

Asociación entre la anchura de la distribución del eritrocito y el síndrome metabólico

Association between erythrocyte distribution width and the metabolic syndrome

Rosas-Cabral A, Gutiérrez-Campos R, Villafán-Bernal R, Huitrón-Castro N, Prieto-Macías J, Martín del Campo Cervantes J, Muñoz-Montiel YG, Gutiérrez-Padilla P, Capilla-García MH, Martínez-Montesano EA, López-Fabila CA

Alejandro Rosas-Cabral

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

R. Gutiérrez-Campos

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

R. Villafán-Bernal

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

N Huitrón-Castro

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

J. Prieto-Macías

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

Judith Martín del Campo Cervantes

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

YG Muñoz-Montiel

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

P. Gutiérrez-Padilla

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

MH. Capilla-García

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

EA. Martínez-Montesano

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

CA. López-Fabila

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

Lux Médica

Universidad Autónoma de Aguascalientes,

México ISSN: 2007-1655

Periodicidad: cuatrimestral

vol. 18, núm. 52, 2023

luxmedica.editorial@gmail.com

Recepción: 18 mayo 2022

Aprobación: 27 septiembre 2022

DOI:

<https://doi.org/10.33064/52m20233714>

URL:

<https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/view/3714>

Resumen. Objetivo. Determinar si existe una asociación entre el incremento de la anchura de la distribución del eritrocito y el síndrome metabólico o alguno de sus componentes.

Materiales y métodos. Realizamos un estudio de casos y controles en un grupo de sujetos que asistieron a la Unidad Médico Didáctica de la Universidad Autónoma de Aguascalientes entre enero de 2018 y junio de 2019. Analizamos variables demográficas, los componentes del síndrome metabólico y los parámetros de la biometría hemática de los casos y los de los controles. Se compararon mediante *t de Student*, X^2 y Análisis de correlación de Pearson. Se consideró diferencia estadística con un valor de $p < 0.05$ con dos colas.

Resultados. Incluimos a 168 pacientes (80 hombres, 88 mujeres) y 342 controles (144 hombres, 198 mujeres). El valor promedio de la anchura de la distribución del eritrocito para los casos fue de $13.84 \pm 1.12\%$, y el de los controles fue de $12.27 \pm 1.17\%$ ($p = 0.00001$). El valor promedio del volumen plaquetario medio de los casos fue de 9.98 ± 0.58 fl, y para los controles fue de 8.52 ± 0.63 fl ($p = 0.01$).

En el análisis de correlación encontramos únicamente una asociación inversa entre los valores de la anchura de la distribución del eritrocito y los del colesterol HDL de -0.38 , ($p = 0.01$).

Conclusiones. La anchura de la distribución del eritrocito y el volumen plaquetario medio de los pacientes fueron significativamente mayores que los de los controles. Existe una asociación negativa significativa entre la anchura de la distribución del eritrocito y el colesterol HDL.

Palabras clave: Anchura de la distribución del eritrocito, volumen plaquetario medio, síndrome metabólico, colesterol HDL.

Abstract: Objective. To determine if there is an association between the increase in the red blood cell distribution width and the metabolic syndrome or any of its components.

Materials and methods. We carried out a case-control study in a group of subjects who attended the Didactic Medical Unit of the Autonomous University of Aguascalientes between January 2018 and June 2019. We analyzed demographic variables, the components of the metabolic syndrome and the parameters of



the hematic biometry of the cases and those of the controls. They were compared using Student's t , X^2 and Pearson's Correlation Analysis. A value of $p < 0.05$ with two tails was considered statistical difference.

Results. We included 168 patients (80 men, 88 women) and 342 controls (144 men, 198 women). The mean value of the erythrocyte distribution width for the cases was $13.84 \pm 1.12\%$ and that of the controls was $12.27 \pm 1.17\%$ ($p = 0.00001$).

The mean value of the mean platelet volume of the cases was 9.98 ± 0.58 fl and for the controls it was 8.52 ± 0.63 fl ($p = 0.01$).

In the correlation analysis we found only an inverse association between the values of the red blood cell distribution width and those of HDL cholesterol of -0.38 , ($p = 0.01$).

Conclusions. The red blood cell distribution width and mean platelet volume of patients were significantly greater than those of controls. There is a significant negative association between the red blood cell distribution width and HDL cholesterol.

Keywords: Red blood cell distribution width, men platelet volume, metabolic syndrome, HDL cholesterol.

