

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

**GABRIEL AUGUSTO DE LIMA E SILVA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DO METABOLISMO DO FERRO,  
DIABETES MELLITUS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA:  
UMA ANÁLISE DE DADOS POPULACIONAIS DO NHANES**

**RECIFE**

**2026**

**GABRIEL AUGUSTO DE LIMA E SILVA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DO METABOLISMO DO FERRO,  
DIABETES MELLITUS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA:  
UMA ANÁLISE DE DADOS POPULACIONAIS DO NHANES**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação  
em Nutrição da Universidade Federal de  
Pernambuco como requisito para obtenção de  
grau de Nutricionista.  
Área de concentração: Saúde

Orientador(a): Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rebecca Peixoto Paes Silva

**RECIFE**

**2026**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Gabriel Augusto de Lima e.

Associação entre marcadores do metabolismo do ferro, diabetes mellitus e resistência insulínica: uma análise de dados populacionais do NHANES / Gabriel Augusto de Lima e Silva. - Recife, 2026.

42 p., tab.

Orientador(a): Rebecca Peixoto Paes Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2026.

Inclui referências, apêndices.

1. Metabolismo do ferro. 2. Ferritina. 3. Diabetes mellitus. 4. Resistência insulínica. I. Silva, Rebecca Peixoto Paes. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

GABRIEL AUGUSTO DE LIMA E SILVA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES DO METABOLISMO DO FERRO,  
DIABETES MELLITUS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA:  
UMA ANÁLISE DE DADOS POPULACIONAIS DO NHANES**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação  
em Nutrição da Universidade Federal de  
Pernambuco como requisito para obtenção de  
grau de Nutricionista.  
Área de concentração: Saúde

Aprovado em: 19/01/2026

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rebecca Peixoto Paes Silva (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Goretti Pessoa de Araújo Burgos (Examinador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elizabeth do Nascimento (Examinador)  
Universidade Federal de Pernambuco

*À minha família, o motivo de eu não ter medo.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe, Mônica, pela incessante dedicação, sacrifício e coragem de ser mãe; por me permitir ter tudo o que ela não teve, por me ensinar a acreditar em mim e a enfrentar os desafios do mundo. Aos meus irmãos, Vinícius e Victor, pelo companheirismo ao longo de toda a vida e por terem sido pilares na formação do meu caráter. Ao meu pai, Jefferson, por sua participação na minha história.

À minha noiva, Clara, por me ver por quem eu sou, por nunca deixar de acreditar e por me ajudar a despertar o meu melhor. Por ter mudado a minha vida e me ensinado a reconhecer valor em mim.

À minha gata Constance, pelo companheirismo silencioso, pelas madrugadas compartilhadas ao longo de toda a graduação, e pelo amor incondicional.

Aos meus amigos e futuros colegas de profissão, Arthur, Beatriz, Cat, Clara, Eduarda, Fernanda, Gabriel, Hanna, Iuri, Joanna e João, por dividirem comigo essa trajetória, e por serem mais importantes do que jamais poderiam entender.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Rebecca Peixoto, por me guiar na construção deste trabalho, pela paciência e compreensão, mas também por ser quem é: uma inspiração e um exemplo para tantos de nós.

Ao Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco e a todos(as) que o compõem, por ter sido um segundo lar durante tanto tempo e por proporcionar momentos tão significativos de aprendizado e crescimento.

*“[...] Todo o conhecimento que acumulamos nas poucas gerações desde que começamos a acumular conhecimento é como um punhado de pedrinhas recolhidas nessa praia de um mar sem limites.”*

H. G. Wells, *Deuses Humanos*, p. 227.

## RESUMO

O diabetes mellitus e a resistência insulínica configuram importantes problemas de saúde pública, e têm sido associados a alterações no metabolismo do ferro. Evidências observacionais sugerem associação entre níveis elevados de ferritina sérica e desfechos metabólicos adversos, embora o papel independente desses marcadores permaneça controverso. O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre marcadores do metabolismo do ferro (ferritina sérica, ferro sérico, saturação de transferrina - TSAT e capacidade total de ligação do ferro - TIBC) e a ocorrência de diabetes mellitus e resistência insulínica em adultos, utilizando dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Trata-se de um estudo transversal, no qual o diabetes foi definido por critérios combinados, e a resistência insulínica foi estimada pelo índice HOMA-IR. As associações foram avaliadas por meio de modelos de regressão progressivamente ajustados por características demográficas, antropométricas e marcadores inflamatórios. Observou-se associação positiva entre ferritina sérica, diabetes mellitus e HOMA-IR. No entanto, após análise de regressão, houve atenuação progressiva e perda de significância estatística após ajuste pela proteína C-reativa (PCR). Os demais marcadores do ferro apresentaram associações fracas, inversas ou nulas com os desfechos avaliados. Os resultados sugerem que a relação entre ferritina sérica e alterações metabólicas não é independente, refletindo predominantemente o estado inflamatório crônico associado ao diabetes mellitus e à resistência insulínica.

**Palavras-chave:** metabolismo do ferro; ferritina; diabetes mellitus; resistência insulínica.



## **ABSTRACT**

Diabetes mellitus and insulin resistance are major public health concerns and have been associated with alterations in iron metabolism. Observational evidence suggests an association between elevated serum ferritin levels and adverse metabolic outcomes, although the independent role of these markers remains controversial. The aim of this study was to investigate the association between iron metabolism markers (serum ferritin, serum iron, transferrin saturation - TSAT, and total iron-binding capacity - TIBC) and the occurrence of diabetes mellitus and insulin resistance in adults, using data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). This was a cross-sectional study in which diabetes was defined using combined diagnostic criteria, and insulin resistance was estimated by the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). Associations were assessed using regression models progressively adjusted for demographic, anthropometric, and inflammatory markers. A positive association was observed between serum ferritin, diabetes mellitus and HOMA-IR, however, progressive attenuation and loss of statistical significance was seen following adjustment for C-reactive protein (CRP). Other iron markers showed weak, inverse, or null associations with the evaluated outcomes. These findings suggest that the relationship between serum ferritin and metabolic alterations is not independent, predominantly reflecting the chronic low-grade inflammatory state associated with diabetes mellitus and insulin resistance.

**Keywords:** iron metabolism; ferritin; diabetes mellitus; insulin resistance.

## LISTA DE ABREVIACÕES

EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FPN1	Ferroportina
GJ	Glicemia em jejum
GPX4	Glutathione peroxidase 4
GSH	Glutathione
HH	Hemocromatose hereditária
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IRP	<i>Iron Regulatory Protein</i>
IRE	<i>Iron Responsive Element</i>
LOXs	Lipoxygenases
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NOXs	NADPH oxidases
NTBI	Ferro não ligado à transferrina
PCR	Proteína C-reativa
SEQNs	<i>Sequence numbers</i>
SOD	Superóxido dismutase
sTfR	Receptor solúvel de transferrina
TfR	Receptor de transferrina
TIBC	Capacidade total de ligação do ferro
TSAT	Saturação da transferrina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>13</b>
2.1	Ferro (absorção, metabolismo, estoque e homeostase).....	13
2.2	Potencial oxidativo do ferro.....	15
2.3	Metabolismo do ferro e diabetes.....	17
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
3.1	Objetivo geral.....	20
3.2	Objetivos específicos.....	20
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>21</b>
4.1	Amostragem e desenho do estudo.....	21
4.2	Análise dos dados.....	22
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
5.1	Análises exploratórias.....	24
5.2	Análises do desfecho primário.....	27
5.3	Análises do desfecho secundário.....	28
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
6.1	Diabetes mellitus.....	30
6.1.1	Ferritina sérica.....	30
6.1.2	Saturação da transferrina (TSAT).....	31
6.1.3	Ferro sérico.....	32
6.1.4	Capacidade total de ligação do ferro (TIBC).....	32
6.2	Resistência insulínica (HOMA-IR).....	33
6.3	Limitações do estudo.....	34
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>
	<b>APÊNDICE A – Tabelas completas das regressões logísticas.....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes tem sido reconhecido como uma das maiores emergências de saúde pública em escala global no século XXI, sendo uma das condições crônicas que apresentam crescimento mais acelerado em termos de impacto populacional e ameaça à saúde humana nas últimas décadas (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2025; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2025). Atualmente, cerca de 589 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivem com a doença, e a projeção é que esse número aumente em quase 45%, atingindo cerca de 853 milhões até 2050. No contexto global, o Brasil ocupa a sexta posição entre os países com maior número de adultos diabéticos, com uma estimativa de 16,6 milhões de casos em 2024 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2025).

Além da elevada prevalência, o diabetes está associado a uma importante carga de morbimortalidade, com complicações cardiovasculares, neurodegenerativas e microvasculares, como nefropatia e retinopatia diabética (GBD 2021 DIABETES COLLABORATORS, 2023). Apenas em 2024, estimou-se que mais de 3,4 milhões de adultos morreram no mundo devido a causas atribuídas ao diabetes. Soma-se a isso o pesado ônus econômico dos custos crescentes vinculados ao tratamento. Os gastos diretos em saúde relacionados ao diabetes ultrapassaram a marca de 1 trilhão de dólares, devendo aumentar nas próximas décadas (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2025).

