

FAZLA KİLOLU VE OBEZ BİREYLERDE SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİ İLE İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM VE BESLENME DURUMLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Makbule ERÇAKIR¹, Sinem BAYRAM²

¹Özel Ortadoğu 19 Mayıs Hastanesi, Çankaya, Ankara, Türkiye. <https://orcid.org/0000-0001-5043-3005>

²Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

<https://orcid.org/0000-0003-1569-7747>

ÖZ

Bu çalışmada, fazla kilolu ve obez bireylerin beslenme durumlarının serum ferritin değerleri, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkisinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Araştırmanın örneklemini özel bir hastanenin Beslenme ve Diyet polikliniğine başvuran 210 birey oluşturmuştur. Bu bireylerin antropometrik ölçümleri, biyokimyasal bulguları, genel sağlık durumları ve beslenme durumları hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler serum ferritin değerlerine göre; ferritin düzeyi <14.52 ng/mL ise çeyreklik 1 (Q1), 14.52-35.49 ng/mL ise çeyreklik 2 (Q2), 35.49-70.68 ng/mL ise çeyreklik 3 (Q3), >70.68 ng/mL ise çeyreklik 4 (Q4) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Bireylerin beden kütle indeksi (kg/ m²) ferritin çeyrekliklerine göre incelendiğinde Q2'de en yüksek beden kütle indeksi (32.5±6.4 kg/m²) gözlenmiştir (p>0.05). Bel çevresi ölçümlerinde en yüksek bel çevresi ortalaması Q4'te olup (114.85±15.09 cm), çeyreklikler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Bireylerin serum HOMA-IR ortalama değerleri en yüksek Q4'de (4.10±5.05) bulunmaktadır. HOMA-IR düzeyleri ferritin çeyrekliklerine göre istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur (p<0.05). Trigliserit değerleri Q4'te (169.43±93.40); HDL değerleri Q2'de (58.68±11.69); LDL değerleri ise Q4'te (127.21±35.15) en yüksek bulunmuştur (<0.05). Bireylerin ferritin çeyrekliklerine göre beslenme durumlarına bakıldığında protein tüketiminin en yüksek Q4'te olduğu (112.1±29.8 g/gün), karbonhidrat tüketiminin ise en yüksek Q1'de (395.2±83.6 g/gün) olduğu görülmüştür (p<0.05). Bireylerin protein tüketimleri (g/gün) ile serum ferritin düzeyleri arasında pozitif yönlü orta kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir (r:0.506, p:0.000). Sonuç olarak serum ferritin konsantrasyonları yüksek olan bireylerde trigliserit, LDL, HOMA, AST ve ALT değerleri daha yüksek ve HDL değerleri ise daha düşük bulunmuştur. Obez ve fazla kilolu bireylerde serum ferritin yüksek olması insülin direnci ve metabolik sendrom için risk faktörü olabileceği belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinden korunmak için yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, insülin direnci, serum ferritin, metabolik sendrom

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM FERRITIN LEVELS, INSULIN RESISTANCE, METABOLIC SYNDROME, AND NUTRITIONAL STATUS IN OBESE AND OVERWEIGHT INDIVIDUALS

ABSTRACT

This retrospective study was conducted to evaluate the relationship between nutritional status in overweight and obese people and serum ferritin, insulin resistance, metabolic syndrome. The sample of the study consisted of 210 individuals who applied to the Nutrition and Diet Polyclinic of a private hospital. Anthropometric measurements, biochemical results, general health and nutrition status of individuals were obtained from patient files. Individuals that applied to study separated four quartiles according to their serum ferritin level; serum ferritin level <14.52 ng/mL as quartile 1 (Q1), 14.52-35.49 ng/mL as quartile 2 (Q2), 35.49-70.68 ng/mL as quartile 3 (Q3) and >70.68 ng/mL as quartile 4 (Q4). Body mass index (kg/ m²) of individuals was examined according to the ferritin quartiles, the highest body mass index (32.5±6.4 kg/m²) was observed in Q2 (p>0.05). In waist circumference measurements, waist circumference in Q4 (114.85±15.09 cm) was greater than other quartiles, however the difference was not significant (p>0.05). The mean serum HOMA-IR values of individuals were highest in Q4 (4.10±5.05). HOMA-IR levels were statistically significant compared to ferritin quartiles (p<0.05). Triglyceride values in Q4 (169.43±93.40); HDL values in Q2 (58.68±11.69); and LDL values in Q4 (127.21±35.15) were highest (<0.05).

İletişim/Correspondence

Makbule ERÇAKIR

Özel Ortadoğu 19 Mayıs Hastanesi,
Çankaya, Ankara, Türkiye

E-posta: makbule.ercakir@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.01.2022

Kabul tarihi/Accepted: 12.05.2022

DOI: 10.52881/gsbdergi.1052740

Protein consumption was greater in Q4 (112.1 ± 29.8 g/day), and carbohydrates consumption was greater in Q1 (395.2 ± 83.6 g/day) than other ferritin quartiles ($p < 0.05$). A positive, moderate correlation was found between the protein consumption (g/day) of individuals and serum ferritin levels ($r: 0.506$, $p: 0.000$). As a result, triglyceride, LDL, HOMA, AST and ALT values were higher and HDL values were lower in individuals with high serum ferritin concentrations. High serum ferritin in overweight and obese individuals may be a risk factor for insulin resistance and metabolic syndrome. Lifestyle changes should be recommended to avoid these risk factors.

Keywords: Obesity, insulin resistance, serum ferritin, metabolic syndrome

GİRİŞ

Demir, oksijen taşınması, depolanması, sitokromların ve çeşitli metaloenzimlerinin sentezi gibi insan vücudundaki normal fizyolojik süreçlerin sürdürülmesi için gerekli olan bir mineraldir. Vücuttaki demirin yaklaşık %30'u serum ferritin ve hemosiderin formunda depolandığı için serum ferritin seviyeleri sağlıklı bireylerin demir depo durumunu yansıtır. Enflamasyon ve diyet faktörleri serum ferritin düzeylerini etkileyebilir (1).

