
Ricardo Jose Tófano

**HIPERFERRITINEMIA E PARÂMETROS METABOLICOS EM
PACIENTES ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE CARDIOLOGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para a obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação

Orientador: Prof. Dra. Sandra Maria Barbalho

Co-orientador: Prof. Dr. Adriano Cressoni Araújo

MARÍLIA 2020

Tofano, Ricardo José

Hiperferritinemia e parâmetros metabólicos em pacientes atendidos em uma unidade de cardiologia / Ricardo José Tofano. - Marília: UNIMAR, 2020.

46f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

1. Doença Cardiovascular 2. Hiperferritinemia 3. Síndrome Metabólica I. Tofano, Ricardo José

CDD – 616.1

FOLHA DE APROVAÇÃO

RICARDO JOSÉ TOFANO

**HIPERFERRITINEMIA E PARÂMETROS METABÓLICOS EM PACIENTES
ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE CARDIOLOGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientador: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

Aprovado em: __/__/____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações _____

DEDICATÓRIA

Três verbos existem que, bem conjugados, serão lâmpadas luminosas em nosso caminho: Aprender, Servir e Cooperar.

Três atitudes exigem muita atenção: Analisar, Reprovar e Reclamar.

De três normas de conduta jamais nos arreenderemos: Auxiliar com a intenção do bem, Silenciar e Pronunciar frases de bondade e estímulo.

Três diretrizes manter-nos-ão, invariavelmente, em rumo certo: Ajudar sem distinção, Esquecer todo mal e Trabalhar sempre.

Três posições devemos evitar em todas as circunstâncias: Maldizer, Condenar e Destruir.

Possuímos três valores que, depois de perdidos, jamais serão recuperados: A hora que passa, A oportunidade e A palavra falada.

Três programas sublimes se desdobram à nossa frente, revelando-nos a glória da Vida Superior: Amor, Humildade e Bom ânimo.

Que o Senhor nos ajude, pois, em nossas necessidades, a seguir sempre três abençoadas regras de salvação: Corrigir em nós o que nos desagrade em outras pessoas, Amparar-nos mutuamente, Amar-nos uns aos outros. (Chico Xavier)

Não tenho dúvida que esse poema traduz a trajetória desse trabalho, que começou como um sonho e se tornou uma realidade.

Com o carinho de minha esposa (Viviane) que sempre me incentivava. O amor é uma força que transforma o destino (Chico Xavier).

A felicidade de conhecer e trabalhar com pessoas maravilhosas e companheiras. Lembro-me do dia que a Sandra (hoje minha orientadora) e o Marcelo Dib me procuraram em busca de parceria.

Se não fossem vocês, esse trabalho não teria sido concluído. Obrigado pela oportunidade, confiança e Amor.

AGRADECIMENTOS

Dizer obrigado, às vezes, não é suficiente para agradecer as tão amáveis e gentis pessoas, que nos momentos das nossas vidas, estão ao nosso lado e nos incentivando.

Portanto obrigado aos meus pais Norberto e Maria Aparecida (Cida) que com todas as dificuldades me proporcionaram a possibilidade de iniciar minha vida acadêmica.

Obrigado à Unimar/Hospital Beneficente Unimar (HBU) que, em 2003, iniciou o sonho de ter um serviço de cardiologia intervencionista que me abriu as portas, confiou nas nossas ideias e no nosso trabalho, possibilitando a coleta de dados. Não poderia esquecer da Dra. Dolores que me fez o convite de retornar à Marília para montarmos o serviço de Hemodinâmica.

Obrigado à minha orientadora Prof. Dra. Sandra que acreditou em mim. Obrigado pela paciência, carinho e competência que me conduziu nessa jornada.

Obrigado ao Prof. Dr. Marcelo Dib, que além de acreditar em mim, sempre foi um parceiro de primeira hora.

Obrigado ao casal Prof. Dr. Adriano e Prof. Dra. Ellen pelo carinho que sempre dispensaram a mim e ao meu trabalho, que o grande arquiteto do universo os ilumine e guarde sempre.

E por fim obrigado aos grandes amores da minha vida, Viviane (esposa) e Isabela (filha querida), sem vocês nada seria possível, “*Amo Muito*”. ***Viver é sempre dizer aos outros que eles são importantes. (Chico Xavier)***

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antônio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Dr. Carlos Henrique Bertoni Reis, Diretor técnico do Hospital Beneficente UNIMAR;

A Profa. Dra. Maria Elizabeth da Silva Hernandes Correa, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. José Pedro Trevisan Novaretti, Diretor Clínico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao coordenador do programa de pós-graduação Prof. Dr. Rogério Buchaim;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

Às secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio;

Muito obrigado!

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) atualmente ocupa a posição de maior problema de saúde pública tanto em homens quanto em mulheres no mundo todo. A Síndrome de Sobrecarga de Ferro ou Hiperferritinemia Dismetabólica, cujo mecanismo ainda não está bem estabelecido, está relacionada com a hiperferritinemia (HF) associada a pelo menos uma característica da SM e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Muitos estudos mostram haver relação entre SM e resistência à insulina e níveis de ferritina. O ferro contribui para a lesão hepática por ser um potente catalisador de oxidação e leva ao aumento do estresse oxidativo, que por sua vez causa peroxidação lipídica, levando a várias condições patológicas. Em virtude do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre os parâmetros da HF e da SM em pacientes com risco cardiovascular. Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, este estudo avaliou 269 prontuários de pacientes atendidos em uma unidade de cardiologia em um hospital de nível terciário, onde foram avaliados parâmetros antropométricos, bioquímicos e a presença de hiperferritinemia. Os resultados mostraram que 57% dos homens e 49.5% das mulheres apresentaram SM; 44% dos homens e 11% das mulheres apresentaram HF. A presença de SM e hipertrigliceridemia aumentaram as chances de HF em até 2.1 e 1.88 vezes, respectivamente, enquanto o sexo as aumenta em até 6.2 vezes. Pacientes com HF possuem valores mais altos de proteína C reativa, ferritina e da porcentagem de saturação transferrina independentemente da presença de SM. O modelo de análise de regressão linear indicou que as variáveis consideradas neste estudo explicam menos de 30% da variação de ferritina e que a presença de SM em homens é responsável por 22% na variação da probabilidade de ocorrência de HF. Pode-se concluir que a HF está estreitamente associada aos componentes da SM nesta população estudada.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica; Ferritina; Glicemia, Lipídeos; Doenças Cardiovasculares

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) currently occupies the position of a major public health problem in both men and women worldwide. Iron overload syndrome or dysmetabolic hyperferritinemia is related to hyperferritinemia (HF) associated with at least one characteristic of the MS and the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Many studies have shown a relationship between MS and insulin resistance and ferritin levels. Iron contributes to liver injury by being a potent oxidation catalyst and leads to increased oxidative stress, which in turn causes lipid peroxidation, leading to several pathological conditions. In view of the above, this study aimed to assess the association between the parameters of FH and MS in patients at cardiovascular risk. After approval by the Human Ethics Committee, this study evaluated medical records of patients assisted at a cardiology unit in a tertiary-level hospital. Anthropometric and biochemical parameters and the presence of hyperferretinemia were evaluated. The results showed that 57% of men and 49.5% of women had MS; 44% of men and 11% of women had HF. The presence of MS and hypertriglyceridemia increased the chances of HF by 2.1 and 1.88 times, respectively. Patients with HF have higher values of C-reactive protein, ferritin and the percentage of transferrin saturation regardless of the presence of MS. The linear regression analysis model indicated that the variables considered in this study explain less than 30% of the variation in ferritin and that the presence of MS in men is responsible for 22% in the variation in the probability of occurrence of HF. With these results, we can conclude that HF is closely associated with the components of MS in this population.