Nos últimos anos, o conhecimento científico sobre o diabetes mellitus tipo 2 evoluiu de maneira substancial. O modelo fisiopatológico clássico, centrado na resistência insulínica e na falência progressiva das células  $\beta$ -pancreáticas, vem sendo revisado à luz de novas evidências, que apontam o papel de outros tecidos e vias metabólicas implicadas na homeostase glicêmica (Schwartz *et al.*, 2024). Ao mesmo tempo, essa tendência de expansão das fronteiras conceituais deixa claro que certos mecanismos permanecem pouco esclarecidos, motivando a investigação de novas vertentes fisiopatológicas.

Nesse contexto, o ferro e seu metabolismo têm ganhado destaque nas discussões sobre o diabetes. Pela sua elevada capacidade de catalisar reações oxidativas, o ferro é um mineral que deve ser mantido sob um fino controle homeostático (Andrews, 1999; Grotto, 2010), por incitar a formação de espécies

reativas de oxigênio (EROs) via *reação de Fenton*. Esse ferro não ligado torna-se potencialmente tóxico, promovendo dano oxidativo a diferentes tecidos (Dixon e Stockwell, 2014; Latunde-Dada, 2017).

Órgãos como o fígado e, especialmente, o pâncreas são particularmente vulneráveis a esse tipo de dano. Em indivíduos portadores de hemocromatose hereditária (HH), uma condição genética que leva à sobrecarga sistêmica de ferro, o acúmulo do metal leva ao comprometimento hepático, cardíaco e, frequentemente, ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Esse recorte clínico ilustra o potencial lesivo do ferro quando sua homeostase é perdida, e suscita a hipótese, ainda especulativa, de que mesmo elevações menos pronunciadas, de maneira crônica, possam ser prejudiciais em indivíduos sem hemocromatose (Nemeth e Gantz, 2023; Marku *et al.*, 2021).

Indo além do dano oxidativo puro, um novo eixo mecanístico tem ganhado força com a caracterização da ferroptose. Desde sua descrição por Dixon e Stockwell (2014), o mecanismo tem sido investigado como um possível mediador da disfunção de células  $\beta$ -pancreáticas. Embora ainda seja um campo emergente, sua caracterização sugere que o ferro pode participar de vias patológicas mais complexas do que se supunha inicialmente (Jiang *et al.*, 2021; Miao *et al.*, 2023).

Grandes meta-análises e coortes observacionais, como o estudo EPIC-InterAct (Podmore *et al.*, 2016), investigaram a hipótese de que o ferro pode estar envolvido na patogênese do diabetes mesmo em indivíduos com níveis normais de marcadores de ferro. Parece haver na literatura associações consistentes entre níveis de ferritina e transferrina nos quartis superiores e risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (Bao *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2020).

Diante do atual estado da literatura, parece justificável a necessidade de esclarecer de que forma as alterações nos biomarcadores do ferro podem contribuir para a fisiopatologia do diabetes. O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), pela sua abrangência e ampla disponibilidade de variáveis clínicas e demográficas, permite avaliar associações comparando diferentes marcadores dentro de um mesmo desenho analítico; e investigar se alterações nos marcadores do metabolismo do ferro se associam a maior ocorrência de diabetes tipo 2 em adultos, potencialmente contribuindo para o entendimento de um eixo fisiopatológico ainda pouco caracterizado.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Ferro (absorção, metabolismo, estoque e homeostase)

O ferro é um dos micronutrientes mais abundantes do corpo humano, e está amplamente distribuído nos tecidos. Sua importância se dá sobretudo como componente da hemoglobina, de citocromos envolvidos na cadeia respiratória e em diversas metaloenzimas. Seu elevado potencial como aceptor e doador de elétrons o coloca em uma posição central nas reações envolvendo transporte de oxigênio (Andrews, 1999).

Apenas cerca de 1 a 2 mg do ferro dietético é de fato absorvido pelo intestino. O ferro heme, advindo de fontes orgânicas animais (como carne vermelha e vísceras) é mais facilmente absorvido do que o ferro não heme, forma inorgânica tipicamente encontrada em vegetais e grãos (Bortolini e Fisberg, 2010).

O principal sítio de absorção do ferro é a mucosa duodenal superior (junção gastroduodenal), onde há mecanismos distintos de absorção para o ferro heme e o ferro não heme. Além das fontes dietéticas, porém, o organismo obtém grande parte do ferro que necessita através da reciclagem de eritrócitos senescentes e do ferro presente nos próprios tecidos orgânicos (Grotto, 2010).

Após absorção pelos enterócitos, e a depender das necessidades orgânicas e do estado de suas reservas, o ferro pode ser armazenado na célula como ferritina ou pode atravessar a membrana basolateral e deixar a célula por meio da ferroportina (FPN1), sua principal via de efluxo celular. Após deixar o enterócito, o ferro é oxidado pela hefaestina, retornando a seu estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), forma que tem maior afinidade com sua proteína de transporte através do plasma, a transferrina (Tf) (Andrews, 1999; Grotto, 2010).

Mais de dois terços do ferro corporal são destinados à síntese de hemoglobina, na eritropoiese. Após a absorção, quando há demanda pela produção de células sanguíneas, o ferro circula ligado à transferrina, cujo receptor (TfR) está presente em praticamente todos os tecidos. A transferrina possui capacidade limitada de transporte, e em condições metabólicas normais, permanece parcialmente saturada. Quando a sua saturação aumenta além do fisiológico, o ferro excedente começa a circular livremente no plasma como NTBI (ferro não ligado à transferrina), forma altamente reativa (Grotto, 2010; Nemeth e Gantz, 2023).

O ferro não utilizado para eritropoiese é depositado em outros tecidos, dos quais se destacam o fígado, o baço e a medula óssea. Outro reservatório transitório do ferro são os macrófagos retículo-endoteliais, que atuam na reciclagem do ferro oriundo de eritrócitos defeituosos ou senescentes (Andrews, 1999).

Como o organismo humano não dispõe de uma rota fisiológica para eliminação do excesso de ferro, a regulação da absorção intestinal, utilização e estoque de ferro é o que permite a sua homeostase no organismo. Dois principais mecanismos regulam a homeostase do ferro no organismo. O primeiro deles é um mecanismo intracelular, denominado sistema IRP/IRE, que atua via modulação da expressão de genes envolvidos na absorção, estoque e utilização do ferro (Aisen, Wessling-Resnick e Leibold, 1999; Muckenthaler *et al.*, 2008).

O segundo é um mecanismo sistêmico, protagonizado pela hepcidina, um hormônio peptídico secretado pelo fígado cuja função é diminuir a liberação de ferro para o plasma (Grotto, 2010; Nemeth e Gantz, 2023). A hepcidina age sobre a FPN1, bloqueando o efluxo de ferro para a circulação.

Como a FPN1 é a principal via de efluxo celular de ferro, presente em enterócitos, macrófagos, células eritróides e diversos outros tecidos, a hepcidina inibe não somente a absorção intestinal, mas também a mobilização das reservas de ferro, diminuindo a circulação plasmática do mineral. A produção da hepcidina é mediada por concentrações extra (ligado à transferrina) e intracelulares (estocado na ferritina) de ferro no hepatócito, além do estado inflamatório, que tende a causar sua elevação (Nemeth e Gantz, 2023).

Quando a capacidade de armazenamento dos tecidos é excedida, o ferro passa então a circular de maneira livre na corrente sanguínea (NTBI). Pela sua capacidade de catalisar a geração de radicais livres, o ferro livre se torna potencialmente tóxico, promovendo dano oxidativo a diversos tecidos (Andrews, 1999; Nemeth e Gantz, 2023).

A partir desses mecanismos, emergem os principais marcadores clínicos utilizados na avaliação do metabolismo do ferro. A ferritina traduz os estoques celulares, embora também responda a estados inflamatórios (Wang *et al.*, 2010). A transferrina expressa a capacidade de transporte, e a saturação da transferrina (TSAT) indica a disponibilidade circulante de ferro. A capacidade total de ligação do ferro (TIBC) reflete a capacidade da transferência de se ligar ao ferro. O ferro sérico

corresponde ao ferro momentaneamente ligado à transferrina, que pode sofrer variações ao longo do dia; e o sTfR (receptor solúvel de transferrina) reflete a demanda celular de ferro, estando comumente elevada na anemia (Aisen, Wessling-Resnick e Leibold, 1999; Grotto, 2010).

## 2.2 Potencial oxidativo do ferro

O ferro circula no organismo predominantemente em sua forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ligado à transferrina. Por se tratar de um metal com um alto potencial de oxirredução, a ligação a uma proteína plasmática o mantém estável e minimiza as possíveis interações indesejáveis com espécies reativas de oxigênio (EROs) (Grotto, 2010).

