

2형 당뇨병 발생위험인자로서의 혈청 Ferritin의 의의

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김정현 · 김호성 · 김덕희

Serum Ferritin as a Risk Factor in Type 2 Diabetes Mellitus

Jung Hyun Kim, M.D., Ho Seong Kim, M.D. and Duk Hee Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose : Iron accumulation interferes with hepatic insulin extraction and affects insulin synthesis and secretion. The purpose of this study is to investigate the correlation between serum ferritin and type 2 diabetes mellitus.

Methods : We compared the serum ferritin level among 18 patients in an impaired glucose tolerance (IGT) group, 36 in a type 1 diabetes group, eight in a type 2 diabetes group and 29 in a healthy control group. The correlation between serum ferritin levels and sex, body mass indices(BMI), blood pressure(BP), serum fasting sugar level and serum fasting insulin level were also analyzed.

Results : The mean log ferritin were 1.33 ± 0.32 (healthy control group), 1.63 ± 0.19 (IGT group) and 1.90 ± 0.30 (type 2 diabetes group). In the IGT group, log ferritin was higher than in the healthy control group($P=0.001$). The log ferritin of the type 2 diabetes group was higher than that of the healthy control group($P=0.001$). Comparing log ferritin to other factors, log ferritin had a significant positive correlation with body mass indices($P<0.001$), systolic blood pressure($P=0.001$), and fasting glucose($P=0.001$), fasting insulin($P=0.002$).

Conclusion : Compared to the normal healthy group, serum ferritin concentrations were significantly higher in the IGT group and the type 2 diabetes group. The elevation of serum ferritin concentration may be a risk factor of type 2 diabetes mellitus. (Korean J Pediatr 2005;48:1239-1243)

Key Words : Serum ferritin, Type 2 diabetes mellitus, Insulin resistance syndrome

서 론

체내에 과도하게 축적된 철분이 조직손상을 일으켜 당뇨병을 유발할 수 있다는 보고들이 있다^{1,2)}. 소량의 철분 축적은 우리 몸의 포도당과 인슐린 항상성의 변화를 가져오는데, 이러한 사실은 1형 당뇨병 환자에서 ferritin 증가와 조절되지 않는 혈당과의 관련성을 통해 알 수 있으며³⁾, 잘 조절되지 않는 2형 당뇨병 환자에서 철분 킬레이트화 약물을 이용한 치료가 당뇨 조절을 개선시킨다는 보고를 바탕으로 하고 있다⁴⁾. 철은 수산기를 형성하는 촉매로서 세포막, 지질, 단백질, 핵산을 공격하는 강력한 전구산화제이다⁵⁻⁷⁾. 철의 촉매작용으로 수산기가 형성되고, 이는 초기에 인슐린 저항성에 영향을 주고 결국에는 2형 당뇨병으로 발전한다는 가설이 알려져 왔다⁸⁻¹⁰⁾. 따라서 체내 저장철을 나타

내는 가장 좋은 지표인 ferritin이 인슐린 저항성 증후군의 중요한 구성요소로 제안되어 왔다. 인슐린 저항성 증후군이 2형 당뇨병 발생의 중요한 원인 중에 하나이므로¹¹⁾, ferritin을 측정해 2형 당뇨병 발생위험인자로서의 의의를 알아보기 위한 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세의료원에서 진료받고 있는 1형 당뇨 환자군 36명, 2형 당뇨 환자군 8명, 내당능 장애군 18명을 대상으로 하였으며, 2004년 학교 신체 검사에서 정상 대조군 29명을 선정하였다.

