 2003; Nemeth et al. 2003) y en segundo lugar porque probablemente la IL-10 al ser una citocina antiinflamatoria pudiera favorecer a la disminución de la inflamación por varios mecanismos incluyendo la disminución de la producción de TNF- α (Moore, KW et al. 1993).

En los niños escolares estudiados no se encontró asociación entre los niveles de hierro sérico y leptina. Estos resultados, no concuerdan con la literatura previa reportada, donde se ha encontrado una asociación negativa entre hierro sérico y leptina tanto en población infantil como adulta (Gao et al. 2015; H.-J. Lee et al. 2014). Se ha observado que la leptina está implicada en la expresión de hepcidina (Chung et al. 2007). Sin embargo, dado que los estudios son escasos y hay pocos en población infantil, se requieren más estudios para comprender más a fondo dicha asociación.

Ferritina

En el presente estudio, se encontraron mayores concentraciones de ferritina cuando las concentraciones de CRP estaban elevadas. Lo anterior concuerda con un estudio previo llevado a cabo en niños guatemaltecos de 6 a 11 años aparentemente sanos (Bui et al. 2012). De igual forma, se encontró la misma asociación en población adulta sana así como en adultos con inflamación aguda y crónica de bajo grado (Mainous et al. 2004; Koorts et al. 2011; Rambod et al. 2008). Un estudio experimental llevado a cabo en niños también concuerda con los hallazgos obtenidos (Wieringa et al. 2002) La ferritina, al ser una proteína de fase aguda, se sintetiza cuando existe un estado infeccioso o inflamatorio (Finch et al. 1986). Además, se sabe que el hígado puede aumentar la síntesis de CRP en respuesta a niveles elevados de IL-6 (Prasad 2006).

Los estudios transversales que se han llevado a cabo sobre la relación entre la ferritina y la IL-6 son escasos, sin embargo son concluyentes con los hallazgos obtenidos. Por ejemplo, en pacientes hemodializados y con presencia de polimiositis y dermatomiositis con diferentes estadios de inflamación, se encontró que a mayores concentraciones de IL-6 presentaban niveles elevados de ferritina (Rambod et al. 2008; Kawasumi et al. 2014). En el presente estudio se encontró una asociación positiva entre la ferritina e IL6. Dado que no se han llevado a cabo estudios en la población infantil, y este es el primer estudio que se ha llevado a cabo, se requiere que se profundice más en relación a este aspecto. La relación entre IL-6 y ferritina se debe en parte a que IL-6 está implicada en el aumento de la expresión de ferritina (Weiss, 2005).

En relación a los niveles de ferritina e IL-10 no se encontró asociación entre ambos. Un estudio encontró que a mayor concentración de IL-10, hubo mayor concentración de ferritina en población adulta (Kawasumi et al. 2014). Se ha observado en monocitos humanos que el aumento de la concentración de

ferritina se origina por un estímulo directo de la IL-10 sobre la transcripción y traducción de esta proteína (Tilg et al. 2002). Además en pacientes con Enfermedad de Crohn se observó que tras la suplementación con IL-10, los niveles de ferritina incrementaron (Tilg et al. 2002). Hasta el momento, los resultados del presente estudio son los únicos reportados en población infantil.

En esta población, no se encontró asociación entre la concentración de ferritina y los niveles de TNF- α . TNF- α está implicada en la expresión de ferritina debido a que favorece su transcripción (Weiss 2005). Los estudios llevados a cabo en este aspecto son pocos. Solo se cuenta con un estudio experimental llevado a cabo en niños con artritis reumatoides en donde se encontró que tras un tratamiento con terapia anti-TNF- α , los niveles de ferritina disminuyeron (Aalto et al. 2011). Por lo cual es necesario que se lleven a cabo más estudios en niños escolares para conocer la asociación de la ferritina con TNF- α .

En esta población de niños escolares no se encontró asociación positiva entre leptina y ferritina. Aún existe cierta inconsistencia en los estudios que han evaluado esta asociación. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en niños japoneses no se encontró relación entre la concentración de leptina y la concentración de ferritina (H. Lee et al. 2014). En adultos no se ha encontrado asociación, o se han observado asociaciones positivas o negativas (Kimura et al. 2016; Gao et al. 2015; Kara et al. 2015). Actualmente se sabe que la hepcidina que se produce en el tejido adiposo evita la salida del hierro del mismo; se ha observado que el exceso de hierro en el adipocito puede disminuir la transcripción de leptina, provocando una disminución en los niveles plasmáticos (Gao et al. 2015). Se requieren más estudios en niños para determinar el papel que juega la leptina sobre la ferritina.