İnsülin direnci (İD), glikozun normal insülin konsantrasyonuna verdiği anormal biyolojik tepkidir (2). İnsülin direnci olan bireylerde, bozulmuş glikoz toleransı, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir. Tip 2 diyabetli bireylerde, diyabetik ayak, böbrek hastalığı gibi komplikasyonların gelişme riskinin yüksek olması sağlık sistemleri maliyetlerinde de artışa yol açabilmektedir (2).

Metabolik sendrom (MetS); santral obezite, insülin direnci, hipertansiyon, yüksek trigliserit (TG) seviyeleri, düşük High Density Lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri, glikoz toleransında azalma veya tip 2 diyabet varlığı gibi klinik durumların kombinasyonu ile bulunan metabolik bir durumdur (3). Yapılan çalışmalar, metabolik sendroma dahil olan her ek komplikasyon için kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalitenin arttığını göstermiştir (4,5).

Daha önce yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalar, yüksek serum ferritin düzeylerinin tip 2 diyabetin yanı sıra glikoz metabolizmasında farklı bozukluklara da sebep olabileceğini göstermiştir (6,7). Serbest radikallerden kaynaklanan oksidatif stres, pankreatik beta hücrelerinde ve karaciğer hücrelerinde aşırı demir yüklemesine sebep olabilir; bu da kalıcı hücre hasarına ve insülin direncine yol açabilir (7). Bu durum glikoz regülasyonunu sağlayabilmek için pankreası daha fazla insülin üretimine zorlar. Zamanla insülin yetersizliği ve glikoz metabolizmasında bozukluk gelişir. Bu yüzden serum ferritin düzeyindeki yüksekliğin, tip 2 diyabeti olmayan kişilerde erken bir insülin direnci belirteci olabileceği düşünülmektedir (8).

Ferritin, demir homeostazını düzenlemek için önemlidir ve serum ferritin konsantrasyonları, klinik ortamlarda plazma demir durumunu tahmin etmek için kullanılan önemli bir biyobelirteçtir (9). Bu yüzden ferritin, bilimsel çalışmalarda plazma demir konsantrasyonunu tayin etmek için sıklıkla kullanılan bir parametredir. Yapılan çalışmalar, serum ferritin konsantrasyonlarındaki artışın, yüksek kan basıncı (KB), tip 2 diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (10). Bu çalışmaların bazılarında insülin direnci karıştırıcı bir faktör olarak alınmamış ve bazı çalışmalarda da bireylerden beslenme öyküsü alınmamıştır (11-13).

Bu çalışmada fazla kilolu ve obez bireylerin serum ferritin değerleri ile beslenme durumları, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkisi bakımından retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

BİREYLER VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi, Tarihi ve Yeri

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından 19.10.2021 tarihinde 85878037-604.01.02-72757 sayı numarası ile onaylanmıştır (Proje No: KA21/426).

Bu araştırma, fazla kilolu ve obez olup, diyet polikliniğine başvuran, son 1 yıl içinde herhangi bir diyet müdahalesi almamış, 19-65 yaş aralığında bireylerin dahil edildiği, Ankara’da özel bir hastanede yapılmış retrospektif, kesitsel tipte, tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışmaya gönüllü olmayan, gebe ve emzikli döneminde olan kadın bireyler, kanser tanısı almış olan, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi kronik hastalığı olan ve demir yetersizliği anemisi nedeni ile tedavi gören bireyler dahil edilmemiştir. Araştırma Eylül 2021’de planlanmış, izin süreçlerinin ardından Kasım 2021’de hastane bilgi yönetim sisteminden 1 Ocak 2020 tarihine kadar geriye dönük olarak veri toplanmıştır.

Araştırmanın Örnekleme

Araştırmanın örneklemini Beslenme ve Diyet polikliniğine Ocak 2020 – Kasım 2021 tarihleri arasında başvurmuş 19-65 yaş aralığında fazla kilolu ve obez bireyler oluşturmaktadır (n=285 kişi). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre Beden Kütle İndeksi (BKİ) 25.0-29.9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, 30.0 kg/m² üzerinde olan bireyler ise obez olarak kabul edilmiştir (14). Dosyasında eksik verileri

bulunan ve/veya dahil edilme kriterlerine sahip olmayan 75 hasta çalışma dışı bırakılmış ve 210 hasta ile çalışma yürütülmüştür.

Verilerin Toplanması

Hasta dosyalarından alınan veriler (sosyo-demografik özellikler, sağlık durumu, biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler) hasta bilgi formuna kaydedilmiştir.

Antropometrik ölçümler (bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), BKİ (kg/m²), vücut yağ oranı (%), yağsız vücut kütlesi oranı (%)) sonuçları, hasta izlemleri sırasında diyetisyen tarafından kaydedilmiş verilerden alınmıştır. Biyoelektrik impedans analizleri TANİTA MC 480 cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışmada hastaların beslenme durumlarını değerlendirmek için hastane arşivinde kayıtlı olan ve 24 saatlik besin tüketim kayıtlarından elde edilen karbonhidrat, protein, yağ ve enerji alımları ile besin tüketim sıklığı anketleri kullanılmıştır. Besin tüketim sıklığı anketi bireyler polikliniğe ilk başvurduğunda alınmakta ve 11 besin grubunu içermektedir (süt/yoğurt, kırmızı et, beyaz et, yumurta, kurubaklagil, taze sebze, taze meyve, ekmek, tahıl grubu, sıvı yağ/katı yağ). 24 saatlik besin tüketim kayıtları da bireyler polikliniğe ilk başvurduğunda alınmakta ve karbonhidrat, protein, yağ ve enerji alımları “Bilgisayar Destekli Paket Programı, Beslenme Bilgi Sistemleri Programları (BEBİS)” aracılığı ile hesaplanıp kaydedilmektedir.