Key-words: Metabolic Syndrome, Ferritin, Cardiovascular Diseases, glycemia, lipids.

Sumário

INTRODUÇÃO	11
JUSTIFICATIVA	15
MÉTODOS	17
RESULTADOS	20
DISCUSSÃO	33
CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1 INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Na década de 80 observou-se que doenças frequentes como hipertensão arterial sistêmica, alterações dos níveis glicêmicos e nos níveis do colesterol estavam, frequentemente, associadas à deposição central de gordura. Além disso, essas condições estavam unidas por um elo comum chamado resistência insulínica que está associada a uma elevada morbimortalidade cardiovascular, mesmo na ausência de diabetes tipo 2 (HIGUITA-GUTIÉRREZ et al., 2020; SPRUNG et al., 2020).

A SM é, atualmente, um dos maiores problemas de saúde pública que acomete tanto homens quanto mulheres mundialmente, alcançando taxas de 30% em algumas populações. Esta condição está relacionada a uma mortalidade geral duas vezes maior que na população normal e mortalidade cardiovascular três vezes maior ((ZHANG, H. et al., 2020).

Inúmeras definições de SM surgiram ao longo dos anos, apresentando, no entanto, algumas variações com relação aos critérios e valores de referência dos parâmetros metabólicos envolvidos (FORTES et al., 2019; CHEN et al., 2020; SPRUNG et al., 2020; XIONG et al., 2020).

Há vários consensos sobre o diagnóstico para SM, mas a maioria inclui fatores de risco cardiometabólico, como obesidade, dislipidemia, hipertensão, resistência insulínica e estado pró-inflamatório. Os critérios para SM preconizados pelo *National Cholesterol Education Program ATP III* (NCEP ATP III) inclui a presença de três dos cinco quadros de saúde: obesidade abdominal (circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres); hiperglicemia (glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL); níveis de HDL-c ≤ 50 mg/dL em mulheres e ≤ 40 mg em homens; níveis de triacilglicerídeos séricos (TG) ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) e pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (CARIOCA et al., 2020; HIGUITA-GUTIÉRREZ et al., 2020; TER HORST et al., 2020).

A Ferritina é uma proteína com distribuição onipresente e essencial para a manutenção da homeostase do ferro. Ela representa o nível de ferro armazenado no organismo, que pode aumentar devido a diferentes condições, como processos inflamatórios. A literatura mostra uma correlação positiva entre os níveis de ferritina e hipertensão, hiperglicemia, gordura abdominal, dislipidemia, resistência periférica à insulina e SM. No entanto, o mecanismo fisiopatológico dessa associação e as consequências diretas do desenvolvimento da hiperferritinemia (HF), com resistência periférica à insulina são desconhecidas. A HF é uma condição, na qual níveis

extremamente elevados de ferritina são observados, o que indica sobrecarga de ferro, prejudicando o miocárdio, fígado e diversos outros tecidos, aumentando a morbidade e mortalidade. Contudo, as principais causas da HF envolvem condições inflamatórias, citólise e alcoolismo (CHEN et al., 2018; CHEN et al., 2020).

Estudos com modelos animais mostraram que o acúmulo de ferro dentro das células beta pancreáticas altera a secreção de insulina. Outros trabalhos indicaram que adipócitos isolados sob administração de ferro, adquirem resistência à insulina, o que poderia estar relacionado ao aumento do risco de DM2 e esteatose hepática. A DHGNA tem sido associada ao maior desenvolvimento de reserva de ferro e com maior risco cardiovascular, independentemente dos fatores de risco clássicos. Neste cenário, tem-se descrito uma nova condição designada de Síndrome Dismetabólica, conhecida mais comumente como DIOS (Dysmetabolic Iron Overload Syndrome) (RAMETTA et al, 2020; SAOKAEW et al, 2017; FRACANZANI et al, 2008).

Vários fatores contribuem para a homeostase do ferro. Entre estes tem-se a hepcidina, um pequeno peptídeo que é o principal regulador da absorção e distribuição do ferro. A hepcidina foi isolada, inicialmente, na urina humana e seu papel na homeostase do ferro foi estabelecido em estudos posteriores realizados *in vitro* e em animais. Sua principal ação é controlar o ferro plasmático em que uma alta expressão de hepcidina diminui o ferro, enquanto sua baixa expressão aumenta a concentração de ferro circulante (ANTUNES et al, 2016).

Em condições patológicas, tais como deficiência de ferro e hipóxia, ocorre a redução da síntese hepática de hepcidina. Já a presença de infecção, inflamação e atividade física, induzem o aumento da síntese hepática deste peptídeo. Elevadas concentrações de hepcidina têm sido descritas em associação a elevados níveis de marcadores inflamatórios (como Interleucina 6 e proteína C reativa), de anemia (como hemoglobina e eritropoetina endógena) e de parâmetros de ferro (como ferritina) que neste último caso pode refletir a inibição da saída de ferro dos estoques (KHALAF et al, 2019; ANTUNES et al, 2016).

Alguns estudos têm mostrado uma relação entre a SM, a resistência à insulina (RI) e os níveis de ferritina. Como a sobrecarga de ferro no fígado e a SM tem sido frequentemente observadas em associação com outras patologias significativas nas causas de morbidade e mortalidade no mundo, estudos são necessários para mostrar a relação entre tais patologias. Portanto, é crucial que a relação entre os indicadores de armazenamento de ferro, a SM e seus componentes sejam avaliados, buscando

compreensão plena do papel do ferro e desenvolvimento dessas doenças(LORCERIE et al., 2017; ESLER e BENCE, 2019; ZHANG, H. et al., 2020). Por essas razões, este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre os parâmetros da HF e da SM em pacientes com risco cardiovascular.

2 JUSTIFICATIVA

JUSTIFICATIVA

A maioria dos pacientes com uma forma específica de sobrecarga de ferro associada a componentes da SM apresentam DHGNA ou NASH, uma das formas mais comuns de doença hepática crônica, que é agora considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica.

Os fatores de risco de SM tem-se tornado muito frequentes em todo o mundo e em todas as faixas etárias. Como a obesidade está fortemente atrelada à resistência insulínica e à SM, que por sua vez são fatores intimamente associadas à esteatose hepática, observa-se um aumento preocupante na incidência de DHGNA e suas complicações. Nos últimos anos, houve um aumento no diagnóstico de sobrecarga de ferro não relacionada à hemocromatose hereditária, mas associada a diversas manifestações da SM, em especial à esteatose hepática.