Hierro y ferritina en relación al IMC, porcentaje de grasa y citocinas

La obesidad al ser un proceso inflamatorio de bajo grado caracterizado por un desequilibrio de las células inmunitarias por el incremento del tejido adiposo (Weiss & Caprio 2005), favorece la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 y por consiguiente proteínas de fase aguda como CRP, hepcidina y ferritina (Del Giudice et al. 2009; Skinner et al. 2010). Es por ello, que en presencia de obesidad, se presentan mayores concentraciones de ferritina, tal como los resultados obtenidos en esta población. Lo anterior se ha observado también en niños escolares griegos (Manios et al. 2012), adolescentes masculinos coreanos (Jeon et al. 2013) y adolescentes europeos (Ferrari M et al. 2014), al igual que en adultos (Wendt et al. 2015; Khan et al. 2016).

En esta población de niños escolares, se observó que a mayor grasa corporal total, había mayor concentración de ferritina. Lo anterior concuerda con estudios previos llevados a cabo en adolescentes masculinos europeos, coreanos y niños griegos (Moschonis et al. 2012; Jeon et al. 2013; Ferrari M et al. 2014), así como en población adulta (Gillum 2001; Iwasaki et al. 2005). Recientemente se sabe que tanto el tejido adiposo visceral como subcutáneo pueden expresar ARNm de hepcidina, siendo mayor en los individuos con obesidad que en aquellos con peso adecuado (Bekri et al. 2006). Así mismo, en el tejido adiposo también se ha encontrado expresión de ARNm de hemojuvilina, la cual puede inducir la producción de hepcidina (Coimbra et al. 2013). Lo anterior implica que el aumento de hepcidina, pudiera inducir una acumulación del hierro en el adipocito, y por ende se producirá ferritina por el sistema IRE/IRP y la acción de las citocinas (Hubler et al. 2015).

La mayoría de los estudios que relacionan los niveles de hierro sérico con el IMC han encontrado una asociación negativa tanto en adultos como en niños (Yanoff, LB et al. 2007; Manios et al. 2013; Richardson et al. 2009; Altunoglu et al.

2014). Estos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos en el presente estudio, en donde se observa que los niños que padecen obesidad poseen un mayor riesgo de tener insuficiencia de hierro. Esto puede deberse en parte a que el proceso inflamatorio puede inducir la producción de hepcidina (Cepeda-Lopez et al. 2010). Por otro lado, no se encontró asociación entre los niveles de hierro sérico y porcentaje de grasa corporal en los niños escolares estudiados. En general los estudios que se han llevado a cabo en relación al hierro sérico y el porcentaje de grasa corporal son escasos, pero han encontrado una correlación negativa entre el hierro sérico y la grasa corporal en niños y en adultos (Chambers et al. 2006; Moschonis et al. 2012; Yanoff et al. 2007). Es posible que no se haya encontrado asociación entre el hierro sérico y el porcentaje de grasa debido a que probablemente los niños escolares presentan un grado de inflamación asociado a adiposidad insuficiente para que se vea reflejada una afectación en los niveles de hierro sérico. Además los niveles de hierro sérico pudieran tener variaciones dependiendo del momento del día que es tomada la muestra, encontrado niveles más elevados durante la tarde (Dale et al. 2002). Además se ha observado una variación del 15% de un día a otro en un mismo individuo (Borel, MJ; Smith, SM; Beard 1991).

Con respecto a las citocinas, se encontró que la concentración de IL-6, TNF- α , leptina y CRP estuvieron elevadas en niños obesos a comparación de los de peso adecuado. Estudios previos en población infantil concuerdan con los resultados obtenidos (Gibson et al. 2014; Ferrari et al. 2014; Del Giudice et al. 2009; Richardson et al. 2009). Sin embargo con la IL-10 no se encontró diferencia estadísticamente significativa. La literatura previa ha encontrado que los niños con obesidad tienen menores concentraciones de IL-10 que los de peso normal (Chang, Li, et al. 2014; Chang, Bai, et al. 2014). Lo anterior debido a que existe una alteración en la producción de citocinas en el tejido adiposo inflamado (Arslan, Nur, et al. 2010). Es posible que en esta población no se haya encontrado diferencia con la IL-10 porque los niños no presentaban un grado de inflamación suficiente para que las concentraciones de IL-10 estuvieran alteradas.