Tüm verilere hastane bilgi sisteminden ulaşılmış ve geriye dönük olarak kaydedilmiştir.

Biyokimyasal Bulgular ve Metabolik Sendrom Kriterlerinin Saptanması

Özel Ortadoğu 19 Mayıs Hastanesi'nde obez bireylerin açlık kan glikozu, HbA1c, açlık insülin, trigliserit, HDL-C, LDL-C, Total kolesterol, ferritin, AST, ALT, sodyum, potasyum, magnezyum, B₁₂ vitamini, D vitamini hasta dosyalarından kaydedilmiştir.

Açlık kan şekeri analizi için glikoz oksidaz yöntemi; total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol analizleri için kolesterol esteraz yöntemi; trigliserit analizi için lipoprotein lipaz yöntemi; AST ve ALT için pridoksal fosfat yöntemi; ferritin için kemilümin esans yöntemi kullanılmıştır. HbA1c düzeyleri ise, 8 saatlik açlık sonrasında HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile belirlenmiştir. Analiz yöntemleri ile ilgili bilgiler biyokimya laboratuvarından sorumlu doktordan alınmıştır.

İnsülin direnci, açlık glikozu ve açlık insülin kullanılarak homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ile belirlenmiştir(15). HOMA-IR ise (Açlık Kan Şekeri x Açlık İnsülin)/22.5 formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada metabolik sendrom kriteri olarak Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin tanı kriterleri kullanılmıştır(16). Bu kriterlere göre metabolik sendrom tanısı için abdominal obezite varlığı (erkeklerde bel çevresinin ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm olması) ve belirtilen 4 kriterden en az ikisinin sağlanması gerekmektedir. Bu kriterler: sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg ve diastolik kan basıncı ≥ 80 mmHg olması veya daha önce hipertansiyon tanısı almış olmak; açlık kan şekerinin ≥ 100 mg/dL olması veya daha önce Tip 2 Diyabet tanısı almış olmak; erkeklerde HDL kolesterolün

< 40 mg/dL ve kadınlarda < 50 mg/dL olması; trigliserit değerlerinin ≥ 150 mg/dL olması veya bu lipit bozukluğu nedeniyle tedavi görüyor olmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen bireyler serum ferritin değerlerine göre (medyan değerleri üzerinden); ferritin düzeyi < 14.52 ng/mL ise çeyreklik 1 (Q1), 14.52-35.49 ng/mL ise Q2, 35.49-70.68 ng/mL ise Q3, > 70.68 ng/mL ise Q4 olarak 4 gruba ayrılmıştır.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Verilerin değerlendirilmesi için "IBM SPSS Statistics 22.0" programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken, verilerin normal dağılıp dağılmama durumuna göre, tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, çeyreklikler arası değerlik) kullanılmıştır. Verilerin analizi yapılmadan önce normallik ve homojenlik testleri uygulanmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogrov Smirnof ile test edilmiştir. Dağılımı normal olan verilerde "Pearson Korelasyon Analizi", dağılımı normal olmayan verilerde ise korelasyon analizi "Spearman Korelasyon Analizi" ile yapılmıştır. İki'den fazla grup meydana gelirse tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık < 0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1'de bireylerin sosyodemografik özellikleri verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması 38.8 ± 12.2 yıl olup; bireylerin %78.1'i kadın, %22.9'u erkektir. Çalışmaya alınan bireylerin %61.4'ü evlidir. Bireylerin %29'u lise mezunu iken, %41.0'i lisans mezunudur.

Çalışmaya alınan bireylerin %25.2'si memur, %31'i ev hanımıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik Özellikler	S	%
Cinsiyet		
Erkek	46	21.9
Kadın	164	78.1
Medeni Durum		
Evli	129	61.4
Bekar	81	38.6
Eğitim Durumu		
Okur-yazar değil		
Okur- Yazar	3	1.4
İlkokul	9	4.3
Ortaokul	31	14.8
Lise	61	29
Lisans	86	41
Lisansüstü	20	9.5
Meslek		
Öğrenci	20	9.5
Memur	53	25.2
İşçi	22	10.5
Serbest Meslek	23	11
Emekli	12	5.7
Ev Hanımı	65	31
Diğer	15	7.1

Tablo 2'de bireylerin serum ferritin çeyrekliklerine göre antropometrik ölçümlerinin, biyokimyasal bulgularının ve beslenme durumlarının dağılımı (Q1-Q4) verilmiştir. Bireylerin BKİ değerleri, ferritin çeyrekliklerine göre incelendiğinde Q2'de en yüksek BKİ (32.5 ± 6.4 kg/m²) gözlenmiştir ($p > 0.05$). Bel çevresi ölçümlerinde en yüksek bel çevresi ortalaması Q4'te olup (114.85 ± 15.09 cm), çeyreklikler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bireylerin vücut yağ yüzdesine baktığımızda en yüksek vücut

yağ yüzdesine sahip olan grubun Q1 olduğu (43.19 ± 8.01) görülmüştür ($p > 0.05$).

Tablo 2'de bireylerin ferritin çeyrekliklerine göre bazı biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesine bakıldığında serum ferritin değerlerine göre açlık kan şekeri açısından aradaki farklılık anlamlı bulunmamıştır. Bireylerin serum HOMA-IR ortalama değerleri en yüksek Q4'de (4.10 ± 5.05) bulunmaktadır (< 0.05). Bulunan anlamlılığın Q2 ve Q4 arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görülmüştür. Total kolesterol, açlık kan şekeri ve açlık insülin değerleri ferritin çeyrekliklerine göre kıyaslandığında aradaki farklar anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Trigliserit değerleri Q4'te (169.43 ± 93.40); HDL değerleri Q2'de (58.68 ± 11.69); LDL değerleri ise Q4'te (127.21 ± 35.15) en yüksek bulunmuştur. Ferritin çeyrekliklerine göre trigliserit, HDL ve LDL değerleri anlamlı bulunmuştur. Trigliserit için bu anlamlılığın Q1 ve Q4 arasındaki farklılıktan, HDL ve LDL için Q2 ve Q4 arasındaki farklılıktan kaynaklandığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Bireylerin ferritin çeyrekliklerine göre hemoglobin düzeyleri arasındaki farklılığın Q1'den kaynaklandığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). Hemoglobin düzeyleri Q1'de (12.85 ± 1.24) diğer çeyrekliklere göre daha düşüktür ($p < 0.05$).