Introducción

El síndrome metabólico es un factor de riesgo múltiple que se origina por resistencia a la insulina acompañada de alteración en el depósito y función del tejido adiposo,¹ predice el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y conduce a un elevado riesgo de muerte cardiovascular.²

En los Estados Unidos de América se ha estimado una prevalencia del síndrome metabólico de 35.6% en mujeres y 30.3% en hombres.³ En Latinoamérica, si se emplean los criterios del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), la prevalencia de síndrome metabólico ajustada a la edad, se ha reportado en Brasil en 29%, en Perú en 18.1%, en Colombia en 34.8% y en México en 36.8%,⁴ no obstante, si se emplean los criterios de la International Diabetes Federation (IDF) en nuestro país la prevalencia se incrementa a 49.8%.⁵ Esto convierte al síndrome metabólico en un importante problema de salud para México, aunado al hecho de que algunos de sus componentes –la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus– constituyen también importantes problemas de salud pública como entidades independientes.

Aunado a su elevada prevalencia, existen diferentes reportes que definen al síndrome metabólico como una entidad inflamatoria crónica de bajo grado,^{6, 7, 8, 9} y se ha documentado que el incremento de la insulina, del factor de crecimiento similar a la insulina y de la resistencia a la insulina en estos pacientes aumenta la respuesta inflamatoria,¹⁰ lo que eleva la producción de IL-6 y de otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa.¹¹ Lo anterior puede conducir a una supresión de la eritropoyesis debido a una inhibición de las unidades formadoras del brote eritroide y de las unidades formadoras de colonias eritroides, lo cual reduce la producción de eritrocitos; aunque, por otro lado, puede incrementarse la eritropoyesis en pacientes obesos con presencia de apnea

obstructiva del sueño de manera secundaria a la obesidad.¹² Estos cambios en la eritropoyesis favorecen la presencia de eritrocitos de diferentes tamaños, lo cual se traduce en la presencia de anisocitosis. Así mismo, se ha demostrado que la inflamación crónica incrementa los niveles de hepcidina,¹³ proteína reguladora de la homeostasis del hierro, la cual se ha encontrado disminuida en los pacientes con obesidad y síndrome metabólico.¹⁴ Todos estos reportes hacen factible considerar que la alteración de la eritropoyesis en el síndrome metabólico tiene una fuerte relación con el fondo inflamatorio, ya totalmente documentado y aceptado como etiología del mismo.

La distribución de la anchura del eritrocito (ADE) es un marcador de la presencia de anisocitosis cuando se encuentra en valores >14%, y se emplea en combinación con otros parámetros clínicos para el diagnóstico diferencial de las anemias.¹⁵ Aunado a lo anterior, recientemente Lippi y colaboradores reportaron que el ADE representa un nuevo biomarcador de inflamación debido a que existe una fuerte correlación positiva entre el nivel del ADE y el nivel de la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad.¹⁶

Por tal razón, en este trabajo nosotros nos proponemos determinar si existe una asociación entre el ADE y la presencia del síndrome metabólico o alguno de sus componentes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles, en el que se estudió a un grupo de 168 pacientes con síndrome metabólico y 342 controles sanos atendidos en la Unidad Médico Didáctica (UMD) de la Universidad Autónoma de Aguascalientes de enero de 2018 a junio de 2019, para determinar si existe asociación entre el síndrome metabólico y cada uno de los diferentes elementos que lo integran con la presencia de un ADE elevado.

Análisis estadístico: Las variables estudiadas fueron: edad, género, peso, talla, circunferencia de la cintura, cuenta de leucocitos, cuenta de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, volumen globular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, ADE, cuenta de plaquetas, volumen plaquetario medio (VPM), tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, glucosa sanguínea en ayuno, triglicéridos en sangre y colesterol de alta densidad.