Em condições fisiológicas, cerca de 30% da transferrina do corpo está completamente saturada (ligada a duas moléculas de  $\text{Fe}^{3+}$ ). Quando há uma sobrecarga de ferro, porém, essa saturação pode aumentar. Em situações extremas (por exemplo, quando há falha dos mecanismos de regulação homeostática do ferro), a capacidade de transporte da transferrina é excedida, e o ferro passa a circular livremente como NTBI, sua forma mais reativa, que serve de substrato para crescimento microbiano (Grotto, 2010; Nemeth e Gantz, 2023).

No ambiente intracelular, o ferro também existe em um pequeno pool lábil, como  $\text{Fe}^{2+}$  livre da ferritina. Esse ferro intracelular, presente no citosol, mitocôndrias e lisossomos, têm maior potencial de oxirredução (Dixon e Stockwell, 2014). O ferro atua em diversas enzimas essenciais ao organismo, como nas NADPH oxidases (NOXs), nas lipoxigenases (LOXs), na xantina oxidase e em componentes da cadeia transportadora de elétrons. A produção fisiológica de EROs é um processo inerente ao metabolismo celular, e seu efeito é determinado pelo equilíbrio entre sistemas pró e antioxidantes, incluindo a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase (Dixon e Stockwell, 2014).

Os EROs têm importantes funções no organismo, podendo agir como segundos mensageiros e mecanismos de defesa (Dixon e Stockwell, 2014; Zaric 2023). O problema surge quando há desequilíbrio entre a produção e detoxificação de EROs. Nessas circunstâncias, o ferro lábil pode catalisar a geração de radicais através da reação de Fenton, na qual  $\text{Fe}^{2+}$  reage com peróxidos gerando espécies



altamente reativas, como o radical hidroxila. O excesso de radicais livres pode atacar lipídeos, proteínas e o DNA, danificando estruturas celulares e potencialmente levando à morte celular. (Latunde-Dada, 2017).

EROs como o superóxido ( $O_2^-$ ) e o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) reagem com compostos derivados do ferro (heme, ferritina, clusters Fe-S), liberando  $Fe^{2+}$  que age como catalisador da geração de mais radicais livres. Cria-se um ciclo que se retroalimenta, e contribui para o dano e morte celular. O estresse oxidativo também é danoso ao inativar enzimas dependentes de ferro, como os complexos I e II da cadeia transportadora de elétrons e a aconitase, agravando o dano celular (Dixon e Stockwell, 2014).

A ferroptose surge nesse contexto como uma forma de morte celular regulada dependente de ferro. Ela é caracterizada pelo acúmulo de radicais lipídicos, e dentre os seus principais gatilhos, destaca-se a inibição do transporte de cistina para a célula através do sistema Xc-. A inibição desse sistema diminui a síntese da glutathione (GSH), principal substrato antioxidante da glutathione peroxidase 4 (GPX4). Com o enfraquecimento do sistema antioxidante, os lipídeos de membrana tornam-se vulneráveis à oxidação catalisada pelo ferro intracelular (Dixon e Stockwell, 2014).

Além dos possíveis efeitos citotóxicos diretos, o estresse oxidativo mediado pelo ferro tem sido implicado na modulação de vias metabólicas relacionadas à homeostase glicêmica. Evidências experimentais *in vitro* sugerem que o aumento do ferro intracelular pode, através da potenciação do estresse oxidativo, induzir disfunção mitocondrial, que por sua vez pode interferir na sinalização da insulina e favorecer o aumento da gliconeogênese hepática (Lee *et al.*, 2015).

O papel específico do ferro na morte celular, para além da potenciação da geração de EROs, não está totalmente claro (Dixon e Stockwell, 2014). Embora a caracterização desses mecanismos tenha reforçado o interesse e a plausibilidade biológica da relação entre ferro e disfunção metabólica, sua participação em doenças humanas permanece sob investigação.

### 2.3 Metabolismo do ferro e diabetes

Nas últimas duas décadas, consolidou-se um conjunto expressivo de evidências investigando o papel exato do metabolismo do ferro no desenvolvimento do diabetes tipo 2. Estudos observacionais de grande porte têm mostrado, de forma relativamente consistente, que níveis elevados de marcadores como ferritina e transferrina associam-se a maior risco de diabetes (Podmore *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2020; Suárez-Ortegón *et al.*, 2022).

Uma das revisões sistemáticas com metanálise mais recentes e relevantes, conduzida por Liu *et al.* (2020), demonstrou que concentrações de ferritina nos patamares superiores foram associadas a um maior risco de diabetes tipo 2. Esse achado já havia sido observado em metanálises anteriores (Bao *et al.*, 2012; Kunutsor *et al.*, 2013; Orban *et al.*, 2014).

De maneira semelhante, em 2016, o *EPIC-InterAct Study*, um grande estudo de caso-coorte baseado em dados da coorte europeia *EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)*, mostrou que níveis elevados de ferritina e transferrina se associaram a maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 ao longo de quase 12 anos de seguimento. Não foi encontrada relação consistente entre os níveis séricos de ferro e o risco de desenvolver a doença. Nesse mesmo estudo, identificou-se uma associação inversa entre a TSAT e o risco de diabetes em mulheres, sugerindo que diferentes marcadores do ferro podem refletir aspectos diferentes do estado metabólico (Podmore *et al.*, 2016).

Estudos mais recentes continuam a reforçar esse padrão misto. O comportamento inverso da TSAT voltou a ser observado por Khatami *et al.* (2025), onde os autores demonstraram que a inclusão de ferritina e transferrina em modelos preditivos de risco de diabetes aumentam o risco em múltiplas coortes internacionais, enquanto TSAT elevada voltou a demonstrar associação negativa em alguns subgrupos. Outro estudo, conduzido por Liu *et al.* (2025), ao analisar dados populacionais dos Estados Unidos encontrou que TSAT elevado se associou a menor resistência insulínica, especialmente no sexo feminino, em indivíduos obesos e em adultos jovens (18-39 anos).

Em seu conjunto, a literatura observacional sugere uma associação relativamente consistente entre ferritina elevada e maior risco de diabetes tipo 2.

Ainda há controvérsias em relação ao papel de outros marcadores do metabolismo do ferro, como transferrina, sTfR , TIBC , ferro sérico e razão sTfR:ferritina.

Por serem proteínas de fase aguda e sensíveis à inflamação, ferritina e transferrina podem refletir condições metabólicas e inflamatórias subjacentes, o que torna ambígua a interpretação dos resultados, e reforça a limitação da capacidade de estudos observacionais de estabelecer relações causais (Weiss e Goodnough, 2005; Wang *et al.*, 2010). No EPIC-InterAct, por exemplo, ajustes adicionais para incluir possíveis fatores de confusão, como indicadores de inflamação, obesidade, e variáveis de estilo de vida reduziram a magnitude da associação (Podmore *et al.*, 2016).

Nesse contexto, surgem os estudos de randomização mendeliana. Os primeiros estudos desse tipo dedicados ao tema, como o de Wang *et al.* (2021) sugeriram, através de investigações genéticas, que níveis elevados de marcadores do metabolismo do ferro poderiam aumentar o risco de diabetes tipo 2.

Entretanto, análises subsequentes têm destacado limitações metodológicas relacionadas ao uso de variantes do gene HFE como instrumentos genéticos. Embora o gene esteja fortemente envolvido na regulação da homeostase do ferro, suas variantes apresentam significativo potencial de pleiotropia, podendo influenciar outros parâmetros hepáticos e metabólicos. A inclusão desse gene nas análises pode exagerar os efeitos observados nos estudos, potencialmente superestimando a relação causal (Zeitoun e El-Sohemy, 2023).

As mais recentes randomizações mendelianas, que excluem deliberadamente variantes do HFE, mostram resultados mais discretos. Liang *et al.* (2023) não encontraram evidências robustas de que níveis geneticamente determinados de ferritina, ferro sérico ou TSAT causem diabetes tipo 2. Em análise bidirecional, Liang *et al.* (2023) mostraram que a predisposição genética ao diabetes pode alterar marcadores de ferro, o que representa que a relação descrita nos estudos observacionais pode ser decorrente de uma causalidade reversa.

Dessa forma, embora numerosos estudos observacionais associem marcadores de ferro elevados, com destaque para a ferritina, a maior risco de diabetes tipo 2, evidências mais recentes de randomização mendeliana enfraquecem a hipótese de causalidade direta. A literatura mostra que a relação permanece consistente, mas o sentido causal ainda é tema de debate. Dessa

maneira, estudos populacionais amplos como o NHANES permitem explorar o comportamento de múltiplos marcadores do ferro em relação ao estado glicêmico, ao mesmo tempo em que permitem monitorar outras variáveis.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Investigar a associação entre níveis de marcadores do metabolismo do ferro e a ocorrência de diabetes mellitus e resistência insulínica em adultos.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a relação entre níveis de ferritina sérica e a ocorrência de diabetes mellitus.
- Investigar a associação entre marcadores do metabolismo do ferro e resistência insulínica, estimada pelo índice HOMA-IR.
- Avaliar o impacto de ajustes por características demográficas, antropométricas e de estado metabólico nas associações observadas.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Amostragem e desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal analítico, baseado em dados públicos do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), referentes ao ciclo 2017-Março de 2020, período pré-pandemia. O NHANES é um inquérito populacional de âmbito nacional conduzido pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que combina entrevistas domiciliares, exames físicos e análises laboratoriais. Ele utiliza amostragem complexa por múltiplos estágios e estratificado, com aplicação de pesos amostrais, assegurando representatividade da população civil não institucionalizada dos Estados Unidos.