Essa entidade ainda é pouco conhecida e investigada na prática clínica diária, mas mostra forte associação com o aumento do risco de complicações cardiovasculares e hepáticas no futuro. Em virtude disso, estudos que correlacionem os componentes da SM com a hiperferritinemia servirão de alerta e de conscientização para diversas especialidades médicas para mudarem a abordagem laboratorial, clínica e terapêutica dos pacientes.

3 MÉTODOS

MÉTODOS

Delineamento do Estudo

Os protocolos experimentais seguidos neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética da UNIMAR (Universidade de Marília, Marília – São Paulo – Brasil). Todos os procedimentos seguiram os Padrões Éticos do Comitê de Ética Institucional e da Declaração de Helsink de 1975 (revisada em 2013).

Este estudo observacional analítico transversal incluiu a análise de prontuários de 269 pacientes atendidos na Unidade de Cardiologia do Hospital Universitário (Universidade de Marília – São Paulo – Brasil).

Análise antropométrica e bioquímica

Os seguintes parâmetros foram investigados: Peso e altura (para calcular o Índice de Massa Corporal (IMC) que pode ser calculado utilizando-se $\text{peso}/\text{altura}^2$), circunferência da cintura (CC), circunferência do pescoço (CP), pressão arterial (PA), glicemia em jejum, hemoglobina glicada (HbA1C), insulina de jejum, colesterol total (CT), HDL-c (lipoproteína de alta densidade), LDL-c (lipoproteína de baixa densidade), Triacilglicerídeos (TG), vitamina D, ferritina, saturação da transferrina e proteína C-reativa ultrasensível (PCR).

Os parâmetros bioquímicos seguidos pelo protocolo do Laboratório São Francisco - Hospital Universitário (Universidade de Marília, Marília - São Paulo - Brasil). Estes resultados e os parâmetros antropométricos estão de acordo com aqueles usado por Ter Horst et al. (2020). Os níveis de ferritina sérica foram avaliados pelo método de quimioluminescência (Cobas e411, Roche Diagnostic Ltd., Suíça) e a concentração mínima detectável foi de 0,5 ng/mL. Foram seguidos os níveis de referência para ferritina de acordo com o fabricante que quantifica como valores ideais, menor que 150ng/mL em mulheres e menor que 400 em homens. Os Índices de Castelli I e II também foram calculados, utilizando os indicadores TC/HDL-c and LDL-c/HDL-c respectivamente.(BARBALHO et al., 2016)

A presença de SM foi avaliada em consonância com o NCEP ATP III(Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, 2002).

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas pela distribuição da absoluta (f) e da relativa (%) frequência. Para analisar a associação entre as variáveis qualitativas, o teste de associação qui-quadrado (X^2) foi usado. A Razão de Chance foi calculada e sua importância foi determinada quando o intervalo de confiança 95% (95% IC) não incluiu o valor 1. As variáveis quantitativas foram expressas em média e desvio padrão (DP). A distribuição normal foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade das variâncias por meio do teste de Levene. A Anova de dois fatores foi realizada com base na homogeneidade das variâncias, afim de avaliar o efeito da SM, HF e a interação da SM *versus* HF, seguida pelas comparações de post-hoc de Bonferroni. A análise de correlação de Spearman foi realizada para avaliar a relação entre as variáveis quantitativas. O modelo de regressão linear múltipla foi usado para analisar o efeito de covariáveis (critério para SM) em valores de ferritina por meio do método de Backward. R^2 foi utilizado para verificar o coeficiente de determinação da porcentagem de variação explicada pelo modelo. Um modelo de regressão logística foi construído para analisar as variáveis que contribuem significativamente na previsão do resultado de HF, utilizando o método de Backward. A estatística X^2 foi usada para determinar se as variáveis inseridas no modelo de regressão logística se mostraram significativas para prever o resultado, enquanto o teste de Nagelkerke R^2 foi usado para determinar a porcentagem de variação na variável do resultado explicado pelo modelo. O software SPSS versão 19.0 para windows foi usado em todas as análises com um nível de importância de 5%.

4 RESULTADOS

RESULTADOS

A amostra contou com 269 participantes com idade entre 56.39 ± 13.73 (mínimo = 20 anos, máximo = 87 anos, média = 57 anos). Dentre estes, 57% (n = 154) eram homens. 49.5% (n = 133) tinham um diagnóstico de SM; 39% (n = 52) eram mulheres e 61% (n = 81) eram homens sem diferença estatística de acordo com o teste X^2 (p = 0.2310). Dentre os homens com HF (44%) a concentração de ferritina era de 572.2 ± 297.1 ng/mL (mínimo = 323.7 ng/mL, máximo = 2000 ng/mL, média = 486.5 ng/mL), com valores significativos (p < 0.0001) em relação aos indivíduos que não apresentaram tal alteração clínica (56%) (178.0 ± 81.0 ng/mL, mínimo = 5.7 ng/mL, máximo = 319.0 ng/mL, média = 193.0 ng/mL).

Dentre as mulheres com HF (11%), a concentração de ferritina foi 379.5 ± 92.8 ng/mL (mínimo = 202.0 ng/mL, máximo = 584.0 ng/mL, média = 354.0 ng/mL), valores significativamente (p < 0.0001) mais altos do que os indivíduos que não apresentaram tal alteração clínica (89%) (123.9 ± 74.3 ng/mL, mínimo = 6.7 ng/mL, máximo = 283.0 ng/mL, média = 119.6 ng/mL).

A Tabela 1 mostra associação significativa entre SM, hipertrigliceridemia (TG_SM) e o sexo com HF. Pacientes com SM demonstraram 2.1 vezes mais chances de desenvolver HF. TG_SM aumenta a chance em 1.88 vezes. O sexo masculino aumenta em 6.2 vezes a chance de desenvolver HF. As outras variáveis associadas à HF não foram significativas.

Tabela 1: Distribuição da frequência absoluta (N) e relativa (%) de sexo, faixa etária, tabagismo, etilismo, critério de diagnóstico para Síndrome Metabólica (SM) e SM dentre os indivíduos com e sem hiperferritinemia.

		Hiperferritinemia N(%)		X^2 Valor p	Chances	IC 95% (Chance)	
		Presente (n=81)	Ausente (n=188)			Inf	Sup
SM	Presente	51 (63.0)	84 (44.7)	0.006*	2.10†	1.23	3.59
	Ausente	30 (37.0)	104 (55.3)				
PAS_SM	Presente	25 (31.3)	56 (30.1)	0.853	1.05	0.59	1.86
	Ausente	55 (68.8)	130 (69.9)				
PAD_SM	Presente	27 (33.8)	46 (24.7)	0.131	1.55	0.87	2.74
	Ausente	53 (66.3)	140 (75.3)				
PA_SM	Presente	31 (38.8)	65 (34.9)	0.554	1.17	0.68	2.02
	Ausente	49 (61.3)	121 (65.1)				
Glicemia_SM	Presente	20 (25.0)	41 (21.8)	0.569	1.19	0.64	2.20
	Ausente	60 (75.0)	147 (78.2)				
TG_SM	Presente	45 (55.6)	75 (39.9)	0.018*	1.88†	1.11	3.18
	Ausente	36 (44.4)	113 (60.1)				
HDL-C_SM	Presente	35 (43.2)	86 (45.7)	0.702	0.90	0.53	1.52
	Ausente	46 (56.8)	102 (54.3)				
CC_SM	Presente	49 (60.5)	119 (63.3)	0.664	0.88	0.52	1.51
	Ausente	32 (39.5)	69 (36.7)				
Gênero	Homen	68 (84.0)	86 (45.7)	0.001*	6.20†	3.21	11.90
	Mulher	13 (16.0)	102 (54.3)				
Faixa etária	>60 anos	36 (44.4)	85 (45.2)	0.908	0.96	0.57	1.63
	<60 anos	45 (55.6)	103 (54.8)				
Tabagismo	Presente	11 (13.8)	20 (10.9)	0.505	1.30	0.59	2.87
	Ausente	69 (86.3)	164 (89.1)				
	Presente	33 (41.3)	66 (36.1)	0.426	1.24	0.72	2.13