2. 방 법

대상자들의 키, 체중은 자동 측정기를 사용하였으며, 체질량 지수(body mass index, BMI)는 측정된 신장과 체중을 이용하여, 체중을 신장의 제곱으로 나누어 계산하였다. 대상자들을 10

접수 : 2005년 7월 7일, 승인 : 2005년 9월 13일
 책임저자 : 김덕희, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Duk Hee Kim, M.D.
 Tel : 02)2228-2055 Fax : 02)393-9118
 E-mail : dhkim3@yumc.yonsei.ac.kr

분간 안정시킨 후 수축기 및 이완기 혈압을 측정하였다. 혈액 채취는 10시간 이상 공복 후 채혈하였으며, 검사 항목으로는 공복시 혈당, 공복시 인슐린, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤 등을 측정하였고, ferritin은 ADVIA(Bayer, Tarrytown, NY, USA)를 이용하여 측정하였다. 내당능 장애의 평가를 위해 경구 당부하 검사를 시행하였고 미국 당뇨병협회(ADA)의 기준에 따라 평가하였다. 모든 통계분석은 SAS(SAS institute)를 이용하였으며, 모든 연구 대상자를 정상 대조군, 내당능 장애군, 1형 당뇨병 환자군, 2형 당뇨병 환자군의 4집단으로 분류하여 분석하였다. 구간 측정치의 비교를 위해 연속형 변수는 분산분석을 이용하였으며, 범주형 변수는 Chi-square test를 이용하였다.

결 과

1. 각 군의 임상적 특징

연구에 참여한 91명 중 남자는 48명이었고, 여자는 43명이었다. 연령은 정상 대조군, 내당능 장애군, 1형 당뇨병 환자군, 2형 당뇨병 환자군에서 14.6±2.8세, 13.4±2.5세, 13.1±3.0세, 16.8±2.4세였고 각 구간 유의한 차이는 없었다. 체질량 지수는 정상 대조군, 내당능 장애군, 1형 당뇨병 환자군, 2형 당뇨병 환자군에서 20.3±2.5 kg/m², 27.0±4.2 kg/m², 20.0±2.9 kg/m², 22.6±1.4 kg/m²로 정상 대조군과 내당능 장애군 사이에 유의한 차이가

있었으며(P<0.001)(Table 1), 내당능 장애군과 2형 당뇨병 환자군 사이에도 유의한 차이가 있었다(P<0.05). 수축기 혈압은 111.1±9.7 mmHg, 126.0±13.6 mmHg, 114.1±12.8 mmHg, 116.4±5.5 mmHg로 정상 대조군과 내당능 장애군(P<0.05), 내당능 장애군과 1형 당뇨병 환자군(P<0.01) 사이에도 유의한 차이가 있었다. 이완기 혈압은 74.3±5.5 mmHg, 77.6±11.5 mmHg, 65.3±8.1 mmHg, 73.0±4.6 mmHg이었으며 정상 대조군과 1형 당뇨병 환자군(P<0.01), 내당능 장애군과 1형 당뇨병 환자군(P<0.01) 사이에도 유의한 차이가 있었다.

2. 각 군의 생화학적 검사결과

공복시 혈당은 정상 대조군, 내당능 장애군, 1형 당뇨병 환자군, 2형 당뇨병 환자군에서 91.6±5.4 mg/dL, 104.6±8.7 mg/dL, 175.6±69.6 mg/dL, 203.3±63.9 mg/dL로, 1형 당뇨병 환자군(P<0.01), 2형 당뇨병 환자군(P<0.01)은 정상 대조군과 유의한 차이가 있었으며, 내당능 장애군과도 유의한 차이가 있었다(Table 2). Ferritin은 26.6±15.7 ng/mL, 46.7±22.3 ng/mL, 53.5±38.8 ng/mL, 97.4±63.3 ng/mL로 1형 당뇨병 환자군(P<0.05), 2형 당뇨병 환자군(P<0.01)은 정상 대조군과 유의한 차이가 있었으며, 내당능 장애군과 2형 당뇨병 환자군(P<0.01) 사이에도 유의한 차이가 있었다. Ferritin은 정규분포를 따르지 않으므로 log로 전환해 구한 log ferritin은 1.33±0.32, 1.63±0.19, 1.64±0.27, 1.90±0.30였으며, 내당능 장애군(P<0.01), 1형 당뇨병 환자군(P<0.01), 2형 당뇨병 환자군(P<0.01)은 정상 대조군과 비교해 유의한

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Control, IGT, Type 1 and Type 2 DM