Se determinaron el promedio, rango, desviación estándar y porcentaje de cada variable en pacientes con síndrome metabólico y se compararon con los de los controles sanos. Así mismo, se estudiaron los valores de estos parámetros en el subgrupo de pacientes con tres marcadores de síndrome metabólico versus los pacientes con cuatro o cinco marcadores de síndrome metabólico. Se realizó estadística descriptiva para determinar las características demográficas de la población a estudiar, se utilizó *t de Student* para las variables continuas y para las variables categóricas χ^2 , y análisis de correlación de Pearson para buscar la correlación entre variables numéricas. Se consideró diferencia estadística un valor de $p < 0.05$ con dos colas.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció al cumplir tres de los siguientes criterios según el NCEP-ATPIII: 1) Sobrepeso u obesidad, circunferencia de la cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres, 2) Hiperglicemia mayor de 100 mg/dl, o diagnóstico establecido de diabetes mellitus, o paciente recibiendo tratamiento para diabetes mellitus, 3) Tensión arterial \geq 130/85 mm Hg, diagnóstico establecido de hipertensión arterial, o tratamiento del mismo, y 4) hipertrigliceridemia mayor de 150 mg/dl, HDL menor de 40 en hombres y de 50 mg/dl en mujeres.¹⁶ Se excluyeron del estudio: Pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, evento vascular cerebral, isquémico o embólico, insuficiencia renal terminal, gota, cáncer, embarazo, enfermedades inflamatorias severas, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar, enfermedad infecciosa aguda o crónica, uso de drogas antiplaquetarias, pacientes con alteraciones en las pruebas de función hepática, y pacientes con complicaciones secundarias de diabetes mellitus, trauma o cirugía en los últimos seis meses.

Resultados

Se estudiaron 168 casos (88 mujeres y 80 hombres) y 342 controles (198 mujeres y 144 hombres).

Se obtuvieron promedio, rango y desviación estándar de cada una de las variables relevantes para el estudio, se determinó su normalidad mediante prueba de bondad de ajuste. Una vez determinada la normalidad de su distribución se realizaron comparaciones mediante *T de Student*.

El promedio de la edad para los casos fue de 47.6 ± 11 años con rango de 18 a 77 y para los controles de 45.6 ± 12 con rango de 20 a 82 años. Al comparar ambos promedios se observa que no existe diferencia significativa entre ambas poblaciones ($p=0.06$).

En la tabla 1 se describen los diferentes componentes del síndrome metabólico en ambas poblaciones y se puede observar que son significativamente diferentes como es esperado.

Tabla 1. Componentes del síndrome metabólico en 510 pacientes y sujetos sanos que acuden a la Unidad Médico Didáctica de la Universidad Autónoma de Aguascalientes

Parámetro	Casos (n=168)		Controles (n=342)		p
	Promedio \pm DS	Rango	Promedio \pm DS	Rango	
Colesterol HDL (mg/dl)	37.4 ± 10.3	14.4-82	44.7 ± 16.7	16-121	0.00003
Triglicéridos (mg/dl)	204.6 ± 122	43-963	128 ± 69.3	33-701	0.00004
Glucosa (mg/dl)	110 ± 35.6	74-374	91.4 ± 14	66-184	0.00001
HAS (mmHg)	124.9 ± 17.6	92-120	112.4 ± 12.2	80-166	0.00002
HAD (mmHg)	79.4 ± 9.9	50-100	72.2 ± 9	50-110	0.00002
Circunferencia de la cintura (cm)	97.36 ± 10.57	80-129	85.33 ± 13.3	60-124	0.00002

HAS = Hipertensión arterial sistólica, HAD= Hipertensión arterial diastólica, DS = Desviación estándar.

En cuanto a los valores de la biometría hemática en ambas poblaciones los mismos se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros de la biometría hemática en 510 pacientes con síndrome metabólico y sujetos sanos que acuden a la Unidad Médica Didáctica de la Universidad Autónoma de Aguascalientes

Parámetro	Casos (n=168)		Controles (342)		p
	Promedio ± DS	Rango	Promedio ± DS	Rango	
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	6.24±1.50	2.9-10.6	6.64±1.7	3.6-10.8	0.20
Eritrocitos (x10 ¹² /L)	4.78±0.55	3.56-7.4	4.81±0.4	3.8-7.4	0.85
Hemoglobina (mg/dl)	14.34±1.83	12-19.1	14.91±1.27	5.17-19.1	0.03
Hematocrito (%)	44.4±4.3	33.3-54	43.35±4.5	30.3-56.4	0.008
HCM (picogramos)	30.35±2.20	20.1-34.7	30.78±1.23	27.8-33.1	0.13
CHCM (g/dl)	33.79±1.99	28.2-37.7	33.76±2.05	30.1-36.9	0.94
VGM (fermolitros)	89.64±7.30	58-105)	85.9±6.81	(81-106)	0.16
ADE (%)	13.84±1.39	10-17	12.27±1.17	10-15.5	0.0001
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	250.139±59.52	125-465	242.135±46.24	132-332	0.38
VPM (fermolitros)	9.98±0.58	8.9-13.6	8.52±0.63	7.6-10.9	0.01

HCM = Hemoglobina corpuscular media, CHCM = Concentración de hemoglobina corpuscular media, VGM = Volumen globular medio, VPM = Volumen plaquetario medio, ADE = Distribución de la anchura del eritrocito. DS= Desviación estándar

El promedio de la cuenta de leucocitos fue de $6.24 \pm 1.50 \times 10^9/L$ para los controles y de $6.64 \pm 1.7 \times 10^9/L$ para los casos, sin mostrar diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.20$).