Consumo de alcool	Ausente	47 (58.8)	117 (63.9)
----------------------	---------	-----------	------------

PA: Pressão Arterial; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; SM: Síndrome Metabólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; TG: Triglicerídeos; CC: Circunferência da Cintura.

Nota: * $p \leq 0.05$ associação significativa analisada por meio do teste qui-quadrado (χ^2); razões de chance; IC 95% intervalo de confiança; † Chance significativa quando o IC não inclui o valor 1.

Na Tabela 2, a análise da Anova de dois fatores não mostrou correlação significativa entre HF e SM nas variáveis quantitativas. Um efeito significativo da HF foi observado nos valores na porcentagem de saturação da transferrina, insulina, AST, ALT, ferro, ferritina e transferrina. Valores mais altos na porcentagem de saturação de transferrina, CP, ferritina e transferrina foram observados no grupo com HF independentemente da presença da SM. Os valores de Insulina, AST e ALT foram significativamente mais altos no grupo HF, mas apenas entre indivíduos com SM.

A Tabela 2 também mostrou um efeito significativo na SM para os valores de IMC, PCR, glicemia, TG, PAD, HDL-c, CC, HbA1C, insulina, vitamina D, AST e ALT. No grupo com SM, valores mais altos de IMC, PCR, glicemia, TG, CC, HbA1C, insulina, AST e ALT e valores mais baixos de HDL-c foram observados, independentemente da presença da HF. Valores mais altos de PAD e mais baixos de vitamina D no grupo com SM foram observados apenas em indivíduos sem a HF. Valores mais baixos de PCR e mais altos de AST e ALT foram observados no grupo com SM apenas em indivíduos sem HF.

Tabela 2: Comparação da média e do desvio-padrão (DP) das variáveis quantitativas entre os grupos com Hiperferritinemia e Síndrome Metabólica.

	Com Hiperferritinemia						Sem Hiperferritinemia						Anova de dois fatores		
	SM (com)			SM (sem)			SM (com)			SM (sem)			Valor p		
	N	Média	SD	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	HF	SM	Interaçã
Idade (anos)	5 1	57,0	12,8	3 0	53,8	14,2	8 4	58,2	12,2	10 4	55,4	15, 2	0,470	0,112	0,917
IMC (kg/m ²)	5 1	32,5	5,9	3 0	28,0 ‡	4,8	8 4	31,0	6,1	10 4	27,3 ‡	5,1	0,161	<0,00 1†	0,581
CP (cm)	5 1	41,6	4,2	3 0	39,2 ‡	4,0	8 4	39,6 φ	4,0	10 4	36,5 ‡φ	3,7	<0,00 1*	<0,00 1†	0,428
Glicemia (mg/dL)	4 9	121, 9	41,6	3 0	96,0 ‡	9,5	8 4	113, 4	28,6	10 3	94,0 ‡	13, 0	0,135	<0,00 1†	0,353
TG (mg/dL)	5 1	210, 6	92,4	3 0	129, 5‡	76,1	8 4	187, 7	98,7	10 4	115, 8‡	55, 1	0,097	<0,00 1†	0,678
PAS (mmHg)	5 0	133, 2	18,5	3 0	125, 6	17,2	8 3	281, 1	1317, ,1	10 3	122, 1	13, 1	0,475	0,410	0,454
PAD (mmHg)	5 0	84,5	11,2	3 0	80,5	8,8	8 3	85,0	10,8	10 3	78,8 ‡	9,5	0,702	<0,00 1†	0,439

HDL-c	5	39.3	8.0	3	52,4	14,9	8	41,1	11,1	10	56,9	41,	0,392	<0,00	0,701
(mg/dL)	1			0	‡		4			4	‡	1		1†	
CC (cm)	5	110.	13.3	3	95,3	9,8	8	106,	12,6	10	93,5	13,	0,095	<0,00	0,549
	1	6		0	‡		4	6		4	‡	3		1†	
CT	5	189.	45.1	3	198,	43,5	8	190,	49,1	10	192,	41,	0,674	0,379	0,574
(mg/dL)	1	5		0	4		4	4		4	3	5			
LDL-c	5	107.	39.9	3	120,	40,0	8	115,	43,4	10	117,	37,	0,686	0,178	0,360
(mg/dL)	0	8		0	2		3	0		4	4	6			
PCR	5	5.7	7.9	3	5,2	6,3	8	5,9	11,4	10	4,0	3,9	0,617	0,270	0,523
	0			0			4			3					
HbA1C	5	6.2	1.2	3	5,3‡	0,4	8	6,4	1,5	10	5,5‡	0,6	0,218	<0,00	0,917
	1			0			4			3				1†	
Insulina	5	18.1	9.8	3	11,7	7,9	8	15,4	10,4	10	9,7‡	6,1	0,046	<0,00	0,756
	1			0	‡		4	φ		3	*		*	1†	
Vit D	5	27.9	8.9	3	30,1	9,2	8	28,1	11,4	10	31,8	9,3	0,470	0,028	0,556
	1			0			3			3	‡			†	
ALT	3	43.0	29.7	2	32,4	21,3	5	28,6	13,8	70	24,1	10,	<0,00	0,011	0,305
	7			1	‡		9	φ				6	1*	†	
AST	3	33.2	20.1	2	26,0	8,3	5	24,2	10,9	69	22,2	6,7	0,001	0,019	0,182
	7			1	‡		9	φ					*	†	

Ferro	3	122.		1	115,		5	96,3				34,	<0,00		
	5	1	38.1	8	3	32,5	6	ϕ	32,8	66	95,1 ^ϕ	2	1*	0,497	0,639
Ferritina	5	563.	337.	3	512,	156,	8	159,		10	139,	84,	<0,00		
	1	3	2	0	9	1	4	6 ^ϕ	77,9	4	7 ^ϕ	2	1*	0,130	0,512

ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; IMC: Índice de Massa Corporal; PA: Pressão Arterial; PCR: Proteína C Reativa; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; SM: Síndrome Metabólica; CP: Circunferência do Pescoço; PAS: Pressão Arterial Sistólica; CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; Vit D: Vitamina D; CC: Circunferência da Cintura.