As variáveis de exposição escolhidas foram marcadores do metabolismo do ferro: ferritina sérica, ferro sérico, saturação da transferrina (TSAT), e capacidade total de ligação do ferro (TIBC), todos obtidos a partir dos módulos laboratoriais correspondentes. O receptor solúvel de transferrina (sTfR) não foi incluído por ser fortemente dependente da variável TIBC, o que pode gerar redundância estatística.

O desfecho primário foi diabetes mellitus, definido pela presença de ao menos um dos seguintes critérios: glicose plasmática em jejum  $\geq 126$  mg/dL; hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024); autorrelato de diagnóstico médico de diabetes; uso autorreferido de medicamentos antidiabéticos; ou uso autorreferido de insulina. O desfecho secundário foi resistência insulínica, estimada por meio do índice *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), calculado a partir da glicose plasmática em jejum (mmol/L) e da insulina sérica em jejum ( $\mu$ U/mL), segundo a fórmula:  $HOMA-IR = (Insulina \times Glicose) / 22,5$  (Matthews *et al.*, 1985).

Para controle de potenciais fatores demográficos, antropométricos e metabólicos, foram utilizadas como covariáveis sexo, idade, raça/etnia, índice de massa corporal (IMC) e proteína C-reativa (PCR). Foram incluídos na análise participantes adultos ( $\geq 18$  anos), de ambos os sexos, com dados completos para as principais variáveis de exposição e para o desfecho correspondente. Foram excluídas gestantes, usuários de suplementação de ferro e indivíduos com TSAT

superior a 45%, critério aplicado para minimizar a influência de condições compatíveis com sobrecarga de ferro hereditária.

## 4.2 Análise dos dados

Toda a manipulação e análise dos dados foi realizada por meio do software R (versão 4.5.1), através da interface RStudio. Inicialmente, foram removidos registros de participantes duplicados (SEQNs), bem como indivíduos com dados ausentes para as variáveis de exposição. Em seguida, aplicaram-se os seguintes critérios de exclusão previamente definidos: idade < 18 anos, gestação, suplementação de ferro e TSAT > 45%. Uma vez filtrada, a amostra final para análise do desfecho primário foi composta por 6435 indivíduos.

O desfecho primário (diabetes mellitus) foi criado a partir dos critérios já previamente descritos. O tempo desde o diagnóstico de diabetes não foi considerado nas análises. Pela ausência de marcadores etiológicos no NHANES, os casos de diabetes foram considerados de forma agregada, sem distinção entre diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. Nenhum participante possuía ausência completa de informações diagnósticas para diabetes, de modo que não houve exclusões adicionais relacionadas à criação dessa variável. Do total da amostra, 1334 indivíduos foram classificados como diabéticos.

Para análise do desfecho secundário (resistência insulínica), foi derivada uma subamostra composta por participantes com dados completos de glicose e insulina em jejum, necessários para o cálculo do índice HOMA-IR. Essa subamostra contou com 3137 indivíduos.

Foi conduzida uma análise da distribuição das variáveis numéricas incluídas, identificando-se assimetria acentuada em ferritina, HOMA-IR e PCR. Essas variáveis, por tanto, passaram por log-transformação para melhor adequação aos modelos estatísticos. As variáveis categóricas (sexo e raça/etnia) foram definidas conforme as categorias originais presentes no questionário do NHANES.

Adicionalmente, foram realizadas análises de correlação de Spearman para fins exploratórios, visando avaliar correlações entre os marcadores do metabolismo do ferro (ferritina, ferro sérico, TSAT e TIBC) e parâmetros glicêmicos (glicose plasmática em jejum, HbA1c, insulina em jejum e índice HOMA-IR). A magnitude das

correlações foi interpretada com base em critérios usuais para coeficientes de correlação, conforme proposto por Cohen (1988).

Para o desfecho *Diabetes Mellitus*, foram construídos três modelos de regressão logística binária para cada variável de exposição, analisadas individualmente devido ao risco de colinearidade entre si. A regressão logística foi utilizada por ser apropriada para modelar a probabilidade de um desfecho categórico em função de variáveis independentes contínuas.

O Modelo DM $\alpha$  correspondeu à análise bruta, associando apenas o desfecho e as variáveis de exposição isoladamente. O Modelo DM $\beta$  incluiu as variáveis de ajuste (sexo, idade, raça/etnia e IMC); Por último, o Modelo DM $\gamma$  incluiu adicionalmente a PCR, com o propósito de conduzir uma análise de sensibilidade. Para cada modelo foram extraídos valores de *odds ratio* (OR), intervalos de confiança (IC95%) e significância (p-valor).

Para o desfecho *Resistência Insulínica* (HOMA-IR log-transformado), foram construídos três modelos de regressão linear seguindo a mesma estratégia de ajuste progressivo: um primeiro modelo sem ajustes (Rl $\alpha$ ), um segundo ajustado por variáveis demográficas e antropométricas (Rl $\beta$ ) e um terceiro ajustado por PCR, para análise de sensibilidade (Rl $\gamma$ ). Para este desfecho, optou-se pela regressão linear, por permitir a modelagem da relação média entre um desfecho contínuo e variáveis independentes contínuas. Coeficientes de associação ( $\beta$ ), intervalos de confiança (IC95%) e significância (p-valor) foram extraídos.

Embora o NHANES forneça pesos amostrais, eles não foram aplicados nesta análise, pois o objetivo deste trabalho foi avaliar associações internas à amostra, e não produzir estimativas representativas da população americana.



## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análises exploratórias

A amostra final incluída nesta análise foi composta por 6435 indivíduos adultos, dos quais 1334 (20,7%) apresentaram diabetes mellitus, de acordo com os critérios diagnósticos definidos. As características demográficas, clínicas e laboratoriais referentes à amostra total, bem como aos grupos com e sem diabetes, estão descritas na **Tabela 1**. São descritos valores absolutos, proporções e medidas de tendência central das variáveis incluídas no estudo.

A amostra foi proporcionalmente distribuída entre os sexos, com 50,4% dos participantes do sexo masculino ( $n = 3242$ ) e 49,6% do sexo feminino ( $n = 3193$ ). Observou-se, entre os indivíduos diabéticos, maior proporção de homens (54,6%) em comparação às mulheres (45,4%) ( $p = 0,001$ ). Indivíduos com diabetes apresentaram idade média significativamente maior [60,91 anos (DP: 13,27),  $p < 0,001$ ] e maior IMC médio [32,90 kg/m<sup>2</sup> (DP: 7,85),  $p < 0,001$ ] quando comparados aos não diabéticos.

Em relação às variáveis clínicas, participantes com diabetes também apresentaram maiores valores médios de glicemia em jejum [156,98 mg/dL (DP: 58,82),  $p < 0,001$ ] e hemoglobina glicada [7,34% (DP: 1,69),  $p < 0,001$ ], além de maiores valores das medianas de insulina em jejum [14,48 µU/mL (IIQ: 9,03–24,83),  $p < 0,001$ ], índice HOMA-IR [5,36 (IIQ: 3,13–9,69),  $p < 0,001$ ] e proteína C-reativa (PCR) [3,02 mg/L (IIQ: 1,27–6,44),  $p < 0,001$ ] em comparação aos não diabéticos.

Entre os marcadores do metabolismo do ferro, os valores da mediana de ferritina sérica foram mais elevados nos participantes diabéticos [127,00 ng/mL (IIQ: 62,95–229,50)] em relação aos não diabéticos [101,00 ng/mL (IIQ: 48,80–184,00)] ( $p < 0,001$ ). Os níveis de ferro sérico [77,14 µg/dL (DP: 27,18),  $p < 0,001$ ] e de TSAT [24,39% (DP: 8,74),  $p < 0,001$ ] foram significativamente menores nos indivíduos diabéticos do que nos não diabéticos. Embora os valores médios da TIBC sejam estatisticamente diferentes entre os grupos, a diferença de magnitude é mínima.

**Tabela 1** - Características demográficas e laboratoriais de adultos com e sem diabetes mellitus participantes do NHANES, EUA, 2017 - Março de 2020.

