



**Fundació**  
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM  
Malalties del cor



# **ASSOCIACIÓ ENTRE ELS NIVELLS DE FERRO I MALALTIA CORONÀRIA, DIABETIS I ACCIDENT CEREBROVASCULAR: UN ESTUDI DE COHORT DE BASE POBLACIONAL**

**Gemma Flores Mateo**

Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol - Reus

## 1. Resum

### Antecedents i objectius

Diversos estudis destinats a determinar l'associació entre els dipòsits de ferro i malaltia coronària (CHD), ictus i diabetis tipus 2 han donat resultats contradictoris. Cap s'ha fet en una regió mediterrània. El nostre objectiu és avaluar l'associació entre els nivells de ferritina sèrica (SF) i la incidència de malaltia cerebral, ictus i diabetis en una regió mediterrània.

### Mètodes

Vam fer un estudi de cohorts retrospectives utilitzant una base de dades de població atesa als centres d'atenció primària. El resultat primari va ser la incidència de CHD, diabetis o AVC (accident vascular cerebral). Es van incloure pacients entre 35 i 74 anys per als quals es tenien determinacions de ferritina sèrica (SF) en el moment del reclutament (des de l'1 de gener de 2006 al 31 de desembre de 2008). Els models de regressió de Cox es van utilitzar per calcular les ràtios de perillositat (*hazard ratio*, HR) i els IC del 95% per a l'associació entre l'SF i les variables resposta (CHD, diabetis, AVC).

### Resultats

Vam incloure 242.084 subjectes amb nivells d'SF inicials. Els participants es van observar durant una mediana de 8,4 anys i durant el seguiment es van identificar 1.106 casos d'incidents de CHD. Les persones amb uns nivells elevats d'SF no tenien un augment de risc de CHD (HR = 0,99; IC95%: 0,94-1,05; P = 0,86 en homes; HR = 0,95; IC95%: 0,81-1,13; P = 0,60 en dones). La HR ajustada d'SF i diabetis tipus 2 va mostrar els resultats següents: en dones menors de 50 anys (HR = 1,61; IC95% 1,3-1,98), en dones de més de 50 anys (HR = 1,42; IC95% 1,27-1,59) i en homes (HR = 1,22; IC95%: 1,17-1,27). Els models de regressió de Cox van trobar una associació significativa entre SF i ictus en homes (HR = 1,03, IC95%: 1,01-1,07; P = 0,04) i una associació no significativa en dones (HR = 1,01; IC95%: 0,95-1,08; P = 0,74).

### Conclusions

El nostre estudi, amb diferència el de més grandària mostral, va demostrar que els nivells elevats d'SF no confereixen un augment del risc de patir malaltia cardíaca i això en qüestiona el paper com a factor de risc. Tot i això, els nostres resultats

contribueixen a confirmar que els nivells alts d'SF augmenten el risc de diabetis tipus 2. Per tant, es recomana l'avaluació de l'estat de ferro en la detecció i el maneig de la diabetis tipus 2 en la pràctica clínica.

Finalment, hauríem de determinar les diferències relacionades amb el sexe en la regulació del metabolisme del ferro, que poden contribuir a la diferència en la progressió de la malaltia cardiovascular per sobrecàrrega de ferro en l'íctus.

## **Introducció**

La malaltia cardiovascular és la principal causa de morbimortalitat a tot el món. En aquest context, investigacions recents s'han centrat en la identificació de factors de risc no tradicionals, com els biomarcadors de ferro. Entre els biomarcadors de ferro disponibles, la ferritina sèrica (SF) és el mesurament més comú de l'estat del ferro corporal i es correlaciona bé amb les reserves de ferro corporal. Diversos estudis de cohorts, amb l'objectiu d'estudiar l'associació entre SF i malaltia coronària (CHD), han reportat resultats contradictoris. A més, no s'han realitzat estudis previs que analitzin aquesta associació en una població mediterrània. Donades les característiques especials de la dieta mediterrània i el seu paper protector pel que fa a la CHD, els resultats d'estudis previs que analitzen l'associació entre l'estat del ferro i la CHD poden no ser aplicables a la població de mediterrània. L'objectiu del nostre projecte és determinar el valor pronòstic d'SF en la incidència de CHD, accident cerebrovascular i diabetis.

## **Mètodes**

Disseny de l'estudi: estudi de cohorts retrospectives utilitzant una base de dades d'usuaris atesos a les consultes de centres d'atenció primària.