Nota: ** Interação significativa entre SM e HF analisada por Anova de dois fatores para valor $p \leq 0.05$; *efeito significativo da HF por meio do teste Anova de dois fatores para o valor $p \leq 0.05$; † efeito significativo da SM por meio do teste Anova de dois fatores para o valor- $p \leq 0.05$; ‡ indica uma diferença significativa relativa ao grupo com SM dentre os grupos com e sem HF aplicando o teste post-hoc de Bonferroni para o valor $p \leq 0.05$.

A Tabela 3 apresenta as variáveis quantitativas que mostraram correlação significativa com os valores de ferritina. O aumento da ferritina correlacionou-se positivamente ao aumento no IMC, PCR, glicemia, TG, PAS, PAD, CC, AST e ALT. No entanto, para os valores de HDL-c, a ferritina se correlacionou negativamente.

Tabela 3: Análise das variáveis quantitativas que mostraram correlação com os valores da ferritina.

	Ferritina	
	r	
IMC (kg/m ²)	0.131	IMC (kg/m ²)
CP (cm)	0.310	CP (cm)
Glicemia (mg/dL)	0.151	Glicemia (mg/dL)
TG (mg/dL)	0.221	TG (mg/dL)
PAS (mmHg)	0.127	PAS (mmHg)
PAD (mmHg)	0.138	PAD (mmHg)
HDL-c (mg/dL)	-0.176	HDL-c (mg/dL)
CC (cm)	0.147	CC (cm)
Insulina	0.158	Insulina
ALT	0.288	ALT
AST	0.185	AST

ALT: alanina transaminase; AST: aspartate transaminase; CP: Circunferência do Pescoço; CC: Circunferência da Cintura; IMC: Índice de Massa Corporal; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; PAS: Pressão Arterial Sistólica; TG: Triglicérides.

Nota: * $p \leq 0.05$ correlação de coeficiente significativa, analisada pelo teste de não paramétrico de Spearman; r = Coeficiente de correlação de Spearman

Na tabela 4, a análise de regressão indicou que o conjunto de variáveis quantitativas usado para diagnosticar a SM (modelo 1) tem um efeito significativo na variação dos valores da ferritina, contudo, tais variáveis juntas explicam apenas 10.1% (R^2) dos valores da ferritina. No modelo 2 da análise de regressão linear, apenas

variáveis com efeito significativo (TG e CC) foram mantidas. Este modelo também apresentou efeito significativo na variação de valores significativos, mas semelhante ao modelo 1, as variáveis TG e CC explicaram apenas 9.2% (R^2) da variação nos valores da ferritina. No modelo 3, as variáveis quantitativas que mostraram correlação significativa (tabela 3) com os valores da ferritina, TG e CC foram incluídos na análise de regressão linear.

No modelo 3 foi observada uma melhora de 19.3% na porcentagem na explicação da variação nos valores da ferritina (R^2), no entanto, diversas variáveis independentes não mostraram efeito significativo. No modelo 4, após a remoção das variáveis não significativas pelo método de *Backward*, um efeito significativo de TG, CP, AST e ALT na variação da ferritina foi observado, explicando 28.3% (R^2) dessa variação.

Apesar de os valores de TG, CP, AST e ALT representarem o melhor modelo para explicar as variações da ferritina, tais variáveis explicam menos de 30% da variação da ferritina e mais de 70% da variação desses valores estão relacionados a outros fatores que não foram considerados neste estudo.

Tabela 4: Análise de regressão linear sobre os efeitos das variáveis quantitativas para o diagnóstico de Síndrome Metabólica nos valores da ferritina.

Variáveis		IC 95% (B)				Modelo	
Dependente	Independente	B	Inf	Sup	Valor p	Valor p	R ²
Ferritina (modelo 1)	(Constante)	-	-	-	-	-	-
		201.45	495.01	92.11	0.178		
	Glicemia						
	(mg/dL)	0.31	-0.79	1.42	0.578		
	TG (mg/dL)	0.55	0.21	0.89	0.001*		
	PAS					<0.001†	0.101
	(mmHg)	0.01	-0.03	0.04	0.788		
	PAD						
(mmHg)	0.98	-1.94	3.90	0.509			
HDL-c							
(mg/dL)	-0.56	-1.61	0.49	0.294			
CC (cm)	2.91	0.82	5.01	0.006*			
Ferritina (modelo 2)	(Constante)	-	-	-	-	-	-
		164.01	367.00	38.98	0.113		
	TG (mg/dL)	0.59	0.25	0.92	<0.001*	<0.001†	0.092
	CC (cm)	3.35	1.36	5.34	<0.001*		
Ferritina (modelo 3)	(Constante)	-	-	-	-	-	-
		316.28	623.60	-8.97	0.044		
	TG (mg/dL)	0.33	-0.05	0.71	0.089		
	CC (cm)	-0.34	-4.65	3.97	0.877		
	IMC (kg/m ²)	-1.32	-10.42	7.77	0.774	<0.001†	0.285
	CP (cm)	9.58	-1.42	20.58	0.088		
	Insulina	1.28	-3.57	6.13	0.604		
	ALT	2.99	0.60	5.37	0.014*		
AST	5.33	1.65	9.01	0.004*			
Ferritina (modelo 4)	(Constante)	-	-	-	-	<0.001†	0.283
		330.96	631.53	-30.40	0.031		

TG (mg/dL)	0.35	-0.01	0.72	0.059
NC (cm)	8.33	0.14	16.52	0.046*
ALT	2.97	0.62	5.33	0.013*
AST	5.44	1.84	9.04	0.003*

ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; IMC: Índice de Massa Corporal; PA: Pressão Arterial; PCR: Proteína C Reativa; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade; SM: Síndrome Metabólica; CP: Circunferência do Pescoço; PAS: Pressão Arterial Sistólica; CT: Colesterol Total; TG: Triglicerídeos; CC: Circunferência da Cintura.

Nota: Coeficiente de regressão B; 95% IC intervalo de confiança de 95% para B. * valor $p \leq 0.05$ efeito significativo da variável independente; † valor $p \leq 0.05$ o modelo é significativo para prever a variável dependente; R² porcentagem linear de variação da variável dependente explicada pelo modelo.

Na Tabela 5, a análise de regressão logística foi usada para verificar as variáveis qualitativas que tiveram efeito significativo na probabilidade de ocorrência da HF. No modelo 1, apenas as variáveis quantitativas relacionadas à presença da SM e seu critério de diagnóstico foram incluídas. Embora o modelo 1 tenha apresentado um efeito significativo na probabilidade de ocorrência da HF, essas variáveis juntas explicam apenas 8.2% (R² Nagelkerke) da variação na probabilidade de ocorrência da HF. Ademais, no modelo, apenas a presença da SM teve um efeito significativo. No modelo 2, foi observado que a presença da SM e CC_SM teve um efeito significativo no aumento da probabilidade de ocorrência da HF, no entanto, quando isolado, apenas a presença da SM mostrou efeito significativo. No modelo 3, sexo, faixa etária, tabagismo e consumo de álcool foram considerados juntamente com a SM e CC_SM. As variáveis incluídas no modelo 3 aumentaram a porcentagem da variação na probabilidade de ocorrência da HF, mas apenas a SM e o sexo tiveram efeito de isolamento significativo. No modelo 4, foi observada que a presença da SM em homens aumentou a probabilidade de ocorrência da HF e que estas variáveis juntas são responsáveis por 22% (R² Nagelkerke) da variação na probabilidade de ocorrência da HF.