Bireylerin ferritin çeyrekliklerine göre beslenme durumlarına bakıldığında protein tüketiminin en yüksek Q4'te olduğu (112.1 ± 29.8 g/gün), karbonhidrat tüketiminin ise en yüksek Q1'de (395.2 ± 83.6 g/gün) olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Bireylerin Serum Ferritin Çeyrekliklerine Göre Antropometrik Ölçümlerinin ve Biyokimyasal Bulgularının Dağılımı (Q1-Q4)

Serum Ferritin (ng/mL)	Serum Ferritin (ng/mL)								p
	Q1 (<14.52)		Q2 (14.52-35.49)		Q3 (35.49-70.68)		Q4 >70.68		
	$\bar{x}\pm SS^*$	Alt-Üst	$\bar{x}\pm SS^*$	Alt-Üst	$\bar{x}\pm SS^*$	Alt-Üst	$\bar{x}\pm SS^*$	Alt-Üst	
n	52		53		53		52		
BKİ (kg/m ²)*	31.4±5.61	25.9-45.8	32.5±6.4	26.1-51.1	32.1±5.0	25.4-47.4	31.2±3.7	26.1-44.5	0.554 ^b
Bel Çevresi (cm)	110.31±16.89	80.00-146.00	111.71±16.29	81.00-154.00	113.16±15.49	74.00-148.00	114.85±15.09	86.00-145.00	0.502 ^a
Vücut Yağ (%)	43.19±8.01 ^x	27.90-60.50	43.00±9.66	25.10-64.20	41.29±8.59	21.10-60.40	39.18±9.44	18.30-58.60	0.063 ^a
Vücut Yağ (kg)*	35.47±13.30	15.30-70.00	39.01±16.98	14.50-85.90	36.52±14.39	15.50-85.00	31.82±8.95	15.00-57.80	0.240 ^b
Açlık Kan Şekeri(mg/dL)*	95.01±12.41	76.00-158.00	97.63±15.78	82.00-194.00	97.59±10.11	84.00-123.00	100.43±14.87	82.0-163.00	0.200 ^b
Açlık İnsülin(μIU/ml)*	10.91±5.11	3.7-31.00	11.82±4.67	3.30-21.70	12.58±7.91	3.90-43.70	15.85±16.01	4.10-113.00	0.204 ^b
HOMA-IR*	2.63±1.46	0.77-8.65	2.86±1.24 ^x	0.67 -5.68	3.05 ±1.86	0.84 -9.52	4.10 ±5.05	1.01-35.99	0.041^b
HbA1c (%)*	5.43±0.43	5.31-5.56	5.57±0.64	5.39-5.75	7.05±11.1	3.9-10.1	5.59±0.56	5.44-5.74	0.427 ^b
Total Kolesterol(mg/dL)	189.72±39.02	111.00-300.00	192.64±35.25	129.00-274.00	207.13±53.87	122.00-388.00	207.50±39.22	113.00-282.00	0.063 ^a
Trigliserit(mg/dL)	107.60±67.05 ^x	37.00-394.00	114.72±58.26	37.00-267.00	134.47±81.39	37.00-425.00	169.43±93.40	37.00-460.00	0.000^a
HDL(mg/dL)	56.14±14.32	29.00-104.00	58.68±11.69 ^x	30.0-89.00	56.65±14.38 ^x	29.00-104.00	50.03±9.41	34.00-72.00	0.005^a
LDL(mg/dL)*	113.08±30.40	53.00-199.00	112.16±30.13 ^x	57.00-180.00	125.36±43.88	40.00-261.00	127.21±35.15	51.00-207.00	0.048^b
AST(U/L)	20.38±9.43 ^{x,y}	12.00-76.00	20.42±7.21 ^x	12.00-47.00	21.96±4.92	11.00-33.00	25.76±10.78	13.00-66.00	0.001^a
ALT(U/L)	20.96±15.98 ^{x,y}	7.00-101.00	20.98±12.50 ^x	9.00-74.00	25.84±12.42	8.00-58.00	40.56±29.70	14.00-120.00	0.001^a
Hemoglobin(g/dL)	12.85±1.24 ^{x,y,z}	9.40-14.80	13.61±0.92 ^{x,y}	12.10-16.30	14.36±1.22 ^{x,z}	11.80-17.20	14.99±1.35	12.10-18.00	0.000^a
Enerji (kcal/gün)*	2815.11±591.1	2647.1-2983.1	2807.2±600.1	2640.0-2974.3	2853.4±603.4	2682.1-3025.4	2906.5±598	2734.1-3078.3	0.837 ^b
Karbonhidrat (g/gün)*	395.2±83.6	363.3-421.1	364.2±79.1	341.0-386.4	357.1±91.1	332.2-382.9	353.9±66.9	334.8-372.1	0.047^b
Protein (g/gün)	71.4±17.9	66.3-76.5	84.9±18.2	79.8-90.1	100.6±23.2	94.1-107.2	112.1±29.8	103.5-120.6	0.000^a
Yağ (g/gün)	105.3±23.6	98.1-111.6	112.4±25.1	105.4-119.4	113.4±27.4	106.7-120.3	111.7±24.7	108.5-115.7	0.205 ^a

*ile işaretli olan veriler normal dağılmayan veriler olduğu için medyan ve çeyreklikler arası açıklık değerleri üzerinden hesap yapılmıştır. ^aAnova; ^bKruskal Wallis; ^xQ4'ten istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir; ^yQ3'ten istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir; ^zQ2'den istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir

Bireylerin ferritin değerlerinin antropometrik ölçümler, enerji, makro besin ögesi alımı ve biyokimyasal bulgular ile korelasyonu Tablo 3’de incelenmiştir. HDL kolesterol ile serum ferritin düzeyi arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki belirlenirken (r:-0.184, p:0.009); LDL kolesterol ve trigliserit ile serum ferritin düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf ilişki tespit edilmiştir (sırasıyla r:0.14 p:0.04; r:0.237 p:0.001).