El promedio de eritrocitos en los controles fue de $4.84 \pm 0.4 \times 10^{12}/L$ y el de los casos fue de $4.78 \pm 0.55 \times 10^{12}/L$, los cuales al ser comparados mediante *T de Student* no muestran diferencia significativa entre ellos ($p=0.85$).

El promedio del valor de la hemoglobina corpuscular media fue de 30.78 ± 1.23 pg para los controles y de 30.35 ± 2.20 pg para los casos, lo cual no es estadísticamente diferente ($p=0.13$).

El promedio del valor de la concentración de hemoglobina corpuscular media fue de 33.76 ± 2.05 g/dl para los controles y de 33.79 ± 1.99 g/dl para los casos, lo cual tampoco muestra diferencia estadísticamente significativa ($p=0.94$).

Los valores promedio de las plaquetas fueron de $242.135 \pm 46.24 \times 10^9/L$ para los controles y de $250.139 \pm 59.52 \times 10^9/L$ para los casos, lo cual no muestra diferencia significativa ($p=0.38$).

El valor promedio del hematocrito muestra una diferencia significativa entre los controles ($43.35 \pm 4.5\%$) y los casos ($44.4 \pm 4.3\%$), con un valor de p de 0.008, como se puede observar en la figura 1.

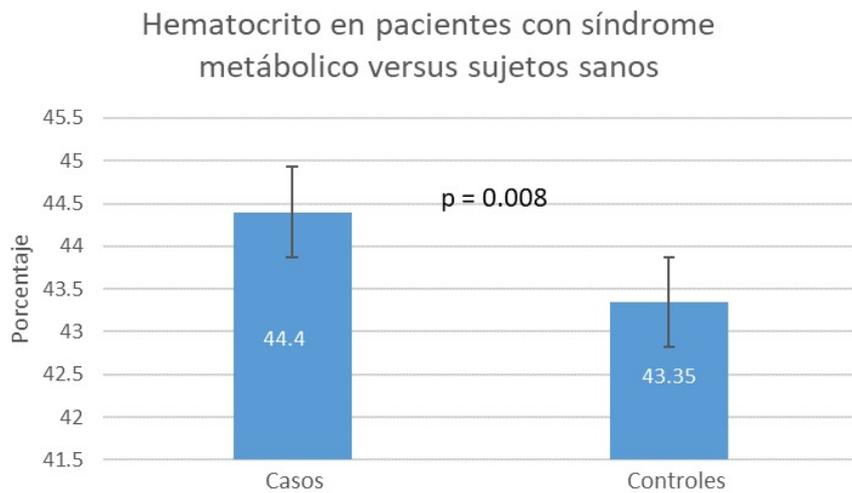


Figura 1

El valor promedio del ADE fue significativamente menor al compararlo mediante *T de Student* ($12.27 \pm 1.17\%$) para los controles versus el de los pacientes ($13.84 \pm 1.39\%$)

($p=0.0001$). Lo cual se puede observar en la Tabla 2 y en la figura 2.

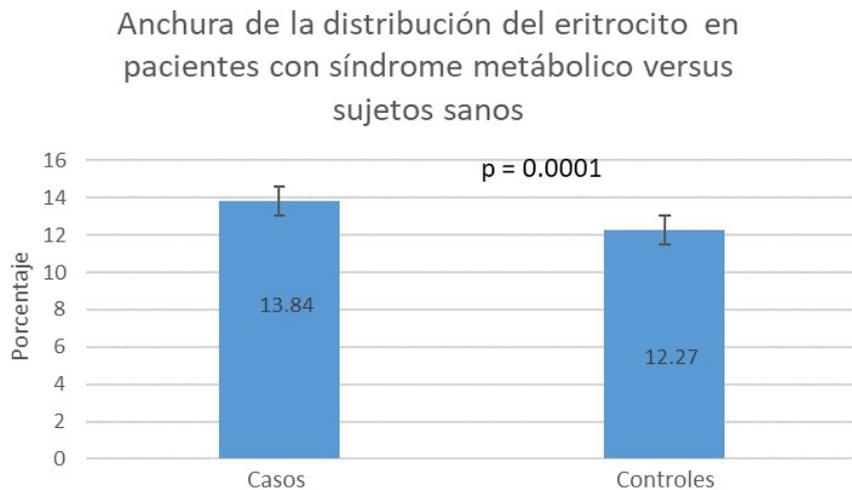


Figura 2

El promedio del volumen plaquetario medio para los controles fue de 8.52 ± 0.63 fl y el de los casos fue de 9.98 ± 0.58 fl, los cuales muestran diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ($p=0.01$). tabla 2, figura 3.