Este es el primer estudio que evalúa las concentraciones de hierro sérico y ferritina de acuerdo al IMC (sobrepeso/obesidad y peso adecuado) y porcentaje de grasa corporal (elevada y adecuada) clasificando a los niños en inflamados y no inflamados de acuerdo a CRP. En esta población se encontró que independientemente del IMC o porcentaje de grasa corporal, los niños que tuvieron inflamación presentaron menores concentraciones de hierro sérico. Por otro lado, los niños con sobrepeso y obesidad, grasa corporal elevada y adecuada que presentaron inflamación tuvieron mayores concentraciones de ferritina que los demás grupos. Durante la presencia de inflamación crónica de bajo grado o aguda se activa la síntesis de hepcidina (Ganz 2013; Ganz & Nemeth 2009).

Métodos para la corrección de los niveles de ferritina

Luego de utilizar las fórmulas de corrección propuestas por el “Proyecto BRINDA” (Suchdev et al. 2016; Thurnham et al. 2010), se encontró que en esta población de niños escolares, solamente el 1.04% presentó deficiencia de hierro mediante el método que determina el coeficiente de corrección de la ferritina. Con los otros métodos propuestos no se encontró deficiencia posiblemente porque algunos de estos métodos utilizan los valores de CRP y AGP. Esta última es una proteína de fase aguda que permanece elevada de 5-6 días después de iniciado el proceso inflamatorio en cambio los niveles de CRP descienden luego de 24 a 48 horas (Beard et al. 2006). Es por ello que es más recomendable utilizar AGP o ambas; y en esta población no se determinó. Finalmente, las fórmulas no están diseñadas para población con obesidad o inflamación crónica de bajo grado, por lo que existe la necesidad de diseñar factores de corrección de ferritina específicos para este grupo de población; y de este modo se pueda utilizar la ferritina como biomarcador para el diagnóstico de la deficiencia de hierro. Lo anterior sería de gran utilidad debido a que en la obesidad existe un mayor riesgo de presentar anemia ferropénica o deficiencia de hierro (Cepeda-Lopez et al. 2010).

Limitaciones y fortalezas del estudio

Este estudio presenta ciertas fortalezas. En primer lugar, este es el primer estudio en evaluar una serie de marcadores de inflamación que no han sido asociados con el estado nutricional de hierro en población infantil, como la IL-10. Además es el primero en asociar el estado nutricional de hierro en relación a la obesidad y porcentaje de grasa corporal en niños con y sin inflamación sistémica. Y finalmente, no se han utilizado los factores de corrección de la ferritina para diagnosticar deficiencia de hierro en población con alta prevalencia de obesidad e inflamación de bajo grado en niños.

Dentro de las principales limitaciones que se presentaron se encuentra que los niveles de hepcidina y AGP no fueron determinados, lo cual no permite comprobar en su totalidad la asociación con inflamación, hierro sérico y ferritina. Además, este estudio al ser transversal, no permite determinar la relación de causa-efecto.

8. CONCLUSIONES

Tanto la inflamación aguda como crónica de bajo grado alteraron la homeostasis del hierro en esta población de niños escolares, lo cual se vio reflejado en la disminución de los niveles de hierro sérico y el aumento de la ferritina.

La inflamación presente en escolares debe considerarse un tema importante ya que puede aumentar el riesgo de presentar deficiencia de hierro y por otro lado, el exceso de reserva puede favorecer la aparición de enfermedades crónicas asociadas a la inflamación como resistencia a la insulina, diabetes mellitus o hipertensión arterial. Así mismo, existe la necesidad de llevar a cabo métodos para la corrección de los niveles de ferritina en condiciones de inflamación crónica de bajo grado, como el caso de la obesidad. La población infantil tiene un mayor riesgo de presentar deficiencia de hierro o anemia ferropénica, y en la actualidad no existen factores de corrección para condiciones de inflamación crónica de bajo grado.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Aalto, K., Honkanen, V. & Lahdenne, P., 2011. Iron status during anti-TNF therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*, 30(1), pp.115–119.
- Aeberli, I., Hurrell, R.F. & Zimmermann, M.B., 2009. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *International journal of obesity (2005)*, 33(10), pp.1111–1117.
- Aigner, E., Feldman, A. & Datz, C., 2014. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*, 6(9), pp.3587–3600.
- Altunoglu, E. et al., 2014. The impact of obesity and insulin resistance on iron and red blood cell parameters: a single center, cross-sectional study. *Turk J Haematol*, 31(1), pp.61–67.
- Alvarez-Hernandez; X; Liceaga, J; McKay, I.C; Brock, J., 1989. Induction of hypoferrremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Lab. Invest.*, 61, pp.319–322.
- Anderson, G.J., Frazer, D.M. & McLaren, G.D., 2009. Iron absorption and metabolism. *Current opinion in gastroenterology*, 25(2), pp.129–35.
- Andrews, N.C., 2005. Molecular control of iron metabolism. *Best practice & research. Clinical haematology*, 18(2), pp.159–169.
- Anty, R. et al., 2008. Bariatric surgery can correct iron depletion in morbidly obese women: A link with chronic inflammation. *Obesity Surgery*, 18(6), pp.709–714.
- Arner, P., 2003. The adipocyte in insulin resistance: Key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 14(3), pp.137–145.
- Arslan, Nur; Erdur, Baris; Aydin, A., 2010. Hormones and Cytokines in Childhood Obesity. *Indian Pediatrics*, 47(7), pp.829–839.
- Backe, M.B. et al., 2016. Iron Regulation of Pancreatic Beta-Cell Functions and Oxidative Stress. *Annual Review of Nutrition*, 36(1), p.annurev-nutr-071715-050939.
- Beard, J.L. et al., 2006. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey populations: The role of biomarkers for the acute phase response. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84(6), pp.1498–1505.
- Beaumont, C. & Delaby, C., 2009. Recycling Iron in Normal and Pathological States. *Seminars in Hematology*, 46(4), pp.328–338.
- Bekri, S. et al., 2006. Increased Adipose Tissue Expression of Hepcidin in Severe Obesity Is Independent From Diabetes and NASH. *Gastroenterology*, 131(3), pp.788–796.
- Blüher, M. & Mantzoros, C.S., 2015. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(1), pp.131–145.
- Borel, MJ; Smith, SM; Beard, J., 1991. Day-to-day variation in iron-status indices in healthy men and women. *Am Clin Nutr*, 54(4), pp.729–35.
- Bui, V.Q. et al., 2012. Associations between serum C-reactive protein and serum