	Total	Não Diabéticos	Diabéticos	p-valor
<b>Variáveis demográficas</b>				
Participantes, n	6435	5101	1334	
Idade, anos	49,42 ± 18,44	46,41 ± 18,42	60,91 ± 13,27	<0,001
Sexo				0,001
<i>Masculino</i>	3242 (50,4)	2513 (49,3)	729 (54,6)	
<i>Feminino</i>	3193 (49,6)	2588 (50,7)	605 (45,4)	
Raça/Etnia				0,001
<i>Asiáticos</i>	745 (11,6)	592 (11,6)	153 (11,5)	
<i>Branços</i>	2200 (34,2)	1810 (35,5)	390 (29,2)	
<i>Mexicano-Americanos</i>	786 (12,2)	604 (11,8)	182 (13,6)	
<i>Negros</i>	1656 (25,7)	1277 (25,0)	379 (28,4)	
<i>Outros hispânicos</i>	718 (11,2)	557 (10,9)	161 (12,1)	
<i>Outras raças</i>	330 (5,1)	261 (5,1)	69 (5,2)	
<b>Variáveis clínicas</b>				
IMC, kg/m <sup>2</sup>	30,10 ± 7,49	29,38 ± 7,22	32,90 ± 7,85	<0,001
GJ, mg/dL	113,85 ± 37,10	100,94 ± 9,38	156,98 ± 58,82	<0,001
HbA1c, %	5,86 ± 1,13	5,48 ± 0,38	7,34 ± 1,69	<0,001
Insulina, µU/mL	10,47 [6,41–17,18]	9,57 [6,08–15,41]	14,48 [9,03–24,83]	<0,001
HOMA-IR	2,76 [1,63–4,98]	2,39 [1,46–3,89]	5,36 [3,13–9,69]	<0,001
PCR, mg/L	2,00 [0,86–4,55]	1,79 [0,79–4,08]	3,02 [1,27–6,44]	<0,001
<b>Variáveis de Exposição</b>				
Ferritina, ng/mL	106 [50,60–194]	101 [48,80–184]	127 [62,95–229,5]	<0,001
Ferro sérico, µg/dL	80,38 ± 28,83	81,23 ± 29,19	77,14 ± 27,18	<0,001
TSAT, %	25,20 ± 9,21	25,41 ± 9,31	24,39 ± 8,74	<0,001
TIBC, µg/dL	326,07 ± 51,36	326,80 ± 50,72	323,28 ± 53,69	0,026

Notas: Comparações entre grupos realizadas por teste t de Student ou teste de Wilcoxon para variáveis contínuas e teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. Valores categóricos expressos como número absoluto (n) seguido de porcentagem (%); Valores contínuos expressos como média ± desvio padrão (DP) ou mediana [intervalo interquartil (P25–P75)]. Abreviaturas: IMC - Índice de Massa Corporal; PCR - Proteína C-reativa; GJ - Glicemia em jejum; HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; TSAT - Saturação da transferrina; TIBC - Capacidade total de ligação do ferro.

As análises de correlação de Spearman mostraram correlação de baixa magnitude entre os marcadores do ferro e os parâmetros glicêmicos avaliados (**Tabela 2**). A ferritina apresentou fraca correlação positiva com glicemia em jejum [ $\rho = 0,209$ ;  $p < 0,001$ ], HbA1c [ $\rho = 0,112$ ;  $p < 0,001$ ] e HOMA-IR [ $\rho = 0,095$ ;  $p < 0,001$ ], enquanto a correlação com a insulina em jejum, embora positiva, teve magnitude diminuta [ $\rho = 0,055$ ;  $p < 0,01$ ]. Os demais marcadores tiveram correlações predominantemente negativas ou próximas de zero com os parâmetros glicêmicos.

**Tabela 2** - Correlações entre marcadores do ferro e parâmetros glicêmicos avaliadas por correlação de Spearman em adultos participantes do NHANES, EUA, 2017 - Março de 2020.

		$\rho$ (rho)	p-valor	n
<b>Glicose em jejum</b>	Ferritina	0,209	<0,001	3147
	Ferro sérico	0,018	0,30	3147
	TSAT	0,026	0,15	3147
	TIBC	-0,033	0,07	3147
<b>HbA1c</b>	Ferritina	0,112	<0,001	6427
	Ferro sérico	-0,106	<0,001	6427
	TSAT	-0,102	<0,001	6427
	TIBC	0,003	0,84	6427
<b>Insulina</b>	Ferritina	0,055	<0,01	3137
	Ferro sérico	-0,117	<0,001	3137
	TSAT	-0,155	<0,001	3137
	TIBC	0,105	<0,001	3137
<b>HOMA-IR</b>	Ferritina	0,095	<0,001	3137
	Ferro sérico	-0,100	<0,001	3137
	TSAT	-0,133	<0,001	3137
	TIBC	0,089	<0,001	3137

Notas: Comparações entre variáveis realizadas por correlação de Spearman. n = número de participantes.  $\rho$  = coeficiente de Spearman. Abreviaturas: TSAT - Saturação da transferrina; TIBC - Capacidade total de ligação do ferro; HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*.

## 5.2 Análises do desfecho primário

No Modelo DM $\alpha$ , observou-se associação positiva entre os níveis de ferritina e a presença de diabetes [OR = 1,31, IC95%: 1,23–1,39], enquanto ferro sérico, TSAT e TIBC apresentaram associações inversas com o desfecho [OR = 0,995, IC95%: 0,993–0,997; OR = 0,988, IC95%: 0,981–0,994; e OR = 0,999, IC95%: 0,997–1,00 respectivamente] (**Tabela 3**).

**Tabela 3:** Associações entre marcadores do ferro e diabetes mellitus em adultos participantes do NHANES, EUA, 2017 - Março de 2020.

	Modelo DM $\alpha$		Modelo DM $\beta$		Modelo DM $\gamma$
<b>Ferritina, OR (IC95%)</b>	1,31 *** (1,23–1,39)		1,04 (0,968–1,12)		0,961 (0,890–1,04)
<b>Ferro sérico, OR (IC95%)</b>	0,995 *** (0,993–0,997)		0,995 *** (0,993–0,998)		0,996 ** (0,993–0,998)
<b>TSAT, OR (IC95%)</b>	0,988 *** (0,981–0,994)		0,981 *** (0,973–0,988)		0,982 *** (0,974–0,990)
<b>TIBC, OR (IC95%)</b>	0,999 * (0,997–1,000)		1,00 ** (1,00–1,00)		1,00 *** (1,00–1,00)

Notas: Comparações entre variáveis foram realizadas por regressão logística. Modelo DM $\alpha$  - sem ajustes por covariáveis; Modelo DM $\beta$  - ajustado por sexo, idade, raça/etnia e IMC; Modelo DM $\gamma$  - ajustado por sexo, idade, raça/etnia, IMC e PCR. Abreviaturas: TSAT - Saturação da transferrina; TIBC - Capacidade total de ligação do ferro; IMC - Índice de Massa Corporal; PCR - Proteína C-reativa; DM - Diabetes Mellitus; OR - Odds Ratio; IC95% - Intervalo de confiança de 95%.

\*\*\*: p < 0,001; \*\*: p < 0,01; \*: p < 0,05.

Após inclusão das variáveis de ajuste demográficas e antropométricas no Modelo DM $\beta$ , a associação previamente observada entre ferritina e diabetes mellitus foi substancialmente atenuada e perdeu significância estatística [OR = 1,04, IC95%: 0,968–1,12; p = 0,278]. Em contraste, ferro sérico, TSAT e TIBC mantiveram associações estatisticamente significativas com o desfecho, embora com magnitudes próximas da nulidade [OR = 0,995, IC95%: 0,993–0,998; OR = 0,981, IC95%: 0,973–0,988; e OR = 1,00, IC95%: 1,00–1,00 respectivamente].

Adicionalmente, o Modelo DM $\gamma$  foi conduzido como análise de sensibilidade, com a inclusão de sexo, idade, raça/etnia, IMC e PCR como parâmetro inflamatório. Nesse modelo, a associação entre ferritina e diabetes foi novamente atenuada, aproximando-se da nulidade e permanecendo sem significância estatística [OR = 0,961, IC95%: 0,890–1,04; p = 0,302].

As associações com as variáveis ferro sérico, TSAT e TIBC mantiveram-se estatisticamente significativas após o ajuste, com magnitudes semelhantes às observadas no Modelo DM $\beta$  e valores próximos à nulidade [OR = 0,996, IC95%: 0,993–0,998; OR = 0,982, IC95%: 0,974–0,990; e OR = 1,00, IC95%: 1,00–1,00 respectivamente]. Tabelas com os resultados completos dos três modelos estão disponíveis no **Apêndice A** (Tabela A1–A3).

### 5.3 Análises do desfecho secundário

Na análise do desfecho secundário, resistência insulínica avaliada pelo índice HOMA-IR (log-transformado), observou-se, por meio de regressão linear, associação positiva entre níveis de ferritina e HOMA-IR no Modelo RI $\alpha$  [ $\beta$  = 0,075, IC95%: 0,045–0,105;  $p$  < 0,001]. Após ajuste do modelo pelas variáveis demográficas e antropométricas (sexo, idade, raça/etnia e IMC), essa associação foi atenuada, embora permanecendo estatisticamente significativa [ $\beta$  = 0,034, IC95%: 0,006–0,062;  $p$  = 0,018]. Com a inclusão da PCR no Modelo RI $\gamma$ , a associação entre HOMA-IR e ferritina perdeu significância estatística [ $\beta$  = 0,022, IC95%: -0,007–0,050;  $p$  = 0,132] (**Tabela 4**).