	Control(n=29)	IGT(n=18)	Type 1 DM(n=36)	Type 2 DM(n=8)
Age(years)	14.6±2.8	13.4±2.5	13.1±3.0	16.8±2.4
Sex(M/F)	11/18	14/4	20/16	3/5
BMI(kg/m ²)	20.3±2.5	27.0±4.2 [‡]	20.0±2.9 [¶]	22.6±1.4 [§]
SBP(mmHg)	114.1±9.7	126.0±13.6 [*]	114.1±12.8 [¶]	116.4±5.5
DBP(mmHg)	74.3±5.5	77.6±11.5	65.3±8.1 ^{‡, ¶}	73.0±4.6

Data are shown as the mean±SD
 Abbreviations : DM, diabetes mellitus; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure
^{*}P<0.05, [†]P<0.01, [‡]P<0.001 compared to control, [§]P<0.05, [¶]P<0.01, [¶]P<0.001 compared to IGT

Table 2. Laboratory Characteristics of Patients with Control, IGT, Type 1 and Type 2 DM

	Control(n=29)	IGT(n=18)	Type 1 DM(n=36)	Type 2 DM(n=8)
FBS(mg/dL)	91.6±5.4	104.6±8.7	175.6±69.6 [‡]	203.3±63.9 ^{‡, ¶}
Fasting Insulin(IU/mL)	10.6±5.2	17.4±9.5	9.5±10.9	6.8±5.4
Ferritin(ng/mL)	26.6±15.7	46.7±22.3	53.5±38.8 [*]	97.4±63.3 ^{‡, ¶}
Log ferritin	1.33±0.32	1.63±0.19 [†]	1.64±0.27 [‡]	1.90±0.30 [‡]
TG(mg/dL)	79.8±29.4	125.6±67.0	82.7±50.1	336.3±621.0 [†]
Total cholesterol(mg/dL)	161.7±25.3	168.2±29.7	161.1±25.6	220.1±85.4 ^{†, ¶}
LDL cholesterol(mg/dL)	92.6±21.7	92.3±28.5	83.4±20.5	98.6±50.3
HDL cholesterol(mg/dL)	53.1±14.2	50.8±26.7	61.1±10.0	54.3±15.9

Data are shown as the mean±SD
 Abbreviations: DM, diabetes mellitus; FBS, fasting blood sugar; TG, triglyceride
^{*}P<0.05, [†]P<0.01, [‡]P<0.001 compared to control, [§]P<0.05, [¶]P<0.01, [¶]P<0.001 compared to IGT

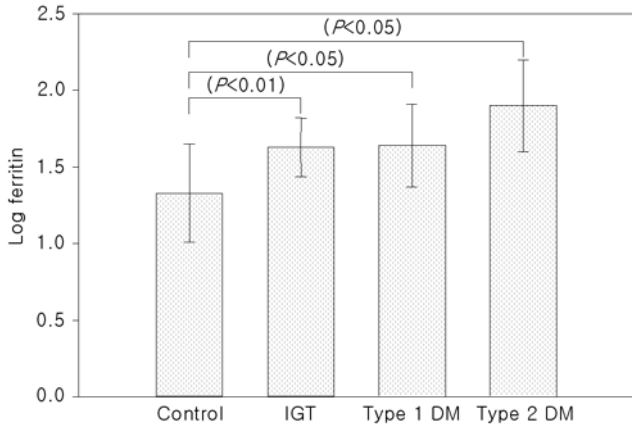


Fig. 1. Log ferritin in control, IGT, type 1 and type 2 DM. Abbreviation : DM, diabetes mellitus.