Tabela 5: Análise de regressão logística sobre o efeito da presença de critérios para a Síndrome Metabólica e co-variáveis na probabilidade de ocorrência de Hiperferritinemia (HF).

Variáveis		B	Odds	CI 95%		Valor p	Modelo	
Dependente	Independente			Inferior	Superior		Valor p	R ²
HF (modelo 1)	MS	1.22	3.39	1.33	8.61	0.010*		
	SBP_MS	-0.28	0.75	0.22	2.62	0.657		
	DBP_MS	0.80	2.21	0.64	7.61	0.207		
	BP_MS	-0.64	0.53	0.10	2.86	0.460		
	Glicemia_SM	-0.16	0.85	0.42	1.73	0.657	0.045†	0.082
	TG_SM	0.19	1.21	0.63	2.32	0.559		
	HDL-c_SM	-0.45	0.64	0.34	1.18	0.154		
	CC_SM	-0.56	0.57	0.28	1.17	0.124		
	Constante	0.68	1.98			0.500		
HF (modelo 2)	SM	1.04	2.83	1.45	5.53	0.002*		
	CC_SM	-0.62	0.54	0.27	1.06	0.073	0.007†	0.053
	Constante	0.19	1.21			0.682		
HF (model 3)	SM	0.89	2.44	1.20	4.95	0.013*		
	CC_SM	-0.10	0.91	0.44	1.88	0.789		
	Gênero	1.99	7.34	3.53	15.24	<0.001*		
	Faixa etária	-0.02	0.98	0.53	1.80	0.938	<0.001†	0.231
	Cigarro	0.09	1.10	0.46	2.60	0.836		
	Consumo de álcool	-0.50	0.61	0.32	1.17	0.137		
HF (model 4)	Constante	-2.36	0.09			0.056		
	SM	0.77	2.17	1.21	3.86	0.009*		
	Gênero	1.85	6.38	3.27	12.48	<0.001*	<0.001†	0.220
	Constante	-	0.06			<0.001*		
		2.80						

ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; IMC: Índice de Massa Corporal; PA: Pressão Arterial; PCR: Proteína C Reativa; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; HF: Hiperferritinemia; LDL-c:

Lipoproteína de Baixa Densidade; SM: Síndrome Metabólica; CP: Circunferência do Pescoço; PAS: Pressão Arterial Sistólica; CT: Colesterol Total; TG: Triglicérides; CC: Circunferência da Cintura.

Nota: coeficiente de regressão B; razão de chance; 95% IC Intervalo de confiança de 95% das razões de chance. * valor $p \leq 0.05$ efeito significativo na variável independente; † valor $p \leq 0.05$ o modelo é significativo para prever a variável dependente; Nagelkerke R² indica o percentual de variação da variável dependente explicada pelo modelo.

5 DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que 57% dos homens e 49.5% das mulheres apresentaram SM; 44% dos homens e 11% das mulheres apresentaram HF. A presença de SM e hipertrigliceridemia aumentaram a chance de ocorrência da HF em até 2.1 e 1.88 vezes, respectivamente, enquanto o sexo a aumentaram em 6.2 vezes. Pacientes com HF possuem valores mais altos na porcentagem de saturação de transferrina, PCR e ferritina, independentemente da presença da SM. A análise de regressão linear indicou que as variáveis consideradas neste estudo explicam menos de 30% da variação na ferritina e que a presença da SM em homens é responsável por 22% da variação da probabilidade de ocorrência da HF.

Foram encontrados diferentes resultados na literatura. Honda et al. (HONDA et al., 2018) não encontraram uma associação entre os níveis de ferritina e a circunferência abdominal em um estudo de coorte que incluiu 2.322 pacientes com doença renal crônica no Japão.

Coimbra et al. (COIMBRA et al., 2017) encontraram uma correlação positiva entre a ferritina e o IMC em crianças com obesidade. Outros estudos na Coreia (COIMBRA et al., 2017), Suíça (KILANI et al., 2014) e China (SUN et al., 2008; ZHANG, H. et al., 2020) também investigaram a associação entre a ferritina e a obesidade e concluíram que o IMC influenciou a relação ferritina-SM.

Em um ensaio com mulheres com síndrome do ovário policístico, o aumento dos níveis de ferritina foram associados à resistência à insulina e ao tecido adiposo visceral. Os autores encontraram uma correlação positiva com triglicérides, insulina e HOMA, mas não com o IMC e CC (ADAMSKA et al., 2019).

Boemeck et al.(BOEMEKE et al., 2019) observou níveis elevados de ferritina (>322 ng/mL) em 80% dos homens e 8.7% das mulheres em um estudo com pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, mas não encontrou diferenças significativas entre os níveis de ferritina e medidas adequadas e não adequadas da CP.

Em um estudo com 905 mulheres e 225 homens, os autores demonstraram que o IMC está negativamente associado à concentração de ferritina e a CC está positivamente, mas não significativamente associada. Os autores sugeriram que em mulheres o IMC está associado à concentrações baixas de ferritina, enquanto a CC está relacionada ao aumento dos níveis de ferritina (CHOMA et al., 2015).

Shim et al. (SHIM et al., 2017) investigaram 15.965 homens e mulheres coreanos de 2005 a 2011 e encontraram que tanto a resistência à insulina quanto a obesidade abdominal aumentaram ao longo dos quartis de níveis de ferritina. Ademais, foi encontrado que o risco de ocorrência da SM aumentou ao longo dos quartis em homens e mulheres. Os autores também demonstraram que o maior quartil de ferritina sérica resultou em um risco de aumento de 1.62 em homens e 1.36 em mulheres.

Outros estudos mostraram a correlação entre a ferritina, a SM e risco de Doenças cardiovasculares (PARK et al., 2012; KIM et al., 2015). Olesnevich et al. (OLESNEVICH et al., 2012) observaram que os níveis de ferritina sérica, independentemente do PCR elevado, está relacionada ao aumento do risco de DCV na população feminina afro-americana.

Nossos resultados mostraram uma correlação positiva entre a hiperferritinemia e os níveis de glicemia e insulina. Segundo Sachinidis et al. (SACHINIDIS et al., 2020) os níveis de ferritina sérica aumentam proporcionalmente com o aumento de resistência à insulina e o número de componentes da SM. Além disso, os autores postularam que a desregulação do metabolismo do ferro está atrelado a fatores multifatoriais desencadeados por uma dieta não saudável, fatores genéticos e o aumento da deposição de gordura no tecido adiposo visceral. Dragovic et al. (DRAGOVIĆ et al., 2018) também encontraram uma associação entre a glicemia e os níveis de ferritina em um grupo de pacientes com HIV. Níveis elevados de ferritina também foram associados ao HbA1c e em sua associação com a glicemia.

Em um estudo de coorte com 2.225 indivíduos chineses, Chen et al. (CHEN et al., 2018) encontraram níveis mais elevados de ferritina em pacientes com Diabetes mellitus do tipo 2 comparados a pacientes sem a doença. Outros autores observaram resultados similares (HAAP et al., 2003; KIM et al., 2011; ZHOU et al., 2015).