Açlık kan şekeri ile serum ferritin düzeyi arasındaki ilişki anlamlı değilken, açlık insülin değeri ile serum ferritin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu

görülmüştür (r:0.138, p:0.041). HOMA-IR değeri ile serum ferritin düzeyi arasındaki ilişki pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur (r:0.158, p:0.023). Bireylerin beslenme durumları ile serum ferritin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında günlük enerji alımları (kcal/gün) ve yağ alımları (g/gün) ile serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bireylerin protein tüketimleri (g/gün) ile serum ferritin düzeyleri arasında pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki tespit edilmiştir (r: 0.506, p:0.000). Karbonhidrat tüketimleri (g/gün) ve serum ferritin düzeyleri arasında negatif yönlü, zayıf bir ilişki bulunmuştur (r:-0.169, p:0.017) (Tablo 3).

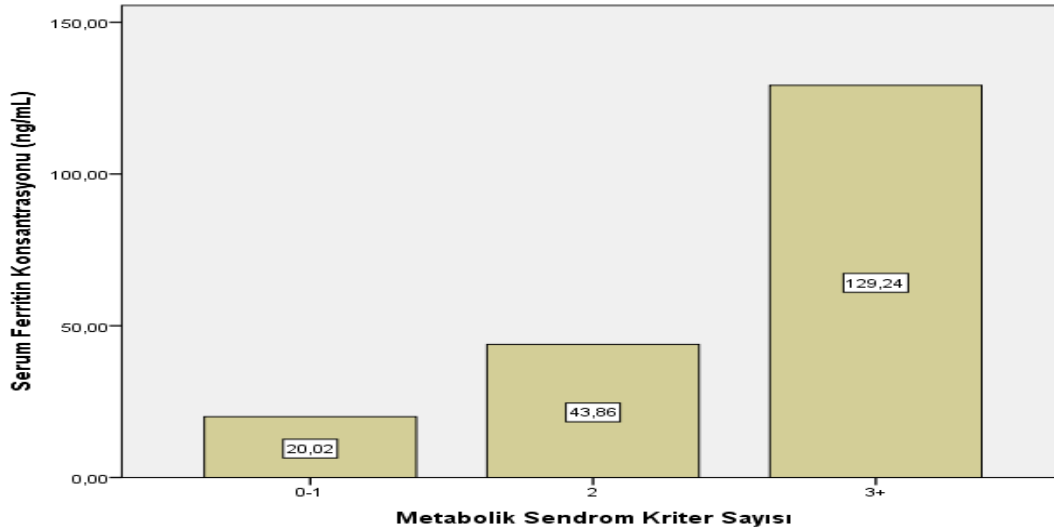
Tablo 3. Bireylerin Ferritin Değerlerinin Antropometrik Ölçümler, Enerji, Makro Besin Ögesi Alımı ve Biyokimyasal Bulgular ile Korelasyonu

Serum Ferritin Düzeyi (ng/mL)		
Değişkenler	r	p
BKİ (kg/m ²)	0.049	0.410 ^b
Bel Çevresi (cm)	0.101	0.155 ^a
Vücut Yağ (%)	-0.174	0.061 ^a
Total Kolesterol	0.125	0.075 ^a
HDL Kolesterol	-0.184	0.009^a
LDL Kolesterol	0.14	0.04^b
Trigliserit	0.237	0.001^a
Açlık Kan Şekeri	0.132	0.058 ^b
Açlık İnsülin	0.138	0.041^b
HOMA-IR	0.158	0.023^b
HbA1c	0.093	0.190 ^b
AST (U/L)	0.317	0.000^a
ALT (U/L)	0.422	0.000^a
Toplam Enerji Tüketimi (kcal/gün)	0,037	0.599 ^b
Karbonhidrat Tüketimi (g/gün)	-0.169	0.017^b
Protein Tüketimi (g/gün)	0.506	0.000^a
Yağ Tüketimi (g/gün)	0.265	0.077 ^a

^aPearson Korelasyon Analizi; ^bSpearman Korelasyon Analizi

Şekil 1’de obez ve fazla kilolu bireylerin taşıdıkları metabolik sendrom kriter sayısına göre serum ferritin değerlerinin ortalama olarak karşılaştırılması gösterilmiştir. IDF-2005 kriterlerine göre 0-1 metabolik sendrom kriteri taşıyan birey sayısı 76, iki metabolik sendrom kriteri taşıyan birey sayısı 93, üç veya daha fazla kritere sahip olan birey sayısı 51 kişidir

(şekilde belirtilmemiştir). 0-1 metabolik sendrom kriteri taşıyan grubun serum ferritin ortalaması 20.02 ng/mL iken, iki metabolik sendrom kriteri olan grubun serum ferritin ortalaması 43.86 ng/mL, üç veya daha fazla kriteri olan grubun serum ferritin ortalamasının ise 129.24 ng/mL olduğu görülmüştür (p<0.05)(Şekil 1).



Şekil 1. Serum Ferritin Konsantrasyonunun Ortalama Değerleri İle ATPIII Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Risk Kriter Sayısının Şekil Grafiği. Serum ferritin konsantrasyonu, metabolik sendrom risk faktörleri ile ilişkili olarak artış göstermiştir ($p=0.001$, One Way Anova)

TARTIŞMA

Bu çalışmada serum ferritin düzeyi ile insülin direnci, metabolik sendrom ve günlük protein alımı arasında pozitif yönde, günlük karbonhidrat alımı ile negatif yönde bir ilişki tespit edilmiştir. Bireylerde metabolik sendrom kriterleri arttıkça serum ferritin konsantrasyonunun da arttığı tespit edilmiştir.