**Tabela 4:** Associações entre marcadores do ferro e resistência insulínica (HOMA-IR) em subamostra de 3137 participantes do NHANES, EUA, 2017 - Março de 2020.

	Modelo RI $\alpha$		Modelo RI $\beta$		Modelo RI $\gamma$	
<b>Ferritina, <math>\beta</math> (IC95%)</b>	0,075 *** (0,045–0,105)		0,034 * (0,006–0,062)		0,022 (-0,007–0,050)	
<b>Ferro sérico, <math>\beta</math> (IC95%)</b>	-0,003 *** (-0,004 – -0,002)		-0,002 *** (-0,003 – -0,001)		-0,001 ** (-0,002 – -0,000)	
<b>TSAT, <math>\beta</math> (IC95%)</b>	-0,012 *** (-0,015 – -0,009)		-0,009 *** (-0,012 – -0,006)		-0,007 *** (-0,010 – -0,004)	
<b>TIBC, <math>\beta</math> (IC95%)</b>	0,001 *** (0,001–0,002)		0,001 *** (0,001–0,002)		0,001 *** (0,001–0,002)	

Notas: Comparações entre variáveis foram realizadas por regressão linear. Modelo RI $\alpha$  - sem ajustes por covariáveis; Modelo RI $\beta$  - ajustado por sexo, idade, raça/etnia e IMC; Modelo RI $\gamma$  - ajustado por sexo, idade, raça/etnia, IMC e PCR. Abreviaturas: HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; TSAT - Saturação da transferrina; TIBC - Capacidade total de ligação do ferro; RI - Resistência Insulínica; IC95% - Intervalo de confiança de 95%. \*\*\*:  $p$  < 0,001; \*\*:  $p$  < 0,01; \*:  $p$  < 0,05.

Em contraste, ferro sérico e TSAT foram inversamente associados com HOMA-IR em todos os modelos avaliados. No Modelo RI $\alpha$ , maiores níveis de ferro sérico [ $\beta$  = -0,003, IC95%: -0,004 – -0,002,  $p$  < 0,001] e TSAT [ $\beta$  = -0,012, IC95%: -0,015 – -0,009,  $p$  < 0,001] estiveram associados a menores níveis de HOMA-IR, resultados que se mantiveram consistentes após os ajustes demográficos, antropométricos e por PCR. TIBC apresentou associação positiva com HOMA-IR em todos os modelos, embora com magnitude muito próxima da nulidade [ $\beta$  = 0,001, IC95%: 0,001–0,002,  $p$  < 0,001].

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Diabetes mellitus

O presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre níveis de marcadores do metabolismo do ferro e a ocorrência de diabetes mellitus e resistência insulínica em adultos. Quanto ao desfecho primário, observou-se que níveis mais elevados de ferritina sérica estiveram positivamente associados à ocorrência de diabetes mellitus no Modelo DM $\alpha$ .

Entretanto, essa associação foi progressivamente atenuada após os ajustes, perdendo significância estatística já nos modelos ajustados por variáveis demográficas e antropométricas (sexo, idade, raça/etnia e IMC), efeito que se manteve com a inclusão da PCR no modelo de sensibilidade (Modelo DM $\gamma$ ). Esse padrão sugere que a relação entre ferritina e diabetes pode ser, ao menos em parte, influenciada pelo estado inflamatório subjacente (Andrews, Soto e Arredondo-Olguín, 2015; Bhadana *et al.*, 2025).

Os demais marcadores do metabolismo do ferro apresentaram padrões distintos de associação com o diabetes mellitus. O ferro sérico mostrou associação inversa com o desfecho em todos os modelos avaliados, embora com magnitude muito próxima da nulidade. Comportamento semelhante foi observado para a TSAT, cujas estimativas apontaram associação negativa, porém de pequeno efeito. Em contraste, TIBC não apresentou associação relevante com o diabetes mellitus em nenhuma das análises conduzidas, sugerindo menor envolvimento desse marcador no contexto do desfecho avaliado.

#### 6.1.1 Ferritina sérica

O comportamento da ferritina observado neste estudo é consistente com achados prévios da literatura. Estudos de grande escala, como o EPIC-InterAct (Podmore *et al.*, 2016) relataram uma associação positiva entre níveis de ferritina e risco de diabetes tipo 2, particularmente nos modelos com menos ajustes.

A redução de magnitude das associações após ajustes mais robustos, especialmente com a inclusão de marcadores inflamatórios, é um achado recorrente

nesses estudos, e provavelmente está relacionada ao papel da ferritina como proteína de fase aguda, além de refletir estoques corporais de ferro (Wang *et al.*, 2010).

Nesse contexto, níveis elevados de ferritina podem representar não apenas uma maior carga de ferro, mas também um estado inflamatório crônico de baixo grau, frequentemente presente em indivíduos com obesidade, resistência insulínica e diabetes mellitus (Andrews, Soto e Arredondo-Olguín, 2015; Bhadana *et al.*, 2025). Dessa forma, parte da associação observada entre ferritina e diabetes pode refletir mecanismos compartilhados entre inflamação, disfunção metabólica e homeostase do ferro.

Em contraste com a ferritina, os demais marcadores do ferro refletem predominantemente o ferro circulante e sua disponibilidade imediata para os tecidos, sendo menos implicados em processos inflamatórios de fase aguda. O padrão de associações inversas ou nulas observado neste estudo é compatível com achados prévios da literatura (Podmore *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2020) que frequentemente descrevem relações fracas, inconsistentes ou sem significância estatística entre esses marcadores e o risco de diabetes mellitus.

### **6.1.2 Saturação da transferrina (TSAT)**

A TSAT tem demonstrado de forma relativamente consistente uma associação inversa com diabetes mellitus em diferentes estudos populacionais (dado um ponto de corte de TSAT <45%). Em uma metanálise conduzida por Liu *et al.* (2020), valores mais elevados de TSAT estiveram associados a menor risco de diabetes. De maneira semelhante, um estudo observacional com múltiplas coortes conduzido em 2025 também identificou uma associação negativa entre TSAT e diabetes tipo 2 (Khatami *et al.*, 2025).

O comportamento da TSAT é particularmente interessante, uma vez que esse marcador reflete a proporção da transferrina ocupada por moléculas de ferro, e não diretamente a carga total de ferro corporal. Podmore *et al.* (2016) propuseram que níveis mais altos de TSAT podem refletir uma menor fração de ferro não ligado à transferrina (NTBI), potencialmente reduzindo a exposição tecidual a ferro redox-ativo e ao estresse oxidativo.



### 6.1.3 Ferro sérico

Neste estudo, o ferro sérico foi negativamente associado ao diabetes, embora com magnitude muito próxima da nulidade. Achados semelhantes foram observados no estudo EPIC-InterAct, no qual os níveis séricos de ferro não se associaram de forma significativa à maior incidência de diabetes (Podmore *et al.*, 2016), resultado posteriormente replicado por Khatami *et al.* (2025).

Uma possível explicação para a heterogeneidade dos achados envolvendo ferro sérico reside no fato de que esse marcador apresenta elevada variabilidade intraindividual, com flutuações em função do ritmo circadiano. Evidências experimentais demonstram que os níveis de ferro circulante podem variar substancialmente ao longo de 24 horas (Cao *et al.*, 2012). Essas oscilações podem introduzir ruído em análises transversais, e podem explicar parcialmente o porquê de estudos diferentes reportarem associações inconsistentes.

### 6.1.4 Capacidade total de ligação do ferro (TIBC)

Poucos estudos investigam isoladamente a relação entre TIBC e diabetes. A TIBC não apresentou associação relevante com o diabetes mellitus em nenhum dos modelos avaliados neste estudo. Esse achado é compatível com evidências oriundas de estudos de randomização mendeliana. Em análise genética conduzida por Liu *et al.* (2024), níveis geneticamente determinados de TIBC não demonstraram efeito causal sobre o risco de diabetes tipo 2. Apesar de estimativas de efeito discretamente negativas, não houve significância estatística nos resultados.

Esses achados sugerem que a TIBC, embora reflita aspectos do transporte e da capacidade de ligação do ferro à transferrina, provavelmente não tem papel relevante na cadeia causal do diabetes mellitus. A TIBC é mais sensível a estados de deficiência de ferro do que a condições de condições de sobrecarga ou inflamação metabólica crônica.

Em síntese, os resultados observados para o desfecho diabetes mellitus indicam que a associação positiva entre ferritina sérica e diabetes enfraquece substancialmente após o controle por fatores metabólicos e inflamatórios, sugerindo que essa relação não seja independente. Os demais marcadores do metabolismo do

ferro parecem desempenhar um papel limitado ou inconsistente no contexto do diabetes.