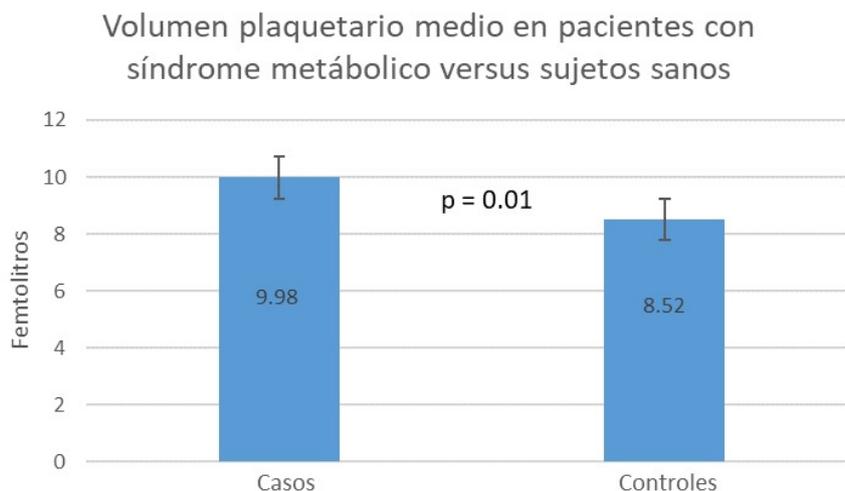


Figura 3

De la misma manera, los valores promedio de la hemoglobina son estadísticamente diferentes entre los controles (14.91 ± 1.27 mg/dl) y los casos (14.34 ± 1.83 mg/dl) con un valor de $p = 0.03$, como se puede observar en la tabla 2 y la figura 4.

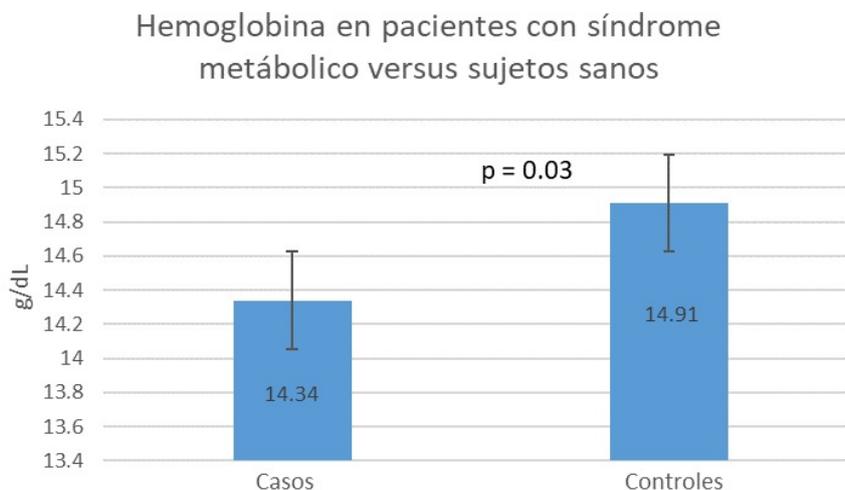


Figura 4

En cuanto a los valores de VPM, los pacientes con tres criterios tuvieron un VPM en promedio de 9.19 ± 1.2 ($r=6.9-13.6$) fl y los de cuatro o cinco criterios tuvieron 8.76 ± 0.92 ($r=7.4-9.5$) fl, con una $p=0.44$

Al comparar a los pacientes con tres criterios de síndrome metabólico con aquellos pacientes con cuatro o cinco criterios encontramos que los valores del colesterol HDL en promedio para los primeros pacientes fue de 38.29 ± 10.62 ($r=14.4$ a 82) mg/dl, y para los segundos de 35.51 ± 9.49 ($r=18-67.4$) mg/dl, no siendo estadísticamente diferentes ($p=0.10$).

Los valores del ADE en los pacientes con tres criterios de síndrome metabólico según el NCEP-ATP III fueron de 13.67 ± 0.99 ($r=11.1-16$) y con cuatro o cinco criterios fueron de 15.26 ± 1.26 ($r=13.9-17$) siendo estadísticamente diferente ($p=0.002$). Tabla 3.