Yapılan bazı kesitsel çalışmalarda serum demir düzeyi ile hipertansiyon(17), dislipidemi(18), açlık insülin düzeyi(19) gibi kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamız literatürde daha önce yapılmış olan çalışmaları destekler nitelikte olup, bu gözlemleri metabolik sendrom ve beslenme durumlarını da içerecek şekilde genişletmektedir.

İspanya'da yapılan bir çalışmada serum ferritin düzeyinin özellikle erkek bireylerde metabolik sendrom prevalansı ile ilişkili

olduğu gösterilmiştir(20). Çin popülasyonunda yapılan bir başka çalışmada ise serum ferritin düzeylerinin metabolik sendrom ile ilişkili olduğu ve sonuçların anlamlı olduğu belirtilmiştir(21). Bu çalışmada, IDF-2005 kriterlerine göre bireylerin %56.2'sinde metabolik sendrom olduğu görülmüştür. Bireylerin metabolik sendrom kriter sayısı arttıkça serum ferritin konsantrasyonlarının arttığı belirlenmiştir (Şekil 1; $p<0.05$).

Metabolik sendrom ve serum ferritin düzeyi arasındaki ilişki tam olarak net değildir. Normal şartlarda demir, insülin sekresyonuna, insülin sinyalizasyonuna ve glikoz alımına katılarak önemli metabolik bir rol oynar. Ancak, yüksek demir konsantrasyonları, endokrin hücrelerde bazı ters reaksiyonlara neden olabilir. Aşırı demir yükünün hepatositler üzerindeki zararlı etkileri, nükleer faktör kapp B (NF-kB) aktivasyonu, hücre dışı sinyal düzenleyici (ERKs) kinazların aktivasyonu,

p38 mitojen aktive protein kinazın aktivasyonu (p38 MAPK) ve fosforilasyonu ve B-hücre lenfoma 2 ailesinin pro ve anti-apoptotik proteinlerinin arasındaki dengenin bozulması ile ilişkilendirilmektedir (22). Aşırı demir üretimi ayrıca reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olabilir. Reaktif oksijen türleri ise AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktif hale getirebilir, insülin direncini ve yağ asidi oksidasyonunu arttırabilir. Sonuç olarak, inflamasyonun artması metabolik sendromu tetikleyebilir (23).

Serum ferritin düzeyi ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmektedir(24). Prag'da tip 2 diyabet öyküsü olmayan 151 erkekle yapılan bir çalışmada, serum ferritin düzeylerinin HOMA-IR değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (24). Çin'de daha önce herhangi bir metabolik hastalık öyküsü olmayan 2786 kişi ile bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmada serum ferritin seviyeleri ile HOMA-IR değerleri (yaşa, BKİ değerlerine, trigliserit ve sistolik kan basıncına göre düzeltmeler yapıldıktan sonra) arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur($p<0.05$)(25). 2005-2010 yılları arasında Kore'de yürütülen bir başka çalışmada 22.057 sağlıklı erkek bireyin katıldığı bir kohort çalışmasında, serum ferritin düzeyi 4 çeyreklige ayrılmış ve HOMA-IR değerinin Q4'te en yüksek olduğu gösterilmiştir($p<0.05$)(26). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer olarak açlık insülin değeri ve HOMA-IR değeri ile serum ferritin düzeyi arasında pozitif yönde, zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Tablo 3, sırasıyla; $r: 0.138$, $p:0.041$; $r: 0.158$, $p:0.023$). Ayrıca bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da HOMA-IR düzeyinin,

serum ferritin düzeyine göre Q4'te en yüksek olduğu (4.10 ± 5.05 ng/mL) gösterilmiştir ($p<0.05$).

Serum ferritin düzeyi ile insülin direnci arasındaki mekanizma tam olarak anlaşılamamaktadır. En önemli sebep olarak demirin oksidatif hasarı arttırması görülmektedir. Demir, hücrelere ve dokuya oksidatif hasar ile ilişkili olan serbest radikallerin oluşumunu katalize ederek oldukça reaktif parçalara dönüşebilen bir geçiş metalidir. Artan oksidatif stres, hücre içi sinyalleşme ve gen ekspresyonundaki anormal değişikliklerle ilişkili olarak insülin direnci gibi patolojik durumlara yol açabilir. (9)

Serum ferritin düzeyi ile dislipidemi arasındaki ilişkinin bakıldığı bir çalışmada bireylerin HDL kolesterol düzeyleri ($r:-0.285$, $p: 0.020$) ve trigliserit düzeyleri ($r:0.338$, $p:0.001$) ile serum ferritin arasında korelasyon bulunmuştur(27). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak, metabolik sendrom kriterlerinden biri olan HDL kolesterol düzeyi ($r:-0.184$, $p:0.009$) ve trigliserit düzeyi ($r:0.237$, $p:0.001$) ile serum ferritin düzeyi arasında benzer bir ilişki tespit edilmiştir.

Serum ferritin düzeyi ile dislipidemi arasındaki ilişki net değildir. Bu ilişkinin "Demir Hipotezi" ne dayandığı düşünülmektedir. Bu hipoteze göre ferritin konsantrasyonunun artması, transferine bağlanmamış demir (Non-transferrin bound iron – NTBI) seviyelerinin artmasına yol açar. Bu durum LDL oksidasyonunu arttırdığı gibi, NTBI endotelial disfonksiyona neden olabilir. Vasküler düz kas hücrelerinde ise, aşırı demir yüklenmesinden kaynaklanan NTBI, artan reaktif oksijen türleri (ROS), kalsifikasyon, fenotipik değişim, proliferasyon ve apoptoza neden olabilir.