## 6.2 Resistência insulínica (HOMA-IR)

Na análise do desfecho secundário, resistência insulínica avaliada pelo índice HOMA-IR (log-transformado), observou-se associação positiva entre níveis de ferritina sérica e HOMA-IR no modelo não ajustado ( $R1\alpha$ ). Após o ajuste por variáveis demográficas e antropométricas, essa associação foi atenuada, até perder significância estatística com a inclusão da PCR no modelo de sensibilidade ( $R1\gamma$ ). Esse resultado sugere que a ferritina parece não estar associada à resistência insulínica de maneira independente, e que a relação observada no modelo sem ajustes pode refletir processos inflamatórios subjacentes.

Resultados semelhantes foram descritos por Liu *et al.* (2025) em estudo populacional utilizando múltiplos ciclos do NHANES, no qual não foi observada associação significativa entre ferritina sérica e resistência insulínica, enquanto TSAT e ferro sérico foram negativamente associados ao desfecho. De acordo com os autores, esse padrão pode estar relacionado à regulação da hepcidina, que limita a exportação celular de ferro, reduzindo consequentemente a saturação da transferrina.

Evidências experimentais sugerem que a transferrina livre pode modular vias de sinalização da insulina, o que oferece uma explicação biologicamente plausível para a associação inversa observada entre TSAT e resistência insulínica (Liu *et al.*, 2025; Khatami *et al.*, 2025).

Em consonância com os achados observados para ambos os desfechos, uma randomização mendeliana bidirecional conduzida por Liang *et al.* (2023) não encontrou evidências de uma relação causal direta entre ferritina, TSAT ou TIBC e diabetes tipo 2 ou resistência insulínica. Neste estudo, assim como em grande parte da literatura, os resultados referentes ao ferro sérico mostraram-se ambíguos, não permitindo estabelecer de maneira consistente se sua relação com o diabetes mellitus é positiva ou negativa.

### 6.3 Limitações do estudo

Apesar da robustez da amostra e do uso de múltiplos marcadores do ferro, este estudo possui limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Em primeiro lugar, o delineamento transversal não permite estabelecer uma relação temporal ou causal entre as variáveis e os desfechos metabólicos avaliados. Assim, não é possível, com base neste estudo, inferir se elevações na ferritina sérica precedem o diabetes mellitus e a resistência insulínica ou se refletem alterações metabólicas e inflamatórias já estabelecidas.

Adicionalmente, apesar da inclusão da PCR como marcador inflamatório, esse marcador não captura integralmente a complexidade da inflamação metabólica crônica. Dessa forma, é possível que o ajuste não tenha eliminado completamente a influência residual da inflamação sobre os desfechos avaliados.

Outro ponto relevante é a ausência de informações detalhadas sobre fatores dietéticos dos participantes, notadamente o consumo de ferro e a ingestão de álcool, bem como diferentes padrões alimentares, variáveis que sabidamente influenciam os níveis de ferritina sérica e potencialmente se relacionam ao risco de diabetes mellitus (Fleming *et al.*, 2002; Ferrao, Ali e Mehta, 2022). De forma semelhante, neste estudo não foram considerados outros fatores de estilo de vida, como níveis de atividade física.

A indisponibilidade de medições da hepcidina no ciclo do NHANES utilizado limita a avaliação dos mecanismos de regulação do ferro, especialmente no que se refere à interpretação conjunta de ferritina, ferro sérico e TSAT. O receptor solúvel de transferrina (sTfR) também não foi avaliado, e poderia ter enriquecido a análise.

Além disso, nas análises do diabetes mellitus não foram considerados fatores como tempo desde o diagnóstico ou a distinção entre os tipos de diabetes, em virtude da indisponibilidade de variáveis específicas e de marcadores etiológicos precisos na base de dados utilizada.

Quanto aos desfechos, a resistência insulínica foi avaliada por meio do índice HOMA-IR, um marcador indireto que, apesar de validado e amplamente utilizado como proxy de resistência insulínica, apresenta limitações, notadamente a incapacidade de distinguir entre resistência insulínica hepática e periférica (Sahoo *et al.*, 2025). Além disso, os marcadores do metabolismo do ferro e os parâmetros

glicêmicos apresentam considerável variabilidade biológica intra e interindividual, o que pode ter influenciado os resultados observados.

Tais limitações reforçam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados, e indicam a importância de estudos mais robustos, longitudinais e mecanicistas, que possam elucidar o papel do metabolismo do ferro na fisiopatologia do diabetes mellitus e da resistência insulínica.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo avaliou a associação entre marcadores do metabolismo do ferro (ferritina, ferro sérico, saturação de transferrina - TSAT e capacidade total de ligação do ferro - TIBC) e a ocorrência de diabetes mellitus e resistência insulínica em adultos, utilizando dados do NHANES. Nos resultados obtidos, a ferritina sérica apresentou associação positiva com o diabetes mellitus e com o índice HOMA-IR nos modelos menos ajustados. Contudo, essa associação perdeu magnitude após ajustes por fatores demográficos, antropométricos (sexo, idade, raça/etnia e IMC), e perdeu significância estatística após a inclusão da PCR. Os demais marcadores apresentaram associações fracas, inversas ou nulas com os desfechos avaliados.

Em conjunto, os resultados deste estudo sugerem que a relação entre a ferritina e os desfechos metabólicos em questão não é independente, refletindo, em grande parte, o estado inflamatório crônico de baixo grau frequentemente associado ao diabetes mellitus tipo 2 e à resistência insulínica. As alterações na homeostase do ferro observadas nesses contextos parecem representar consequências de processos inflamatórios subjacentes, e não fatores causais diretos. Esses achados encontram ampla concordância com evidências previamente descritas na literatura.

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. O delineamento transversal do estudo e a utilização de análises estatísticas baseadas em modelos de regressão impedem quaisquer inferências causais das associações observadas. Dessa forma, estudos longitudinais e abordagens genéticas adicionais são necessários para elucidar de forma sólida o papel do metabolismo do ferro na fisiopatologia do diabetes mellitus.

## REFERÊNCIAS

AISEN, P.; WESSLING-RESNICK, M.; LEIBOLD, E. A. Iron metabolism. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 3, p. 200-206. 1999.

ANDREWS, M.; SOTO, N.; ARREDONDO-OLGUÍN, M. Association between ferritin and hepcidin levels and inflammatory status in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. **Nutrition**, v. 31, p. 51-57, 2015. DOI: 10.1016/j.nut.2014.04.019.

ANDREWS, N. C. Disorders of Iron Metabolism. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 26, p. 1986-1995, 1999.

BAO, W. et al. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. **BMC Medicine**, v. 10, art. 119, 2012.

BHADANA, N.; ARGAWAL, R.; BANSAL, S.; KUMAR, A. Association of Serum Ferritin Levels with Metabolic Syndrome: A Cross-sectional Study. **Annals of African Medicine**, 2025. DOI: 10.4103/aam.aam\_551\_25.

BORTOLINI, B. A.; FISBERG, M. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, supl. 2, p. 105-113, 2010. DOI: 10.1590/S1516-84842010005000070.

CAO, Y. et al. Circadian Rhythm in Serum Iron Levels. **Biological Trace Element Research**, v. 147, p. 63-66, 2012. DOI: 10.1007/s12011-011-9304-6.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2. ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

DIXON, J. S.; STOCKWELL, B. R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. **Nature Chemical Biology**, v. 10, p. 9-17, 2014. DOI: 10.1038/nchembio.1416.

FERRAO, K; ALI, N; MEHTA, K. J. Iron and iron-related proteins in alcohol consumers: cellular and clinical aspects. **Journal of Molecular Medicine**, v. 100, p. 1673-1689.

FLEMING, D. J. et al. Dietary factors associated with the risk of high iron stores in the elderly Framingham Heart Study cohort. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 76, n. 6, p. 1375–1384, 2002. DOI: 10.1093/ajcn/76.6.1375.

GBD 2021 DIABETES COLLABORATORS. Global burden of diabetes mellitus in 204 countries and territories, 1990–2021, and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, London, v. 11, n. 10, p. 743–790, 2023. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00159-7.

GROTTO, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, supl. 2, p. 8-17, 2010. DOI:10.1590/S1516-84842010005000050.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **Global Burden of Disease 2023**: findings from the GBD 2023 study. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, 2025.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2025.

JIANG, X.; STOCKWELL, B. R.; CONRAD, M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 22, p. 266-282, 2021. DOI: 10.1038/ s41580-020-00324-8.

KHATAMI, F. et al. The role of iron biomarkers in predicting type 2 Diabetes: An international, multi-cohort Study. **Primary Care Diabetes**, v. 19, p. 462-470, 2025. DOI: 10.1016/j.pcd.2025.07.004.

KUNUTSOR, S. K et al. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 29, n. 4, p. 308-318, 2013. DOI: 10.1002/dmrr.2394.

LATUNDE-DADA, G. O. Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1861, p. 1893-1900, 2017. DOI: 10.1016/j.bbagen.2017.05.019.

LEE, J. H. et al. Effect of excess iron on oxidative stress and gluconeogenesis through hepcidin during mitochondrial dysfunction. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 26, p. 1414-1423, 2015. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.008.