- zinc, ferritin, and copper in Guatemalan school children. *Biological Trace Element Research*, 148(2), pp.154–160.
- Calder, P.C., 2006. Branched-chain amino acids and immunity. *The Journal of nutrition*, 136(1 Suppl), p.288S–93S.
- Calder, P.C. et al., 2011. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *The British journal of nutrition*, 106 Suppl, pp.S5-78.
- Calder, P.C., 2013. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc*, 72(3), pp.299–309.
- Cassat, J.E. & Skaar, E.P., 2013. Iron in infection and immunity. *Cell Host and Microbe*, 13(5), pp.509–519.
- Cepeda-Lopez, A.C. et al., 2011. Sharply higher rates of iron deficiency in obese Mexican women and children are predicted by obesity-related inflammation rather than by differences in dietary iron intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93(5), pp.975–983.
- Cepeda-Lopez, A.C., Aeberli, I. & Zimmermann, M.B., 2010. Does obesity increase risk for iron deficiency? A review of the literature and the potential mechanisms. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 80(4–5), pp.263–270.
- Chambers, E.C. et al., 2006. Serum iron and body fat distribution in a multiethnic cohort of adults living in New York City. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(5), pp.680–4.
- Chang, J.S., Li, Y.L., et al., 2014. Interleukin-10 as a potential regulator of hepcidin homeostasis in overweight and obese children: A cross-sectional study in Taiwan. *Nutrition*, 30(10), pp.1165–1170.
- Chang, J.S., Bai, C.H., et al., 2014. Interleukin 10 and clustering of metabolic syndrome components in pediatrics. *European Journal of Clinical Investigation*, 44(4), pp.384–394.
- Chen, L. et al., 2015. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *International Journal of Endocrinology*, 2015.
- Cherayil, B.J., 2010. Iron and immunity: Immunological consequences of iron deficiency and overload. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 58(6), pp.407–415.
- Cherayil, B.J., 2015. Pathophysiology of iron homeostasis during inflammatory states. *Journal of Pediatrics*, 167(4), pp.S15–S19.
- Cherayil, B.J., 2010. The role of iron in the immune response to bacterial infection. *Immunologic research*.
- Chua, A.C.G. et al., 2007. *The regulation of cellular iron metabolism.*,
- Chung, B. et al., 2007. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *The Journal of nutrition*, 137(11), pp.2366–70.
- Chung, J., Kim, M.S. & Han, S.N., 2011. Diet-induced obesity leads to decreased hepatic iron storage in mice. *Nutrition Research*, 31(12), pp.915–921.
- Coad, J. & Pedley, K., 2014. Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74(sup244), pp.82–89.
- Codoñer-Franch, P. et al., 2011. Oxidant mechanisms in childhood obesity: The link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research*,