Zhang et al. (ZHANG, H. et al., 2020) investigaram a correlação dos marcadores de armazenamento de ferro (ferritina, ferro e o total de ferro no corpo) com os componentes da SM em crianças chinesas e encontraram que a relação dos três índices de ferro, SM e seus componentes não são inteiramente consistentes, sugerindo que as vias subjacentes são complexas e requerem uma investigação mais aprofundada.

Pitchika et al. (PITCHIKA et al., 2020) avaliaram o papel da ferritina com relação a Diabetes mellitus do tipo 2 e a prevalência de SM em 3.232 participantes alemães durante um período de acompanhamento de aproximadamente 10 anos. Eles

encontraram que o nível de ferritina estava relacionado com a maior prevalência tanto do diabetes quanto da SM.

Em outro estudo interessante, Suárez-Ortegón et al. (SUÁREZ-ORTEGÓN et al., 2016) investigaram os níveis de ferritina com os componentes da SM. Em uma amostra com 725 adultos (19-93 anos) da Croácia, encontraram que a ferritina foi significativamente associada com a SM tanto em homens quanto em mulheres na pós-menopausa. No entanto, os autores não encontraram associações entre a ferritina e a HbA1C. Além disso, observaram que o nível de ferritina estava significativamente associado com chances aumentadas de apresentar componentes da SM.

Tang et al. (TANG et al., 2015) também investigaram os níveis de ferritina em um estudo longitudinal com 857 homens e em um estudo transversal incluindo 2417 homens na China e mostraram que este parâmetro está relacionado aos componentes dependentes da SM sendo, dessa forma, um fator de risco independente para a SM nessa população.

Em um estudo de acompanhamento de 6.5 anos, Hamalainen et al. investigaram a associação entre as modificações nos níveis de ferritina sérica e no desenvolvimento da SM em adultos. Os resultados mostraram que o nível de ferritina teve um aumento significativo tanto em homens quanto em mulheres na ocorrência da SM quando comparados com indivíduos sem a síndrome. Os níveis de ferritina exibiram um aumento significativamente menor em mulheres. Por outro lado, os níveis de ferritina foram maiores nos indivíduos com aumento de CC. Nos homens, os níveis de ferritina mostraram maior redução nos indivíduos que apresentaram níveis de triglicérides e glicose reduzidos. Os resultados mostraram uma correlação significativa entre os níveis de ferritina e a CC em ambos os sexos. Além disso, em homens e mulheres, houve uma correlação negativa entre a ferritina e os níveis de HDL-c (HÄMÄLÄINEN et al., 2014).

Também é importante mencionar a DIOS que está relacionada à hiperferritinemia associada a pelo menos uma das características da SM e da doença hepática gordurosa não alcoólica. A DIOS está relacionada principalmente ao Diabetes mellitus do tipo 2 e hipertensão, além de estar associada à DHGNA e à síndrome do ovário policístico (MEHTA et al., 2019; SACHINIDIS et al., 2020).

Outra causa importante da hiperferritinemia que deve ser analisada separadamente é a hemocromatose genética. A diferenciação dessas condições pode ser realizadas por meio do histórico clínico associado a testes de laboratório. Nos últimos anos, houve um aumento no número de diagnósticos de sobrecarga de ferro não

relacionada à hemocromatose genética, associada a diversas manifestações da SM, principalmente com a esteatose hepática. Tal incidência tem aumentado significativamente em países ocidentais e há estudos populacionais com mais de 10.000 pacientes que atestaram a correlação positiva da hiperferritinemia com as mudanças do perfil de glicose (MAKKER et al., 2015).

O ferro contribui para inúmeros danos ao tecido hepático, uma vez que se apresenta como um potente agente oxidante, levando ao aumento do estresse oxidativo, causando peroxidação lipídica, que por sua vez está associada a inúmeras patologias. Como resultado, há a ativação das células estelares do fígado, levando a fibrogênese em pacientes com DHGNA, que é considerada uma manifestação hepática da SM e chega a afetar um bilhão de indivíduos mundialmente. Estima-se que de 3 a 12% da população americana tenha sido afetada por uma evolução da DHGNA conhecida como esteatohepatite não-alcoólica que pode resultar em fibrose. Essa condição pode evoluir para cirrose e em aproximadamente de 2 a 3% dos pacientes, o carcinoma hepatocelular pode ocorrer (GOLABI et al., 2019; JAMES et al., 2019; FOISY-SAUVÉ et al., 2020; PROTCHENKO et al., 2020; SHANG et al., 2020; ZHANG, Y. et al., 2020). Por essas razões, é crucial que a concentração de ferritina e os parâmetros da SM sejam investigados em pacientes com risco cardiovascular.

6 CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Nossos resultados corroboraram com outros estudos da literatura que mostram que a HF está diretamente associada aos componentes da SM sendo que ambas tem sido frequentemente associadas a outras patologias que são causas significativas de morbidade e mortalidade no mundo. Mais estudos são necessários para apresentar as relações entre tais patologias, afim de criar uma abordagem terapêutica adequada ao paciente.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMSKA, A. et al. The Association Between Serum Ferritin Concentration and Visceral Adiposity Estimated by Whole-Body DXA Scan in Women With Polycystic Ovary Syndrome. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 10, p. 873, 2019. ISSN 1664-2392 (Print) 1664-2392.

BARBALHO, S. M. et al. Castelli Index and estimative of LDL-c particle size may still help in the clinical practice? , v. 7, n. 2, 2016.

BOEMEKE, L. et al. THE CORRELATION OF NECK CIRCUMFERENCE AND INSULIN RESISTANCE IN NAFLD PATIENTS. **Arq Gastroenterol**, v. 56, n. 1, p. 28-33, Jan-Mar 2019. ISSN 0004-2803.

CARIOCA, A. A. F. et al. Cardiometabolic risk profile and diet quality among internal migrants in Brazil: a population-based study. **Eur J Nutr**, May 21 2020. ISSN 1436-6207.

CHEN, L. et al. Elevated serum ferritin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in a Chinese population: A prospective cohort study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 139, p. 155-162, May 2018. ISSN 0168-8227.

CHEN, S. et al. The correlation between metabolic syndrome and neurocognitive and social cognitive performance of patients with schizophrenia. **Psychiatry Res**, v. 288, p. 112941, Jun 2020. ISSN 0165-1781.

CHOMA, S. S.; ALBERTS, M.; MODJADJI, S. E. Conflicting effects of BMI and waist circumference on iron status. **J Trace Elem Med Biol**, v. 32, p. 73-8, Oct 2015. ISSN 0946-672x.

COIMBRA, S. et al. Physical exercise intervention at school improved hepcidin, inflammation, and iron metabolism in overweight and obese children and adolescents. **Pediatr Res**, v. 82, n. 5, p. 781-788, Nov 2017. ISSN 0031-3998.

DRAGOVIĆ, G. et al. Correlation between PAI-1, leptin and ferritin with HOMA in HIV/AIDS patients. **Exp Mol Pathol**, v. 105, n. 1, p. 115-119, Aug 2018. ISSN 0014-4800.