Makrofajlarda NTBI, artan ROS, inflamasyon, artan lipid alımı ve glikolizi tetikleyebilir. Aşırı demir yüklenmesi ayrıca trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu da teşvik eder. Böylece, NTBI tarafından tetiklenen zararlı etkiler arteriyel demir birikimine, vasküler disfonksiyona ve aterosklerotik plak oluşumuna ve kararsızlığa neden olabilir(28).

2008-2009 yılları arasında yapılan, 968 kişinin katıldığı kesitsel bir çalışmada bireylerin serum ferritin düzeyleri ile AST ve ALT düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada bireyler serum ferritin düzeylerine göre çeyrekliklere ayrılmış ve AST ve ALT düzeyinin en yüksek Q4 çeyreklik grubunda olduğu görülmüştür(29) (sırasıyla, 23.5 U/L; 26.5 U/L; $p<0.05$). Podmore et al. bir başka çalışmada ise benzer şekilde, AST ve ALT düzeylerinin ferritin çeyrekliklerine göre en yüksek Q4'te olduğu tespit edilmiştir (30) (sırasıyla, 29.1 U/L, 21.9 U/L, $p<0.05$). Bizim çalışmamızda ise literatürdeki çalışmalara benzer olarak Q4'te AST ve ALT düzeylerinin diğer çeyrekliklere göre yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla, 25.76±10.78 U/L, 40.56±29.70 U/L, $p<0.05$). Ayrıca serum ferritin düzeyi ile AST ve ALT arasındaki yapılan korelasyon analizinde serum ferritin ile AST arasında zayıf, pozitif yönde ($r: 0.317$, $p:0.000$), serum ferritin ile ALT arasında ise orta kuvvette, pozitif yönde bir ilişki olduğu ($r: 0.422$, $p:0.000$) tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular karaciğerde demir birikimi ve serum ferritin düzeyindeki artışın karaciğer fonksiyon bozukluğuna aracılık edebileceğini göstermektedir.

Serum ferritin düzeylerinin beslenme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(5).

Özellikle hayvansal kaynaklı protein alımı demir düzeylerini etkileyebildiği gibi metabolik sendrom ve tip 2 diyabet riskini de arttırabilmektedir(31). Çalışmaya dahil edilen bireylerin besin tüketim sıklığı anketlerine göre (tabloya eklenmemiştir – bu nitel değişken arasındaki anlamlılık Pearson Kikare testi ile değerlendirilmiştir) haftada en az 1 kez hayvansal kaynaklı protein tüketiminin Q1'de %38.5±2.3, Q2'de %18.8±4.5, Q3'de %40±7.8, Q4'de %52.2±7.8 olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Bunun yanında bireylerin günlük protein alımları, serum ferritin çeyrekliklerine göre değerlendirildiğinde, en yüksek protein alımının Q4'te görülmüştür (112.1±29.8, $p=0.000$). Ayrıca protein alımı ile serum ferritin düzeyi arasında pozitif yönde, orta kuvvette bir ilişki olduğu görülmüştür ($r:0.506$, $p:0.000$). Yapılan bir çalışmada, çalışmamıza benzer olarak, kırmızı et tüketimi ile serum ferritin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(27). Bir başka çalışmada ise yetişkin bireylerin kırmızı et tüketimleri ile metabolik sendrom riski ve artmış serum ferritin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır(32). Bu bulguları doğrulamak, kırmızı et tüketimi ile serum ferritin düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamak ve bunun hangi mekanizmalar ile metabolik sendrom riskini arttırdığını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bireylerin karbonhidrat alımlarının en yüksek Q1'de olduğu (395.2±83.6 g/gün) görülmüştür ($p<0.05$). Karbonhidrat tüketimi ile serum ferritin düzeyi arasında çok zayıf, negatif yönde, anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin protein ve yağ alımları arttıkça karbonhidrat alımlarının düştüğü düşünülmektedir. Ancak bizim çalışmamız çalışma grubunun çeşitliliğindeki sınırlılıklar ve 3 günlük veya 7 günlük gibi daha kapsamlı besin tüketim kayıtlarının

alınmamış olmasından dolayı konu ile ilgili daha ayrıntılı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Bu çalışmanın retrospektif, kesitsel bir çalışma dizaynı olarak planlanması çalışmanın en önemli sınırlayıcı faktörüdür. Çalışmanın metod kısmında da bahsedildiği gibi bireylerin 24 saatlik besin tüketim kayıtları üzerinden sadece makro besin öğeleri ve enerji alımı hesaplandığı için bu çalışmada mikro besin öğeleri alımı ile serum ferritin, insülin direnci ve metabolik sendrom ilişkisine bakılamamıştır. Ayrıca bireylerden daha fazla sayıda gün içeren (3 günlük veya 7 günlük) ayrıntılı bir besin tüketim kaydı alınmamış olması, bireylerin fiziksel aktivite durumları ile ilgili bilgi sahibi olunmaması, CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin bakılmamış olması çalışmanın önemli sınırlayıcı faktörleri arasında yer almaktadır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yüksek serum ferritin konsantrasyonları yüksek trigliserit, yüksek LDL, yüksek HOMA, AST ve ALT değerleri ve daha düşük HDL değerleri ile ilişkilendirildi. Ayrıca yüksek serum ferritin konsantrasyonları daha fazla metabolik sendrom kriterine sahip olma ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar, ferritinin metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular ışığında kişiye özgü beslenme düzeni oluşturularak insülin direnci ve metabolik sendrom için risk faktörü olan serum ferritin düzeylerinin optimal düzeyde olması sağlanmalıdır. Ayrıca obez ve fazla kilolu bireylerin kişiye özgü bir beslenme programı ile ideal kiloda olmaları, insülin

direnci, kardiyovasküler hastalıklar gibi mortalite ve morbidite oranı yüksek hastalıkları önleme açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

Konu ile ilgili inflamasyon belirteçlerinin bakılacağı, bireylerden 3 günlük veya 7 günlük ayrıntılı besin tüketim kaydının alınacağı daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırma Katkı Oranı Beyanı

Bu araştırma yazar SB danışmanlığında yazar ME tarafından yazılmıştır.