Font de dades: les dades es van obtenir de la base de dades SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Recerca en Atenció Primària, [www.sidiap.org](http://www.sidiap.org)). La base de dades SIDIAP aplega informació anònima en registres mèdics de més de 5.800.000 de pacients (que cobreix >80% de la població de Catalunya). Aquesta base de dades es nodreix de registres mèdics electrònics de programari utilitzat pels professionals d'Atenció Primària (E-CAP), que conté informació sobre dades demogràfiques (data de naixement, sexe, nacionalitat), afeccions de salut agudes i cròniques (Codi CIE-10), proves de laboratori (dades recollides directament

dels laboratoris), receptes dispensades per farmàcies (a través de factures de farmàcia) i derivacions als especialistes.

Participants en l'estudi: vam incloure-hi tots els subjectes d'edats compreses entre els 35 i els 74 anys dels quals disposàvem de mesuraments de ferritina sèrica a l'inici de l'estudi (de l'1 de gener de 2006 al 31 de desembre de 2008) que estaven disponibles i sense cap malaltia cardiovascular coneguda a l'inici.

Criteris d'exclusió: se'n van excloure tots els subjectes amb antecedents de malaltia cardiovascular prèvia, incloent-hi CHD (angina, infart de miocardi, procediments de revascularització coronària), accident cerebrovascular (isquèmic o hemorràgic, incloent-hi atacs isquèmics transitoris) i malaltia arterial perifèrica diagnosticada amb tècniques d'imatge vascular. Per a l'objectiu d'associació entre SF i diabetis es van excloure tots els participants amb antecedents de diabetis a l'inici del seguiment. Es van excloure si tenien antecedents de consum de drogues il·legals, alcoholisme crònic (o ingesta diària total d'alcohol >50 g/dia). Els participants també van ser exclosos si tenien o van ser diagnosticats d'hemocromatosi, afeccions cròniques (com malaltia hepàtica, reumàtica o renal), infecció aguda o inflamació, així com aquells institucionalitzats, aquells que van usar suplementes de ferro o que van reportar alts nivells de proteïna C reactiva o baixos nivells d'hemoglobina (<10 g/dL), VCM (<80) o qualsevol altre biomarcador de ferro (per excloure pacients amb alts nivells de ferritina secundària en malaltia inflamatòria).

Seguiment: es va seguir els participants des de l'1 de gener de 2006 fins a la mort, trasllat a un centre d'atenció primària sense E-CAP o en finalitzar el seguiment (31 de desembre de 2016).

Outcomes: la incidència de cardiopatia isquèmica o CHD es va definir com infart agut de miocardi (mortal o no mortal o angina de pit: ICD-10: I21, I210-I219, I22, I220-I240, I241, I248 i I249). També es va estudiar la incidència d'accident cerebrovascular (AVC) i diabetis.

Variables d'estudi: dades sociodemogràfiques: edat a l'inici de l'estudi, sexe. Es van definir els factors de risc cardiovascular clàssics: pacients amb hipertensió amb codis de diagnòstic (ICD10: I10-I13) o tractament amb fàrmacs antihipertensius; dislipèmia

(codi de diagnòstic E78.x o tractament amb medicaments per reduir el colesterol), diabetis tipus 2 (codis de diagnòstic E11.x o tractament antidiabètic: oral o insulina), tabaquisme (ex/ actual/ no fumador), índex de massa corporal (IMC). Tots els diagnòstics es van registrar a l'inici de l'estudi. També es van avaluar les receptes de medicaments (identificades en els registres de dispensació): aspirina i altres antiplaquetaris.

El risc d'alcoholisme es va mesurar amb l'escala AUDIT i es va classificar de 0 (risc zero) a 3 (risc alt). El recompte de leucòcits es va usar com una mesura d'inflamació quan estava disponible. Els nivells d'SF es van mesurar per immunoturbidimetria (coeficients de variació intra i interassaig <8).

Anàlisi estadística: les anàlisis descriptives de les característiques basals es van presentar com a mitjana, desviació estàndard, intervals de confiança del 95%, mediana i rang interquartil (per a variables contínues) o N (%) per a dades categòriques/binàries. La variable SF es va descriure com a variable contínua i també es va categoritzar en quartils. Els models de regressió de Cox es van utilitzar per calcular les ràtios de perillositat (*hazard ratio*: HR) i IC d'SF i els diferents *outcomes* (CHD, AVC i diabetis), ajustats per edat, sexe, IMC, tabaquisme, diagnòstic d'hipertensió, diabetis i dislipidèmia; i tractament d'hipertensió, diabetis i dislipidèmia. Vam fer models separats per a cada *outcome*. Es va calcular el canvi en el risc de resultats per un augment d'una desviació estàndard (ED) d'SF. En el cas dels quartils de ferritina, es va utilitzar el primer quartil com a referència. El nivell de significació estadística utilitzat per a la prova d'hipòtesis va ser de 0,05. Es van fer anàlisis sensibles addicionals estratificant els resultats per sexe. Les anàlisis es van dur a terme utilitzant el programa R versió 3.2.5 per a Windows.