ESLER, W. P.; BENCE, K. K. Metabolic Targets in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Cell Mol Gastroenterol Hepatol**, v. 8, n. 2, p. 247-267, 2019. ISSN 2352-345x.

FOISY-SAUVÉ, M. et al. Glycomacropptide Prevents Iron/Ascorbate-Induced Oxidative Stress, Inflammation and Insulin Sensitivity with an Impact on Lipoprotein Production in Intestinal Caco-2/15 Cells. **Nutrients**, v. 12, n. 4, Apr 22 2020. ISSN 2072-6643.

FORTES, M. S. R. et al. Epidemiological study of metabolic syndrome in Brazilian soldiers. **Arch Endocrinol Metab**, v. 63, n. 4, p. 345-350, Mar 21 2019. ISSN 2359-3997.

GOLABI, P. et al. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. **BMC Gastroenterol**, v. 19, n. 1, p. 56, Apr 16 2019. ISSN 1471-230x.

HAAP, M. et al. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people. **Ann Intern Med**, v. 139, n. 10, p. 869-71, Nov 18 2003. ISSN 0003-4819.

HÄMÄLÄINEN, P. et al. Serum ferritin levels and the development of metabolic syndrome and its components: a 6.5-year follow-up study. **Diabetol Metab Syndr**, v. 6, n. 1, p. 114, 2014. ISSN 1758-5996 (Print) 1758-5996.

HIGUITA-GUTIÉRREZ, L. F.; MARTÍNEZ QUIROZ, W. J.; CARDONA-ARIAS, J. A. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Association with Sociodemographic Characteristics in Participants of a Public Chronic Disease Control Program in Medellín, Colombia, in 2018. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 13, p. 1161-1169, 2020. ISSN 1178-7007 (Print) 1178-7007.

HONDA, H. et al. Association of adiposity with hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease not on dialysis. **Clin Exp Nephrol**, v. 22, n. 3, p. 638-646, Jun 2018. ISSN 1342-1751 (Print) 1342-1751.

JAMES, G. et al. An exploratory phenome wide association study linking asthma and liver disease genetic variants to electronic health records from the Estonian Biobank. **PLoS One**, v. 14, n. 4, p. e0215026, 2019. ISSN 1932-6203.

KILANI, N. et al. Markers of iron metabolism and metabolic syndrome in Swiss adults. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 24, n. 8, p. e28-9, Aug 2014. ISSN 0939-4753.

KIM, C. H. et al. Association of elevated serum ferritin concentration with insulin resistance and impaired glucose metabolism in Korean men and women. **Metabolism**, v. 60, n. 3, p. 414-20, Mar 2011. ISSN 0026-0495.

KIM, J. W. et al. Serum Ferritin Levels Are Positively Associated With Metabolically Obese Normal Weight: A Nationwide Population-Based Study. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 52, p. e2335, Dec 2015. ISSN 0025-7974 (Print) 0025-7974.

LORCERIE, B. et al. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. **Presse Med**, v. 46, n. 12 Pt 2, p. e329-e338, Dec 2017. ISSN 0755-4982.

MAKKER, J. et al. Dysmetabolic hyperferritinemia: all iron overload is not hemochromatosis. **Case Rep Gastroenterol**, v. 9, n. 1, p. 7-14, Jan-Apr 2015. ISSN 1662-0631 (Print)
1662-0631.

MEHTA, K. J.; FARNAUD, S. J.; SHARP, P. A. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. **World J Gastroenterol**, v. 25, n. 5, p. 521-538, Feb 7 2019. ISSN 1007-9327 (Print)
1007-9327.

OLESNEVICH, M. E. et al. Serum ferritin levels associated with increased risk for developing CHD in a low-income urban population. **Public Health Nutr**, v. 15, n. 7, p. 1291-8, Jul 2012. ISSN 1368-9800 (Print)
1368-9800.

PARK, S. K. et al. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 12, p. 2521-6, Dec 2012. ISSN 0149-5992 (Print)
0149-5992.

PITCHIKA, A. et al. Associations of iron markers with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Results from the prospective SHIP study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 163, p. 108149, May 2020. ISSN 0168-8227.

PROTCHENKO, O. et al. Iron chaperone PCBP1 protects murine liver from lipid peroxidation and steatosis. **Hepatology**, May 21 2020. ISSN 0270-9139.

RAMETTA, R. et al. Dysmetabolic Hyperferritinemia and Dysmetabolic Iron Overload Syndrome (DIOS): Two Related Conditions or Different Entities? **Curr Pharm Des**. 2020;26(10):1025-1035. doi: 10.2174/1381612826666200131103018.

SACHINIDIS, A. et al. Dysmetabolic Iron Overload in Metabolic Syndrome. **Curr Pharm Des**, v. 26, n. 10, p. 1019-1024, 2020. ISSN 1381-6128.

SHANG, Y. et al. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells. **Cell Signal**, v. 72, p. 109633, Aug 2020. ISSN 0898-6568.

SHIM, Y. S. et al. Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 to 2011. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 8, p. e6179, Feb 2017. ISSN 0025-7974 (Print)
0025-7974.

SPRUNG, V. S. et al. Metabolic syndrome is associated with reduced flow mediated dilation independent of obesity status. **Eur J Endocrinol**, May 1 2020. ISSN 0804-4643.

SUÁREZ-ORTEGÓN, M. F. et al. Soluble transferrin receptor levels are positively associated with insulin resistance but not with the metabolic syndrome or its individual components. **Br J Nutr**, v. 116, n. 7, p. 1165-1174, Oct 2016. ISSN 0007-1145 (Print) 0007-1145.

SUN, L. et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 12, p. 4690-6, Dec 2008. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x.

TANG, Q. et al. High serum ferritin level is an independent risk factor for metabolic syndrome in a Chinese male cohort population. **Diabetol Metab Syndr**, v. 7, p. 11, 2015. ISSN 1758-5996 (Print) 1758-5996.

TER HORST, R. et al. Sex-Specific Regulation of Inflammation and Metabolic Syndrome in Obesity. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, p. Atvbaha120314508, May 28 2020. ISSN 1079-5642.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143-421, Dec 17 2002. ISSN 0009-7322.

XIONG, S. et al. A health education model based on knowledge, attitude, and practice used as adjunct therapy for metabolic syndrome complicated with acute pancreatitis: A case report. **J Int Med Res**, v. 48, n. 5, p. 300060520924272, May 2020. ISSN 0300-0605.

ZHANG, H. et al. Association of Iron Storage Markers with Metabolic Syndrome and Its Components in Chinese Rural 6-12 Years Old Children: The 2010-2012 China National Nutrition and Health Survey. **Nutrients**, v. 12, n. 5, May 20 2020. ISSN 2072-6643.

ZHANG, Y. et al. Potential Mechanisms Underlying the Hepatic-Protective Effects of Danshensu on Iron Overload Mice. **Biol Pharm Bull**, v. 43, n. 6, p. 968-975, 2020. ISSN 0918-6158.

ZHOU, F. L. et al. Serum ferritin is associated with carotid atherosclerotic plaques but not intima-media Thickness in patients with abnormal glucose metabolism. **Clin Chim Acta**, v. 450, p. 190-5, Oct 23 2015. ISSN 0009-8981.