Maddi Destek

Çalışma için herhangi bir kişi ya da kurumdan maddi destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Leonard AJ, Chalmers KA, Collins CE, Patterson AJ. The effect of nutrition knowledge and dietary iron intake on iron status in young women. *Appetite*. 2014;81:225-31.
2. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305.
3. Pilon NJ, Loos RJF, Marshall SM, Zierath JR. Metabolic consequences of obesity and type 2 diabetes: Balancing genes and environment for personalized care. *Cell*. 2021;184(6):1530-44.
4. Giudice A, Crispo A, Massimiliano G, D'Arena G, Tecce MF, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, circadian disruption, antioxidants and pancreatic carcinoma: an overview. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2014;23(1):73-7.
5. Beck KL, Kruger R, Conlon CA, Heath A-LM, Matthys C, Coad J, et al. Suboptimal iron status and associated dietary patterns and practices in premenopausal women living in Auckland, New Zealand. *Eur J Nutr*. 2013;52(2):467-76.

6. Yu FJ, Huang MC, Chang WT, Chung HF, Wu CY, Shin SJ, et al. Increased ferritin concentrations correlate with insulin resistance in female type 2 diabetic patients. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(1):32-40.
7. Backe MB, Moen IW, Ellervik C et al. Iron Regulation of Pancreatic Beta-Cell Functions and Oxidative Stress. *Annual Review of Nutrition* 2016 Vol. 36:241-273
8. Krisai P, Leib S, Aeschbacher S, Kofler T, Assadian M, Maseli A, et al. Relationships of iron metabolism with insulin resistance and glucose levels in young and healthy adults. *Eur J Intern Med.* 2016;32:31-7.
9. Shim YS, Kang MJ, Oh YJ, Baek JW, Yang S, Hwang IT et al. Association of serum ferritin with insulin resistance, abdominal obesity, and metabolic syndrome in Korean adolescent and adults. *Medicine.* 2017;96(8):e6179.
10. Chand MR, Agarwal N, Nishanth D, Jhuma S. Association of Serum Ferritin Levels with Metabolic Syndrome in India: a Cross-Sectional Study. *Maedica.* 2021;16(1):48-53.
11. Kim ME, Maek KH, Song KH et al. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men. *Am J Hypertens* 2012;25(4):492-7
12. Han L, Wang Y, Li J, Zhang X, Bian C, Wang H, et al. Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(11):2189-95.
13. Tang Q, Liu Z, Tang Y, Tan A, Gao Y et al. High serum ferritin level is an independent risk factor for metabolic syndrome in a Chinese male cohort population. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;24;7:11.
14. WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series No: 894. Geneva: World Health Organization,2000.; Available at: <http://www.who.int/healthinfo> Accessed on March 27, 2022.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
16. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2006. Available at: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download>. Accessed on November 21,2021.
17. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens.* 2002;20(8):1513-8.
18. Williams MJA, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women. *Atherosclerosis.* 2002;165(1):179-84.
19. Aguirre L, Pastor D, Mapelli E, Poma M, Alcantara H et al. High serum ferritin levels are associated with insulin resistance but not with impaired glucose tolerance in a healthy people population. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(2):S983-S988
20. Ledesma M, Hurtado-Roca Y, Leon M, Giraldo P, Pocovi M, Civeira F, et al. Association of ferritin elevation and metabolic syndrome in males:Results from the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2081-9.
21. Li J, Wang R, Luo D, Li S, Xiao C. Association between serum ferritin levels and risk of the metabolic syndrome in Chinese adults: a population study. *PloS One.* 2013;8(9):e74168.
22. Bhattacharyya S, Ghosh J, Sil PC. Iron induces hepatocytes death via MAPK activation and mitochondria-dependent apoptotic pathway: beneficial role of glycine. *Free Radic Res.* 2012;46(10):1296-307.
23. Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab.* 2013;17(3):329-41.
24. Syrovatka P, Kraml P, Potockova J, Fialova L, Vejrazka M, Crkovska J, et al. Relationship between increased body iron stores, oxidative stress and insulin resistance in healthy men. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(4):268-74.
25. Chen L, Li Y, Zhang F, Zhang S, Zhou X, Ji L. Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance in a Chinese population. *J Diabetes Complications.* 2017;31(2):364-8.
26. Park SK, Choi WJ, Oh C-M, Kim MG, Ham WT, Choi JM, et al. Clinical significance of serum ferritin level as an independent predictor of insulin resistance in Korean men. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(1):187-93.
27. Felipe A, Guadalupe E, Druso P, Carlos M, Pablo S, Oscar C, et al. Serum Ferritin Is Associated with Metabolic Syndrome and Red Meat Consumption. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015:769739.
28. Xu S. Iron and Atherosclerosis: The Link Revisited. *Trends Mol Med.* 2019;25(8):659-61.
29. Akter S, Nanri A, Kuwahara K, Matsushita Y, Nakagawa T, Konishi M, et al. Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):462-70.
30. Podmore C, Meidtnr K, Schulze MB, Scott RA, Ramond A, Butterworth AS, et al. Association of Multiple Biomarkers of Iron

- Metabolism and Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Study. *Diabetes Care*. 2016; 39(4):572-81.
31. Luan DC, Li H, Li SJ, Zhao Z, Li X, Liu ZM. Body iron stores and dietary iron intake in relation to diabetes in adults in North China. *Diabetes Care*. 2008;31(2):285-6.
32. Huang LN, Wang HJ, Wang ZH, Zhang JG, Jia XF, Zhang B, et al. Association of Red Meat Usual Intake with Serum Ferritin and the Risk of Metabolic Syndrome in Chinese Adults: A Longitudinal Study from the China Health and Nutrition Survey. *Biomed Environ Sci BES*. 2020;33(1):19-29.