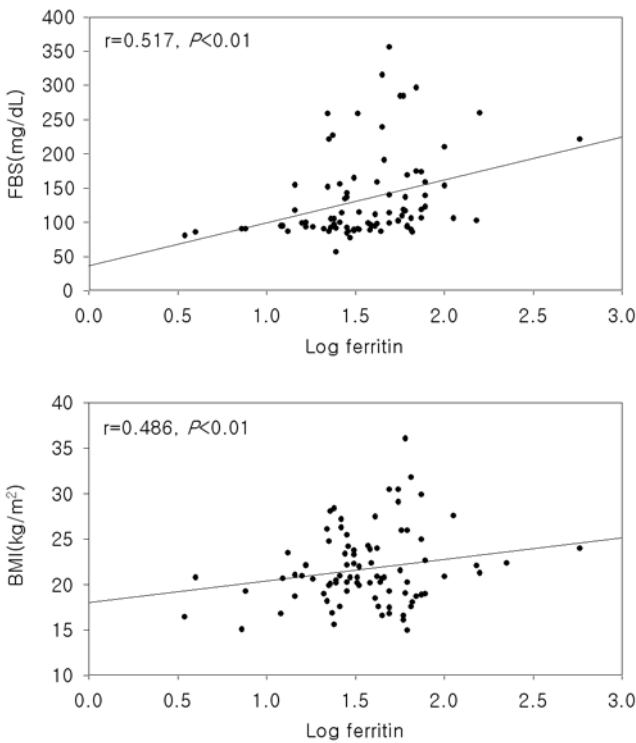


Fig. 2. Correlation of Log ferritin with BMI and FBS in the whole group. Abbreviations : FBS, fasting blood sugar; BMI, body mass index.

차이가 있었다(Fig. 1). 중성지방은 79.8±29.4 mg/dL, 125.6±67.0 mg/dL, 82.7±50.1 mg/dL, 336.3±621.0 mg/dL로 정상 대조군과 2형 당뇨병 환자군 사이에 유의한 차이가 있었다($P < 0.01$). 총 콜레스테롤은 161.7±25.3 mg/dL, 168.2±29.7 mg/dL, 161.1±25.6 mg/dL, 220.1±85.4 mg/dL로 정상 대조군($P < 0.01$)과 내당능 장애군($P < 0.01$)은 2형 당뇨병 환자군에 비해 유의한 차이가 있었다. 저밀도 지단백 콜레스테롤은 92.6±21.7 mg/dL, 92.3±28.5 mg/dL, 83.4±20.5 mg/dL, 98.6±50.3 mg/dL로 각

군간에 유의한 차이를 보이지 않았다($P > 0.05$). 고밀도 지단백 콜레스테롤은 53.1±14.2 mg/dL, 50.8±26.7 mg/dL, 61.1±10.0 mg/dL, 54.3±15.9 mg/dL로 각 군간에 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

고 찰

본 연구에서 ferritin은 정상 대조군에 비해 내당능 장애군, 1형 당뇨병 환자군, 2형 당뇨병 환자군에서 높았으며, 이중 2형 당뇨병 환자군에서 가장 높았다. Salonen 등¹²⁾에 의하면 ferritin이 혈당, 중성지방, apoprotein B와 양의 상관관계를 갖고, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 총 콜레스테롤과는 역상관관계가 있다고 했으며, Jose-Manuel 등¹³⁾은 정상 대조군에서 Log ferritin은 공복시 혈당과 상관관계가 있으나 체질량지수, 나이, 수축기 및 이완기 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, 공복시 인슐린과 무관한 것으로 보고하였고, 본 연구에서는 모든 집단에서 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤과는 상관관계가 없었으나, 체질량 지수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복시 혈당, 공복시 인슐린, 고밀도 지단백 콜레스테롤과는 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 2). 이는 ferritin의 2형 당뇨병 발생의 위험인자로서의 가능성을 제시할 수 있으며, Tuomainen 등¹⁴⁾과 Salonen 등¹⁵⁾의 연구에서도 ferritin이 높았던 사람이 낮았던 사람보다 공복시 인슐린, 혈당, fructosamine이 더 높게 나타났다는 연구결과를 통해 ferritin과 당뇨병간에 양의 상관관계가 있음을 알 수 있었다. 한편 Dinneen 등¹⁶⁾은 15명의 2형 당뇨병 환자와 17명의 정상 대조군의 간내 저장철을 정량하여 비교하였는데 두 그룹간의 유의한 차이가 없었다. 간내 철 정량은 체내 저장 철을 평가하는 지표이므로 이러한 결과는 2형 당뇨병과 철 과부하가 관련이 없다는 사실을 보여주고 있으며, ferritin이 당뇨병 환자와 정상 대조군 사이에 거의 의미가 없거나 통계적 연관성이 없다는 연구도 있었다¹⁷⁾.