- 158(6), pp.369–384.
- Coimbra, S., Catarino, C. & Santos-Silva, A., 2013. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obesity Reviews*, 14(10), pp.771–779.
- Cunietti, E. et al., 2004. Distortion of iron status indices by acute inflammation in older hospitalized patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 39(1), pp.35–42.
- Dale, J.C., Burritt, M.F. & Zinsmeister, A.R., 2002. Diurnal Variation of Serum Iron, Iron-Binding Capacity, Transferrin Saturation, and Ferritin Levels. *Am J Clin Pathol*, 117, pp.802–808.
- Dao, M.C. & Meydani, S.N., 2013. Iron Biology, Immunology, Aging, and Obesity: Four Fields Connected by the Small Peptide Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 4, pp.602–617.
- Datz, C. et al., 2013. Iron homeostasis in the Metabolic Syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(2), pp.215–224.
- Duck, K.A. & Connor, J.R., 2016. Iron uptake and transport across physiological barriers. *BioMetals*, 29(4), pp.1–19.
- Ellis, KJ; Abrams, S.W.W., 1997. Body composition of a young, multiethnic female population. *Am J Clin Nutr*, 65(3), pp.724–731.
- Ellis, K., 1997. Body composition of a young, multiethnic, male population. *Am J Clin Nutr*, 66(6), pp.1323–1331.
- Fasshauer, M. & Bluher, M., 2015. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(7), pp.461–470.
- Fernandez, J.R., Redden, D.T., Pietrobelli, A., Allison, D., 2004. Waist Circumference percentiles in Nationally representative samples of african american european american and mexican american children and adolescents. *Pediatrics*, pp.439–444.
- Ferrari M, Cuenca-García M, Valtueña J, Moreno LA, Censi L, González-Gross M, Androutsos O, Gilbert CC, Huybrechts I, Dallongeville J, Sjöström M, Molnar D, De Henauw S, Gómez-Martínez S, de Moraes AC, Kafatos A, Widhalm K, L.C., 2014. Inflammation profile in overweight/obese adolescents in Europe: an analysis in relation to iron status. *European journal of clinical nutrition*, (May 2013), pp.1–9.
- Finch, C. a et al., 1986. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *The Western journal of medicine*, 145(5), pp.657–663.
- Fuqua, B.K., Vulpe, C.D. & Anderson, G.J., 2012. Intestinal iron absorption. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(2–3), pp.115–119.
- Ganz, T., 2003. Hepcidin , a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation Review article. *Blood*, 102(3), pp.783–788.
- Ganz, T., 2013. Systemic iron homeostasis. *Physiological Reviews*, 93(4), pp.1721–1741.
- Ganz, T. & Nemeth, E., 2012. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1823(9), pp.1434–1443.
- Ganz, T. & Nemeth, E., 2015. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 15(8), pp.500–510.
- Ganz, T. & Nemeth, E., 2009. Iron Sequestration and Anemia of Inflammation. *Seminars in Hematology*, 46(4), pp.387–393.

- Gao, Y. et al., 2015. Adipocyte iron regulates leptin and food intake. *Journal of Clinical Investigation*, 125(9), pp.3681–3691.
- García, O.P. et al., 2013. Zinc, iron and vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients*, 5(12), pp.5012–5030.
- Gartner, A. et al., 2013. Assessment of iron deficiency in the context of the obesity epidemic: Importance of correcting serum ferritin concentrations for inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(3), pp.821–826.
- Geissler, B.K. et al., 1998. Interleukin-10 Inhibits Erythropoietin-Independent Growth of Erythroid Bursts in Patients With Polycythemia Vera ". *Blood*, 92(6), pp.1967–1973.
- Gibson, R.S. et al., 2014. Tissue iron deficiency and adiposity-related inflammation in disadvantaged preschoolers from NE Brazil. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(8), pp.887–891.
- Gillum, R.F., 2001. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(5), pp.639–645.
- Del Giudice, E.M. et al., 2009. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(12), pp.5102–5107.
- Gong, L. et al., 2014. Weight loss, inflammatory markers, and improvements of iron status in overweight and obese children. *Journal of Pediatrics*, 164(4), p.795–800.e2.
- Gozzelino, R. & Arosio, P., 2016. Iron homeostasis in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), pp.2–14.
- Haugen, F. & Dreven, C. a, 2007. The interplay between nutrients and the adipose tissue. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 66(2), pp.171–182.
- Hill, AM; LaForgia, J; Coates, AM; Buckley, JD; Howe, P., 2007. Estimating abdominal adipose tissue with DXA and anthropometry. *Obesity (Silver Spring)*, 15(2), pp.504–510.
- Huang, H. et al., 2014. Interleukin-10 regulates hepcidin in Plasmodium falciparum malaria. *PLoS ONE*, 9(2), pp.1–7.
- Hubler, M.J., Peterson, K.R. & Hasty, A.H., 2015. Iron homeostasis: A new job for macrophages in adipose tissue? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 26(2), pp.101–109.
- Iwasaki, T. et al., 2005. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care*, 28(10), pp.2486–2491.
- Jeon, Y.J. et al., 2013. Serum ferritin level is higher in male adolescents with obesity: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010. , 1012, pp.141–147.
- Johnson, E.E.E. & Wessling-Resnick, M., 2012. Iron metabolism and the innate immune response to infection. *Microbes and Infection*, 14(3), pp.207–216.
- Kalupahana, N.S., Moustaid-Moussa, N. & Claycombe, K.J., 2012. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(1), pp.26–34.