Tabla 3. Comparación de los valores del ADE en 168 pacientes con síndrome metabólico que acuden a la UMD de la Universidad Autónoma de Aguascalientes

Parámetro	Pacientes con 3 criterios		Pacientes con 4 o 5 criterios		p
	Promedio \pm DS	Rango	Promedio \pm DS	Rango	
ADE (%)	13.67 ± 0.99	11.1-16	15.26 ± 1.26	13.9-17	0.002

UMD = Unidad Médico Didáctica

Al buscar correlaciones entre los componentes del síndrome metabólico y los valores de los diferentes parámetros de la biometría hemática encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa entre el valor del ADE y el del colesterol HDL mediante correlación de Pearson ($r=-0.38$, $p=0.01$). De la misma manera, el valor del diámetro de la cintura se correlacionó en forma positiva con el del ADE con un índice de correlación de Pearson de 0.54 ($p=0.001$).

Así mismo, encontramos que un valor del ADE mayor del 13%, detecta la presencia de síndrome metabólico con una sensibilidad del 82.6% y una especificidad de 80.3%.

Discusión

Nosotros encontramos un ADE significativamente mayor entre los pacientes con síndrome metabólico que en los sujetos sanos. Esto sugiere un papel de este parámetro como marcador de esta enfermedad, lo que puede hacer más eficiente el empleo de la biometría hemática por los médicos que valoran a algún paciente y orientar de manera más dirigida la búsqueda de pacientes con síndrome metabólico con un mayor índice de confianza y sin mayor costo para el paciente.

Los valores elevados de la anchura de la distribución del eritrocito se han asociado con resultados adversos en diferentes patologías, como el infarto agudo al miocardio,¹⁷ la insuficiencia cardíaca,¹⁸ la hipertensión arterial¹⁹ y la preeclampsia.²⁰

Además, Li y cols reportaron que una elevación del ADE puede predecir la pérdida temprana de la función renal en pacientes hipertensos.²¹ Así mismo, Den Harder y colaboradores han reportado que la elevación del ADE se asocia positivamente con el índice de calcificación de las arterias coronarias.²² Todos estos hechos sugieren que el ADE puede ser empleado como un marcador de enfermedad cardiovascular. Nuestro grupo ha demostrado esta asociación como predictor de muerte temprana en el infarto agudo al miocardio y de la severidad de la preeclampsia,^{23,24} aunque el mecanismo detrás de esta asociación no es del todo clara, se ha sugerido que la elevación del ADE es un marcador de

enfermedades con fondo inflamatorio y tiene como principal ventaja su fácil accesibilidad y bajo costo.

El ADE es un parámetro que se obtiene de manera sistemática y sin ningún costo agregado al valor de una biometría hemática (BH) realizada con un citómetro de flujo, aunado al hecho de que la BH es uno de los exámenes de laboratorio más frecuentemente indicados por los médicos, estimándose que en un año se realizan alrededor de 300 millones de estas pruebas en los Estados Unidos de América²⁵, lo cual hace que su costo sea bajo y accesible para la mayor parte de los pacientes. Contrario a la determinación de los parámetros de laboratorio que el NCEP ATP III requiere para la integración del diagnóstico de síndrome metabólico,²⁶ como es el caso del perfil de lípidos y, en particular, la determinación de colesterol de alta y baja densidad, los cuales tienen un costo en el mercado nacional del triple o cuádruple del valor de una BH. Por ejemplo, Porchia y colaboradores refieren que para el Instituto Mexicano del Seguro Social el costo de las pruebas sanguíneas para diagnosticar síndrome metabólico es de \$728.77 pesos por paciente (US\$37.45), costo que es con mucho superior al de una biometría hemática completa realizada con un citómetro de flujo y que proporciona el valor del ADE.²⁷

Nosotros también encontramos que el valor de la hemoglobina fue significativamente diferente entre los pacientes con síndrome metabólico y los controles. Esto es acorde a lo referido por algunos autores y puede ser atribuido a que una elevación de la cifra de hemoglobina se asocia con un incremento en la viscosidad sanguínea y una disminución en el flujo sanguíneo microvascular, lo cual puede contribuir a un estado de resistencia a la insulina relacionada con el flujo. Así mismo, la hemoglobina induce vasoconstricción por limitación del aporte de óxido nítrico a las células del músculo liso vascular.^{28,29}