혈장 철이 당뇨병을 유발하는 기전을 살펴보면, 전이금속인 철은 반응성이 낮은 유리 라디칼을 고도의 반응성을 갖는 유리 라디칼로 전환시킬 수 있는데, 철의 촉매 작용으로 형성된 수산화기는 고도의 반응성을 갖는 유리 라디칼로 세포막, 지질, 단백질, 디옥시리보핵산을 공격하고 조직손상을 일으킴으로써 당뇨병을 유발하는데 중요한 역할을 하는 것으로 제시되어 왔다⁶⁻⁹⁾. 연구에 의하면 철의 근육 내 침착은 근육손상을 일으켜 포도당 섭취를 감소시키고¹⁸⁾, 철 축적은 간에서의 인슐린 제거를 방해해 췌장에서의 인슐린 합성과 배설에 영향을 준다¹⁹⁾. 철 과다는 초기에 인슐린저항성에 기여하고 결국 인슐린 분비를 감소시킨다. 혈장 철의 과부하가 유리 라디칼 형성을 촉진하고, 이렇게 형성된 유리 라디칼이 인슐린의 활동을 제한하며 당뇨병 발생을 유발할 수 있다는 가능성을 제시할 수 있다^{20, 21)}. 이러한 철 과다와 당뇨병 발생과의 관계는 혈색소침착증 환자에서 볼 수 있다. 혈색소침착증 환자에서 발생하는 2형 당뇨병은 알려진 흔한 합병증이

고 철분 흡수를 조절하는 유전자 결손에 의한 것으로 알려져 있다. 동종접합 유전성 혈색소침착증을 가진 환자는 정상보다 많은 철분을 흡수한다. 혈색소침착증 환자에서 과도하게 축적된 철분은 53-82%에서 2형 당뇨병의 임상양상을 보이며²²⁾, 과도한 철분 축적이 2형 당뇨병 발생과 강한 연관성이 있다는 임상적인 증거가 된다. 유전성 혈색소침착증과 수혈에 의한 철분과부하 환자에서 철분 감소 치료가 내당능 장애를 개선시키고 이차적인 당뇨병 발생률을 감소시키는 것과 연관이 있다는 보고가 있었으며¹⁹⁾, 2형 당뇨병 환자에서 철분 감소치료가 주목할만한 치료결과를 보이긴 하였으나 일반적으로 확립된 치료방법은 아니다^{4, 19, 23)}.

이번 연구에서 ferritin이 당뇨병 환자에서 증가돼 있었던 이유로는 첫 번째, 철 과부하 가설대로 혈장 철의 증가에 의한 ferritin의 증가와 두 번째, ferritin이 급성기 염증반응물질의 하나로, 일종의 염증반응으로 생각되는 당뇨병에서 ferritin이 증가했다고 설명할 수 있다. 세 번째, 당뇨병 환자에서 당화 ferritin의 배설지연으로 인한 ferritin의 증가가 원인이 될 수 있다²⁴⁾.

Ferritin의 2형 당뇨병 발생 위험인자로서의 유용성을 설명할 때, 생각해 볼 수 있는 문제점은 첫 번째로 ferritin이 진단 이후에 얻어져서 진단전의 결과와 비교해 유의하게 증가했음을 설명할 수 없다는 것과, 두 번째로, ferritin과 C-reactive protein (CRP)의 연관성이 적지만 각 집단의 CRP를 측정해서 급성염증 반응에 의해 ferritin이 증가한 것인지 아니면 당뇨병에 의해서 증가한 것인지 배제할 수 있는 혈청학적 검사를 실시하지 못한 제한점이 있다.