- Kara, E. et al., 2015. Elevated serum leptin levels are associated with good nutritional in non-obese chronic hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, 83(march), pp.147–153.
- Kawasumi, H. et al., 2014. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis. *BioMed Research International*, 2014.
- Kemna, E. et al., 2005. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*, 106(5), pp.1864–1866.
- Keskin, M. et al., 2005. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics*, 115(4), pp.500–503.
- Khan, A. et al., 2016. Ferritin Is a Marker of Inflammation rather than Iron Deficiency in Overweight and Obese People. *Journal of obesity*, 2016, p.1937320.
- Khodabandehloo, H. et al., 2016. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. *Translational Research*, 167(1), pp.228–256.
- Kim, C. et al., 2011. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. *Metabolism: clinical and experimental*, 60(3), pp.414–20.
- Kim, Y.-E. et al., 2016. Relationship between Serum Ferritin Levels and Dyslipidemia in Korean Adolescents. *Plos One*, 11(4), p.e0153167.
- Kimura, Y. et al., 2016. Circulating ferritin concentrations are differentially associated with serum adipokine concentrations in Japanese men and premenopausal women. *European Journal of Nutrition*.
- Kohgo, Y. et al., 2008. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, 88(1), pp.7–15.
- Koorts, A.M. et al., 2011. Pro- and anti-inflammatory cytokines during immune stimulation: Modulation of iron status and red blood cell profile. *Mediators of Inflammation*, 2011.
- Laftah, A.H. et al., 2006. Tumour necrosis factor alpha causes hypoferraemia and reduced intestinal iron absorption in mice. *The Biochemical journal*, 397(1), pp.61–7.
- Landrier, J.F., Marcotorchino, J. & Tourniaire, F., 2012. Lipophilic micronutrients and adipose tissue biology. *Nutrients*, 4(11), pp.1622–1649.
- Lane, D.J.R. et al., 2015. Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: Key molecules and mechanisms and their roles in disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1853(5), pp.1130–1144.
- Lane, D.J.R. et al., 2013. Transferrin iron uptake is stimulated by ascorbate via an intracellular reductive mechanism. *Biochimica et biophysica acta*, 1833(6), pp.1527–41.
- Lee, H. et al., 2014. Relationship between Serum Levels of Body Iron Parameters and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Korean Children. *Osong public health and research perspectives*, 5(4), pp.204–10.
- Lee, H.-J. et al., 2014. Relationship between Serum Levels of Body Iron Parameters and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Korean