Al buscar la asociación entre el ADE y los diferentes componentes del síndrome metabólico, nosotros encontramos una asociación negativa entre el valor del ADE y el del colesterol-HDL. Esto es acorde a lo referido por otros investigadores en pacientes con enfermedad coronaria y se ha relacionado con el hecho de que el colesterol HDL puede prevenir la migración de los macrófagos en la aterosclerosis y promueve la exportación del colesterol-HDL oxidado con lo que disminuye la inflamación y el daño endotelial.^{30,31} No obstante, es contrario a lo reportado por Laufer y colaboradores, quienes encontraron que el componente del síndrome metabólico que más se asocia con una elevación del ADE es la hipertensión arterial.³²

Diversos autores han reportado que el Volumen Plaquetario Medio se encuentra elevado significativamente en los pacientes con síndrome metabólico en comparación con controles sanos.^{33,34} Nosotros realizamos un hallazgo similar aunque con menor significancia que la elevación del ADE. No obstante, este hallazgo hace más relevante el análisis detallado de la biometría hemática completa en cualquier paciente, debido al hecho de que en un mismo estudio podemos echar mano de dos parámetros que nos indican daño endotelial, riesgo de trombosis y enfermedad cardiovascular, sin incrementar el costo y aumentando la certeza diagnóstica sobre la posibilidad de que el paciente sea portador de síndrome metabólico.

Lo anterior también resulta relevante al considerar que, al igual que otros autores, nosotros encontramos que el valor del ADE es mayor en los pacientes con síndrome metabólico con cuatro o cinco criterios, versus los que tienen solo tres criterios, lo cual es importante debido a que un ADE elevado también puede ser marcador de la severidad del síndrome metabólico¹ y alertaría sobre la necesidad de establecer el diagnóstico de síndrome metabólico en ese paciente.

Nosotros estudiamos diferentes valores de corte del ADE reportados por otros autores para diagnosticar el síndrome metabólico^{32,35} y hallamos que un valor del ADE >13% tiene una sensibilidad del 82.6% y una especificidad de 80.3%, para detectar el síndrome metabólico en nuestra población, lo cual hace a este parámetro un marcador confiable de la enfermedad y con un menor costo.

En conclusión, nosotros documentamos una relación entre el ADE y el síndrome metabólico y uno de sus componentes, por lo que consideramos que es factible utilizar el mismo como un factor de escrutinio para determinar la presencia del síndrome metabólico con la consecuente disminución en el costo, tanto para los pacientes de manera individual como para las instituciones de salud.

Bibliografía

1. Farah S, Kamishi-Farah R. Significance of MPV, RDW with the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015. 123(9): 567-70.
2. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial investigators. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2008. 117(2): 163-168.
3. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*. 2015. 313(19): 1973-1974.
4. Heiss G, Snyder ML, Teng Y, Scheniderman N, Llabre MM, Cowie C et al. Prevalence of metabolic syndrome among Hispanics/Latinos of diverse background: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Diabetes Care*. 2014. 37: 2391-9.
5. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Avila-Burgos L. Metabolic Syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex*. 2010. 52(Suppl1): S11-18.
6. Jiang N, Li Y, Shu T, Wang J. Cytokines and inflammation in adipogenesis: an updated review. *Front Med* 2019. 13(3): 314-329.
7. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018. 36(1): 14-20.
8. Saltiel AR, Oleksy M. Inflammatory mechanism linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017. 127(1): 1-4.
9. Laufer PM, Hayakuk O, Finkelstein A, Halkin A, Revivo M, Elbaz M, Herz I, Keren G, Banai S, Arbel Y. High red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015. 63(1): 35-43.
10. Vuong J, Qiu Y, La M, Clarke G, Swinkles DW, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist

- circumference: Should obese patients have their own “normal values?”. *Am J Hematol.* 2014. 89: 671-677.
11. Cartier A, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Després J. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. 93: 1931-1938.
 12. Graham JJ, Ryall RG, Wise PH. Glycosylated haemoglobin and relative polycythaemia in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1980. 18: 205-207.
 13. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkles DW. Hepcidin in human disorders: diagnostic implications. *Clin Chem.* 2011. 57: 1650-1669.
 14. Tussing-Humphreys I, Pusatcioglu C, Nemeth E, Braunschewig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet.* 2012. 112: 391-400.
 15. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2003. 78: 1274-1280.
 16. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009. 133(4): 628-32.
 17. Borné Y, Smith JG, Melander O, Engstrom G. Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study. *Heart.* 2014. 100(14): 1119-24.
 18. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007. 50:40-47.
 19. Seok-Gyo S, Mi-Yeon L, Sang HP, Ji MH, Kyu-Beck L, Hyang K, Young YH. The association between red cell distribution width and incident hypertension in Korean adults. *Hypertens Res.* 2020. 43(1): 55-61.
 20. Yilmaz ZV, Yilmaz E, Küçüközkan T. Red blood cell distribution width: A simple parameter in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016. 6(4): 285-287.
 21. Li ZZ, Chen L, Yuan H, Zhou T, Kuang ZM. Relationship between red blood cell distribution width and early-stage renal function damage in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 2012. 32(12): 2450-5.
 22. Den Harder AM, de Jong PA, de Groot MCH, Wolterink JM, Budde RPJ, Isgum I, van Solinge WW, Ten Berg MJ, Lutgens E, Veldhuis WB, Haitjema S, Hoefler IE, Leiner T. Commonly available hematological biomarkers are associated with the extent of coronary calcifications. *Atherosclerosis.* 2018. 275: 166-173.
 23. Viana-Rojas JA, Rosas-Cabral A, Prieto-Macías J, Terrones-Saldívar MC, Arcos-Noguez P, Bermúdez-Gómez J, Martínez-Padilla LE, Sandoval-Valdez DA, Hernández-González F, Serrano-Díaz LC. Relation of red cell distribution width and mean platelet volumen with the severity of preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017. 55(2): 176-181.
 24. Rosas-Cabral A, Viana-Rojas JA, Prieto-Macías J, del Carmen Terrones-Saldívar M, Gutiérrez-Campos R, Ponce-Campos SD, de Jesús de Lara-Castañeda J. The association between red cell distribution width (RDW) and short-term mortality risk in patients with acute coronary syndrome (ACS). *Gac Med Mex.* 2016. 152(1): 70-7.
 25. Steindel SJ, Rauch WJ, Simon MK, Handsfield J. National Inventory of Clinical Laboratory Testing services (NICLTS). Development and test distribution for 1996. *Arch Pathol Lab Med.* 2000. 124: 1201-1208.

26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001. 285: 2486-2497.
27. Porchia LM, Lara-Solís B, Torres-Rasgado E, González-Mejía ME, Ruiz-Vivanco G, Pérez-Fuentes R. Validation of a non-laboratorial questionnaire to identify metabolic síndrome among a population in central Mexico. *Rev Panam Salud Pública*. 2019. 43: e9.
28. Nebeck K, Gelaye B, Lemma S, Berhane Y, Bekele T, Khali A, Haddis Y, Williams MA. Hematological parameters and metabolic syndrome: findings from an occupational cohort in Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr*. 2012. 6(1): 22-27.
29. Ahmadzadeh J, Mansorian B, Attari MM, Mohebbi I, Naz-Avar R, Moghadam K, Ghareh-Bagh SAK. La asociación entre los parámetros hematológicos y el síndrome metabólico en hombres iraníes: un estudio a gran escala de un solo centro. *Diabetes Metab Syndr*. 2018. 12(1): 17-21.
30. Raza H, Noor T, Umer S, Fatima M, Imran A, Malik N. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Cureus*. 2022. DOI: 10.7759/cureus.23132.
31. Avci E, Kiris T, Demirtas AQ, Kadi H. Relación entre el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y el ancho de distribución de glóbulos rojos en pacientes con enfermedad coronaria. *Lipid Health Dis*. 2018. 17(1): 53.
32. Laufer PM, Havakuk O, Finkelstein A, Halkin A, Revivo M, Elbaz M, Herz I, Keren G, Banai S, Arbel Y. El ancho de la distribución de glóbulos rojos elevado está asociado con el síndrome metabólico. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015. 63(1): 35-43.
33. Abdel-Moneim A, Mahmoud B, Sultan EA, Mahmoud R. Relación de leucocitos, índices de plaquetas y adipocitocinas en pacientes con síndrome metabólico. *Diabetes Metab Syndr*. 2019. 13(1): 874-880.
34. Furman-Niedzicko A, Rostoff P, Rychlak R, Golinska-Grzybala K, Wilczynska-Golonka M, Golonka M, Nessler J. Relación entre la obesidad abdominal, recuento sanguíneo de plaquetas y volumen medio de plaquetas en pacientes con síndrome metabólico. *Diabetes Metab Syndr*. 2019. 13(1): 874-880.
35. Ran D, Wang J, Li H, Li Y, Li Z. Ancho de distribución de glóbulos rojos y grosor íntima-media de la carótida en pacientes con síndrome metabólico. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017. 17(1): 44.