LIANG, Y. et al. Association of iron homeostasis biomarkers in type 2 diabetes and glycaemic traits: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. **International Journal of Epidemiology**, v. 52, p. 1914–1925, 2023. DOI: 10.1093/ije/dyad093.

LIU, J. et al. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 11, p. 946-955, 2020. DOI: 10.1111/jdi.13216.

LIU, X. et al. Iron Status Correlates Strongly to Insulin Resistance Among US Adults: A Nationwide Population-Based Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 110, p. 677-684, 2025. DOI: 10.1210/clinem/dgae558.

LIU, Y. et al. Iron Status and Risk of Heart Disease, Stroke, and Diabetes: A Mendelian Randomization Study in European Adults. **Journal of the American Heart Association**, v. 13, e031732, 2024. DOI: 10.1161/JAHA.123.031732.

MARKU, A. et al. Iron Metabolism in Pancreatic Beta-Cell Function and Dysfunction. **Cells**, v. 10, p. 1-17, 2021. DOI: 10.3390/cells10112841.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MIAO, R. et al. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities. **Cell Death & Disease**, v. 14, art. 186, 2023. DOI: 10.1038/s41419-023-05708-0.

MUCKENTHALER, M. U.; GALY, B.; HENTZE, M. W. Systemic Iron Homeostasis and the Iron-Responsive Element/Iron-Regulatory Protein (IRE/IRP) Regulatory Network. **Annual Review of Nutrition**, v. 28, p. 197-213, 2008. DOI: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155521.

NEMETH, E.; GANTZ, T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annual Review of Medicine*, v. 74, p. 261-277, 2023. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-032816.  
ORBAN, E. et al. Association of iron indices and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 30, p. 372-394, 2014. DOI: 10.1002/dmrr.2506.

PODMORE, C. et al. Association of Multiple Biomarkers of Iron Metabolism and Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Study. **Diabetes Care**, v. 36, 2016. DOI: 10.2337/dc15-0257.

SAHOO, S. S. et al. Diagnostic Tools For Insulin Resistance: A Narrative Review. **Journal of Diabetology**, v. 16, p. 299-307, 2025. DOI: 10.4103/jod.jod\_43\_25.

SCHWARTZ, S. S. et al. Advances and counterpoints in type 2 diabetes. What is ready for translation into realworld practice, ahead of the guidelines. **BMC Medicine**, v. 22, art 356, 2024. DOI: 10.1186/s12916-024-03518-5.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023–2024**: diagnóstico e classificação do diabetes mellitus. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024.

SUARÉZ-ORTEGÓN, M. F. et al. Serum ferritin and incident cardiometabolic diseases in Scottish adults. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, n. 26, 2022. DOI: 10.1186/s12933-022-01450-7.

WANG, W. et al. Serum ferritin: Past, present and future. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1800, p. 760-769, 2010. DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011

WANG, X. et al. Genetic Support of A Causal Relationship Between Iron Status and Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, e4641–e4651, 2021. DOI: 10.1210/clinem/dgab454.



WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of Chronic Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 1011-1023, 2005.  
DOI: 10.1056/NEJMra041809.

ZARIC, B. L.; MACVANIN, M. T.; ISENOVIC, E. R. Free radicals: Relationship to Human Diseases and Potential Therapeutic applications. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 154, 2023. DOI: 10.1016/j.biocel.2022.106346.

ZEITOUN, T.; EL-SOHEMY, A. Using Mendelian Randomization to Study the Role of Iron in Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 24, 2023. DOI: 10.3390/ijms241713458.

## APÊNDICE A – Tabelas completas das regressões logísticas

Este apêndice apresenta as tabelas completas com os resultados dos modelos de regressão logística DM $\alpha$ , DM $\beta$  e DM $\gamma$ .

**Tabela A1: Resultados do Modelo DM $\alpha$**

Exposição	OR (IC95%)	p-valor
<b>Ferritina</b>	1,31 (1,23–1,39)	<0,001
<b>Ferro Sérico</b>	0,995 (0,993–0,997)	<0,001
<b>TSAT</b>	0,988 (0,981–0,994)	<0,001
<b>TIBC</b>	0,999 (0,997–1,00)	<0,05

Notas: Comparações entre variáveis foram realizadas por regressão logística. Abreviaturas: TSAT - Saturação da transferrina; TIBC - Capacidade total de ligação do ferro; DM - Diabetes mellitus; OR - Odds Ratio; IC95% - Intervalo de confiança de 95%.

**Tabela A2: Resultados do Modelo DM $\beta$**

Exposição	Ferritina OR (IC95%)	Ferro sérico OR (IC95%)	TSAT OR (IC95%)	TIBC OR (IC95%)
<b>Exposição</b>	<b>1,04 (0,968–1,12)</b>	<b>0,995 *** (0,993–0,998)</b>	<b>0,981 *** (0,973–0,988)</b>	<b>1,00 ** (1,00–1,00)</b>
Idade	1,06 *** (1,06–1,07)	1,06 *** (1,06–1,07)	1,06 *** (1,06–1,07)	1,06 *** (1,06–1,07)
IMC	1,08 *** (1,07–1,09)	1,08 *** (1,07–1,09)	1,08 *** (1,07–1,09)	1,08 *** (1,07–1,09)
Sexo Feminino	0,717 *** (0,620–0,829)	0,664 *** (0,578–0,762)	0,643 *** (0,558–0,740)	0,674 *** (0,587–0,773)
Negros	1,74 *** (1,45–2,08)	1,69 *** (1,41–2,02)	1,70 *** (1,42–2,04)	1,81 *** (1,51–2,16)
Asiáticos	2,78 *** (2,19–3,53)	2,80 *** (2,20–3,55)	2,77 *** (2,18–3,52)	2,75 *** (2,16–3,49)
Mexicano- americanos	2,63 *** (2,09–3,30)	2,63 *** (2,09–3,30)	2,61 *** (2,08–3,28)	2,60 *** (2,07–3,26)
Outro hispânico	1,95 *** (1,54–2,46)	1,95 *** (1,54–2,46)	1,94 *** (1,53–2,45)	1,94 *** (1,54–2,45)
Outras Raças	2,19 *** (1,58–3,02)	2,18 *** (1,57–3,01)	2,19 *** (1,58–3,02)	2,23 *** (1,60–3,08)

Notas: Comparações entre variáveis foram realizadas por regressão logística. Abreviaturas: TSAT - Saturação da transferrina; TIBC - Capacidade total de ligação do ferro; IMC - Índice de Massa Corporal; DM - Diabetes mellitus; OR - Odds Ratio; IC95% - Intervalo de confiança de 95%.

\*\*\*: p < 0,001; \*\*: p < 0,01.

**Tabela A3:** Resultados do Modelo DMy

	Ferritina OR (IC95%)		Ferro Sérico OR (IC95%)		TSAT OR (IC95%)		TIBC OR (IC95%)	
<b>Exposição</b>	<b>0,961</b> <b>(0,890–1,04)</b>		<b>0,996</b> <b>(0,993–0,998)</b>	<b>**</b>	<b>0,982</b> <b>(0,974–0,990)</b>	<b>***</b>	<b>1,00</b> <b>(1,00–1,00)</b>	<b>***</b>
Idade	1,07 (1,06–1,07)	***	1,07 (1,06–1,07)	***	1,07 (1,06–1,07)	***	1,07 (1,06–1,07)	***
IMC	1,07 (1,06–1,08)	***	1,07 (1,06–1,08)	***	1,07 (1,06–1,08)	***	1,07 (1,05–1,08)	***
PCR	1,25 (1,17–1,34)	***	1,20 (1,12–1,29)	***	1,20 (1,12–1,29)	***	1,27 (1,18–1,36)	***
Sexo Feminino	0,734 (0,631–0,852)	***	0,731 (0,633–0,845)	***	0,709 (0,613–0,821)	***	0,713 (0,616–0,825)	***
Negros	1,85 (1,54–2,22)	***	1,78 (1,49–2,14)	***	1,80 (1,50–2,16)	***	1,89 (1,58–2,27)	***
Asiáticos	2,90 (2,27–3,69)	***	2,85 (2,23–3,63)	***	2,82 (2,21–3,59)	***	2,85 (2,23–3,63)	***
Mexicano- americanos	2,52 (2,00–3,17)	***	2,52 (2,00–3,17)	***	2,50 (1,99–3,15)	***	2,50 (1,99–3,15)	***
Outro hispânico	1,87 (1,48–2,36)	***	1,86 (1,47–2,35)	***	1,85 (1,46–2,34)	***	1,86 (1,46–2,34)	***
Outras Raças	2,25 (1,62–3,11)	***	2,22 (1,60–3,07)	***	2,23 (1,61–3,08)	***	2,23 (1,60–3,08)	***

Notas: Comparações entre variáveis foram realizadas por regressão logística. Abreviaturas: TSAT - Saturação da transferrina; TIBC - Capacidade total de ligação do ferro; IMC: Índice de Massa Corporal; PCR - Proteína C-reativa; DM - Diabetes mellitus; OR - Odds Ratio; IC95% - Intervalo de confiança de 95%. \*\*\*: p <0,001; \*\*: p <0,01.