- Children. *Osong public health and research perspectives*, 5(4), pp.204–10.
- Lee, S.-D. et al., 2006. Pro-inflammatory states and IGF-I level in ischemic heart disease with low or high serum iron. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 370(1–2), pp.50–6.
- Lopez, A. et al., 2016. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, 387(10021), pp.907–916.
- Luciani, N. et al., 2011. Hemojuvelin: A New Link Between Obesity and Iron Homeostasis. *Obesity*, 19(8), pp.1545–1551.
- Ludwiczek, S., Aigner, E. & Theurl, I., 2003. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. , 101(10), pp.4148–4154.
- Mainous, A.G. et al., 2004. Association of ferritin and lipids with C-reactive protein. *American Journal of Cardiology*, 93(5), pp.559–562.
- Manios, Y. et al., 2012. The double burden of obesity and iron deficiency on children and adolescents in Greece : the Healthy Growth Study. , (1962).
- Manios, Y. et al., 2013. The double burden of obesity and iron deficiency on children and adolescents in Greece: The Healthy Growth Study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 26(5), pp.470–478.
- Mauricio, L.M.H. et al., 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016) Informe final de resultados. *Instituto Nacional de Salud Pública*, pp.5–149.
- McClung, J.P. & Karl, J.P., 2009. Iron deficiency and obesity: The contribution of inflammation and diminished iron absorption. *Nutrition Reviews*, 67(2), pp.100–104.
- McSorley, S.T. et al., 2016. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its relationship with serum measures of iron status. *Translational Research*, 176, pp.119–126.
- Menzie, Carolyn; Yanoff, Lisa; Denkinger, Blakeley; McHugh, Teresa; Sebring, Nancy; Calis, Karim; Yanovski, J., 2008. Obesity-Related Hypoferremia Is Not Explained by Differences in Reported intake of Heme and Nonheme Iron or Intake of Dietary Factors that can Affect Iron Absorption. *J Am Diet Assoc*, 108(1), pp.145–148.
- Milto, I. V et al., 2016. Molecular and Cellular Bases of Iron Metabolism in Humans. , 81(6).
- Morgan, M.J. & Liu, Z.G., 2011. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling. *Cell Res*, 21(1), pp.103–115.
- Moschonis, G. et al., 2012. Association of total body and visceral fat mass with iron deficiency in preadolescents: the Healthy Growth Study. *The British journal of nutrition*, 108(4), pp.710–9.
- Mosmann, M.K.G.A.O.M.R.W.V.P., Moore, KW; Garra, A O´; Malefyt, R W; Vieira, P; Mosmann, T.R. & Moore, Kevin w, Garra, Anne O´, Malefyt, Rene de Waal, Vieira, Paulo, Mosmann, T.R., 1993. Interleukin-10. *Annual Review of Immunology*, 11, pp.165–190.
- Muñoz, M., García-Erce, J.A. & Remacha, A.F., 2011. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *Journal of clinical pathology*, 64(4), pp.281–286.
- Nairz, M. et al., 2014. Iron at the interface of immunity and infection. *Frontiers in Pharmacology*, 5 JUL.

- Nakagawa, H. et al., 2014. Inverse correlation between serum interleukin-6 and iron levels among Japanese adults: a cross-sectional study. *BMC hematology*, 14(1), p.6.
- Nanri, A., Moore, M.A. & Kono, S., 2007. Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 8(2), pp.167–177.
- National Heart, Lung, and B.I. & Adolescents, E.P.O.N.I.G.F.O.R.C.H. a N.D.R.R.I.N.C. a N.D., 2011. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*, 128(Supplement), pp.S213–S256.
- Nemeth, E. et al., 2003. Hpcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*, 101(7), pp.2461–2463.
- Nemeth, E. et al., 2004. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Journal of Clinical Investigation*, 113(9), pp.1271–1276.
- Nemeth, E. & Ganz, T., 2014. Anemia of inflammation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(4), pp.671–681.
- Nieken, J. et al., 1995. Recombinant Human Interleukin-6 Induces a Rapid and Reversible Anemia in Cancer-Patients. *Blood*, 86(3), pp.900–905.
- Nikonorov, A.A. et al., 2015. Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 30, pp.207–214.
- OMS, 2011. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. *Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales*, pp.1–5.
- De Onis, M. et al., 2007. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), pp.660–667.
- Organizacion Mundial de la Salud, 2011. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. *Vmnis*, 11.1, p.7.
- Orr, J.S. et al., 2014. Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution. *Diabetes*, 63(2), pp.421–432.
- Pearson, T.A. et al., 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), pp.499–511.
- Peñaloza, H.F. et al., 2016. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 32, pp.17–30.
- Porto, G. & De Sousa, M., 2007. Iron overload and immunity. *World Journal of Gastroenterology*, 13(35), pp.4707–4715.
- Prasad, K., 2006. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovascular Drug Reviews*, 24(1), pp.33–50.
- Przybyszewska, J. & Zekanowska, E., 2014. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 9(4), pp.208–213.
- Rambod, M., Kovesdy, C.P. & Kalantar-Zadeh, K., 2008. Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in Hemodialysis Patients: The Role of

- Inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(11), pp.1691–1701.
- Recalcati, S. et al., 2008. New functions for an iron storage protein : The role of ferritin in immunity and autoimmunity. , 30, pp.84–89.
- Richardson, M.W. et al., 2009. The Abnormal Measures of Iron Homeostasis in Pediatric Obesity Are Associated with the Inflammation of Obesity. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2009, pp.1–5.
- Russell, Robert; Beard , John L; Cousins, Robert J; Dunn, John T; Hambidge, Mi., 2000. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Cooper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon. A report of the panel on micronutrients, subcommittees on Upper Reference levels of nutrients and of interpretation*,
- Saito, H., 2014. Metabolism of iron stores. *Nagoya J. Med. Sci.*, 76, pp.235–254.
- Sanad, M., Osman, M. & Gharib, A., 2011. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: a case control study. *Italian journal of pediatrics*, 37(1), p.34.
- Shamah-Levy, T. et al., 2012. Overview of the nutritional status of selected micronutrients in Mexican children in 2006. *Salud Publica de Mexico*, 54(2), pp.146–151.
- Sharma, A.P. et al., 2009. Relationships Among Serum Iron, Inflammation, and Body Mass Index in Children. *Advances in Pediatrics*, 56(1), pp.135–144.
- Sharma, N. et al., 2005. A role for tumour necrosis factor alpha in human small bowel iron transport. *The Biochemical journal*, 390(Pt 2), pp.437–46.
- Skinner, Asheley Cockrell; Steiner, Michael J; Henderson Frederick W; Perrin, E.M., 2010. Multiple markers of inflammation and weight status: Cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*, 125(4).
- Suchdev, P.S. et al., 2016. Overview of the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemias (BRINDA) project. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, (7), pp.349–356.
- Suliburska, J. et al., 2013. The evaluation of selected serum mineral concentrations and their association with insulin resistance in obese adolescents. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17, pp.2396–2400.
- Tanaka, T; Araki, E; Nitta, K; Tateno, M., 1987. Recombinant human tumor necrosis factor depresses serum iron in mice. *J. Biol. Response Modif.*, 6, pp.484–488.
- Tandara, L. & Salamunic, I., 2012. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem Med (Zagreb)*, 22(3), pp.311–28.
- Tascilar, M.E. et al., 2011. Trace elements in obese Turkish children. *Biological Trace Element Research*, 143(1), pp.188–195.
- Thurnham, D.I. et al., 2010. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: A meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92(3), pp.546–555.
- Tilg, H. et al., 2002. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 169(4), pp.2204–9.
- Torti, F.M. & Torti, S. V., 2002. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*, 99(10), pp.3505–3516.
- Trifunović, J. et al., 2015. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a

- review. *Biochemia medica*, 25(1), pp.36–48.
- Tsuboi, A. et al., 2013. Association of Low Serum Iron Levels with Low-grade Inflammation and Hyperadiponectinemia in Community-living Elderly Women. , pp.670–677.
- Tussing-Humphreys, Lisa; Pustacioglu, Cenk; Nemeth, Elizabeta; Braunschweig, C., 2012. Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepcidin. *J Acad Nutr Diet*, 112(3), pp.391–400.
- Waldvogel-Abramowski, S. et al., 2014. Physiology of iron metabolism. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 41(3), pp.213–221.
- Wang, C.-Y. & Babitt, J.L., 2016. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Current Opinion in Hematology*, p.1.
- Wang, W., Knovich, M. & Coffman, L., 2010. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochimica et Biophysica ...*, 1800(8), pp.760–769.
- Ward, R.J. et al., 2011. Iron and the immune system. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 118(3), pp.315–328.
- Weiss, G., 2005. Modification of iron regulation by the inflammatory response. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, 18(2 SPEC. ISS.), pp.183–201.
- Weiss, R. & Caprio, S., 2005. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 19(3), pp.405–19.
- Wendt, Amanda S; Jefferds, Maria E; Perrine, Cria G; Halleslevens, Patricia; Sullivan, K.M., 2015. Obese women less likely to have low serum ferritin, Nicaragua. *Public Health Nutr*, 18(4), pp.736–741.
- Wessling-Resnick, M., 2010. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annual review of nutrition*, 30, pp.105–22.
- Wieringa, F.T. et al., 2002. Community and International Nutrition Estimation of the Effect of the Acute Phase Response on Indicators of Micronutrient Status in Indonesian Infants 1. , (April), pp.3061–3066.
- Winter, W.E., Bazydlo, L.A.L. & Harris, N.S., 2014. The Molecular Biology of Human Iron Metabolism. *Laboratory Medicine*, 45(2), pp.92–102.
- Wintergerst, E.S., Maggini, S. & Hornig, D.H., 2007. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 51(4), pp.301–323.
- World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention, 2004. *Assessing the Iron Status of Populations Second Edition Including Literature Reviews*,
- Yanoff, LB; Menzie, CM; Denkinger, B; Sebring, NG; McHugh, T; Remaley, AT; Yanovski, J., 2007. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes (Lond)*, 31(9), pp.1412–1419.
- Zafon, C., Lecube, A. & Simó, R., 2010. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obesity Reviews*, 11(4), pp.322–328.
- Zandman-goddard, G. & Shoenfeld, Y., 2007. Ferritin in autoimmune diseases. , 6, pp.457–463.
- Zimmermann, M. et al., 2008. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. *International journal of obesity*, 32(7), pp.1098–

104.

Zimmet, P. et al., 2007. The metabolic syndrome in children and adolescents.
Lancet, 369(9579), pp.2059–2061.