Consideracions ètiques. L'estudi va ser planejat i executat d'acord amb els principis establerts en la declaració d'Hèlsinki (Associació Mèdica Mundial) i els principis de les millors pràctiques en recerca clínica. El protocol d'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica a la institució.

## 2. Resultats obtinguts

**1. Ferritina sèrica i CHD.** Van ser analitzats un total de 242.084 subjectes amb nivells de ferritina a l'inici de l'estudi, observats durant una mediana de 8,4 anys (IQR de 7,6 a 9,1). Durant el període de seguiment, es van identificar 1.106 casos d'incidència de CHD de 130.099 subjectes analitzats, fet que representa una taxa d'incidència crua de 10 casos per 10.000 persones/any. Als models de regressió de Cox, comparant amb el primer quartil de ferritina, només les dones majors de 50 anys en el segon, tercer i quart quartil d'SF manifesten un risc límit estadísticament significatiu menor de ser diagnosticats amb CHD i ajustats per possibles factors de confusió models (HR de 0,74, IC95%: 0,54-1,01; HR de 0,57, IC95%: 0,42-0,79; HR de 0,71, IC95%: 0,51-1,00, respectivament). Aquesta associació límit desapareix quan s'usen nivells continus de ferritina en lloc de quartils.

**2. Ferritina sèrica i diabetis tipus 2.** Vam incloure 117.233 individus. La mediana de temps de seguiment va ser de 8,4 anys, amb una incidència de diabetis tipus 2 de 7.779 casos. Els models de Cox ajustats que avaluaven l'associació entre SF i diabetis van reflectir: en dones <50 anys (HR = 1,61; IC 95%: 1,31-1,98), en dones >50 anys (HR = 1,42; IC 95%: 1,27-1,59) i en homes (HR = 1,22; IC95%: 1,17-1,27), associats exponencialment amb la incidència de diabetis tipus 2.

**3. Ferritina sèrica i accident cerebrovascular.** Vam incloure en l'estudi 130.099 participants. Es va observar els participants durant una mediana de temps de 8,3 anys (IQR de 7,6 a 9,1). Durant el seguiment, es van identificar 3.856 casos d'incident cerebrovascular dels 130.099 subjectes analitzats, que representaven una taxa d'incidència crua de 37 casos d'accident cerebrovascular per cada 10.000 persones/any. Els models de regressió de Cox van expressar una associació significativa entre SF i AVC en homes (HR = 1,03; IC95%: 1,01-1,07; P = 0,04) i una associació no significativa en dones (HR = 1,01; IC95%: 0,95-1,08; P = 0,74).

## 3. Rellevància i possibles implicacions futures

El nostre estudi, amb diferència el de més grandària de la mostra dut a terme, va demostrar que els nivells elevats d'SF no confereixen un augment de risc de malalties

del cor i qüestiona el seu paper com a factor de risc per a aquesta malaltia a la població mediterrània. Tot i això, els nostres resultats contribueixen a confirmar que els nivells alts d'SF augmenten el risc de diabetis tipus 2. Per tant, es recomana l'avaluació de l'estat de ferro en la detecció i el maneig de la diabetis tipus 2 en la pràctica clínica.

Finalment, hauríem de determinar les diferències relacionades amb el sexe en la regulació del metabolisme del ferro, que poden contribuir a la diferència en la progressió de la malaltia cardiovascular com l'íctus.

#### **4. Bibliografia científica generada**

Reyes C, Aranda-Pons N, Rey-Reñones C, Basora- Gallisà J, Arija V, Tebé C, Flores-Mateo G.

*Association between serum ferritin and acute coronary heart disease: A population-based cohort study.*

Atherosclerosis. 2020 Jan;293:69-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.011. Epub 2019 Dec 13. PubMed PMID: 31865056.

ArijaV, Aranda-Pons N, Rey-Reñones C, Basora- Gallisà J, Arija V, Flores-Mateo G.

*Association between serum ferritin and type 2 Diabetes: A population-based cohort study.* Diabetes Care (sotmès a revisió).

Reyes C, Aranda-Pons N, Rey-Reñones C, Basora- Gallisà J, Tebé C, Flores-Mateo G.

*Association between serum ferritin and stroke: A population-based cohort study.*

Atherosclerosis (sotmès a revisió).