결론적으로 이번 연구에서 ferritin이 내당능 장애군과 2형 당뇨병 환자군에서 의미 있게 증가된 것을 볼 때, ferritin의 증가는 인슐린 저항성과 2형 당뇨병 발생을 예측할 수 있는 위험인자로서의 가능성이 있음을 알 수 있었다. 따라서 당뇨병 발생 가능성이 있는 사람에서 음식물에 의한 철분 섭취를 제한시키는 것이 당뇨병 발생 위험을 줄일 수 있는 중요한 역할을 할 것으로 기대되고, 앞으로 체내 철분 저장량을 감소시키는 적극적인 치료가 2형 당뇨병을 예방하는 한 방법이 될 수 있으며 이를 위한 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목 적 : 체내에 축적된 철은 간에서 인슐린저거를 늦게 하고 인슐린혈증을 유발하며, 인슐린 작용을 저해시키고 이로 인해 당 신생이 증가해 이차적으로 당뇨병을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 체내의 저장 철을 알 수 있는 가장 좋은 지표인 ferritin을 측정해 2형 당뇨병 발생과의 연관성을 조사하기 위한 연구를 시행하였다.

방 법 : 연세의료원에서 진료받고 있는 1형 당뇨병 환자군 36명, 2형 당뇨병 환자군 8명, 내당능 장애군 18명을 대상으로 하였으며, 2004년 학교 신체 검사에서 정상 대조군 29명을 선정하여, ferritin과 기타 혈청학적 및 임상적 검사를 실시하였다.

결 과 :

1) 정상대조군, 내당능 장애군, 2형 당뇨병 환자군에서 평균 Log ferritin은 각각 1.33 ± 0.32 , 1.63 ± 0.19 , 1.90 ± 0.30 였으며 정상 대조군에 비해 내당능 장애군($P < 0.01$)과 2형 당뇨병 환자군($P < 0.01$)에서 유의하게 증가되어 있었다.

2) Log ferritin과 각 변수인자와의 상관관계는 체질량 지수($P < 0.01$), 수축기 혈압($P < 0.01$), 공복시 혈당($P < 0.01$), 공복시 인슐린($P < 0.01$)과 유의한 관계를 보였다.

결 론 : 정상 대조군에 비해 내당능 장애군과 2형 당뇨병 환자군에서 ferritin이 의미 있게 높았으며 ferritin의 증가는 인슐린 저항성과 2형 당뇨병 발생의 유발인자로서의 가능성을 시사한다.

References

- 1) Saudek CD, Hemm RM, Peterson CM. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia major. *Metabolism* 1977;26:43-52.
- 2) Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med* 1991;90:445-9.
- 3) Gallou G, Guilhem I, Poirier JY, Ruelland A, Legras B, Cloarec L. Increased serum ferritin in insulin-dependant diabetes mellitus: relation to glycemic control. *Clin Chem* 1994;40:947-8.
- 4) Cutler P. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes. *Diabetes* 1989;38:1207-10.
- 5) McCord JM. Effects of positive iron status at a cellular level. *Nutr Rev* 1996;54:85-8.
- 6) Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
- 7) Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131:568S-79S.
- 8) Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med* 1988;5:113-24.
- 9) Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals: free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993;49:642-52.
- 10) Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among US adults. *Diabetes Care* 1999;22:1978-83.
- 11) Wajchenberg BL, Malerbi DA, Rocha MS, Lerario AC, Santomauro AT. Syndrome X: a syndrome of insulin resistance. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:19-29.
- 12) Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Salonen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-11.
- 13) Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-8.
- 14) Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentration. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes care*

- 1997;20:426-8.
- 15) Salonen JT, Tuomainen TP, Nyysönen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin-dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998;317:727.
 - 16) Dinneen SF, Silverberg JD, Batts KP, O'Brien PC, Ballard DJ, Rizza RA. Liver iron stores in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1994;69:13-5.
 - 17) Touitou Y, Proust J, Carayon A, Klinger E, Nakache JP, Huard D, et al. Plasma ferritin in old age. Influence of biological and pathological factors in a large elderly population. *Clin Chim Acta* 1985;149:37-45.
 - 18) Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 1988;318:809-14.
 - 19) Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, Crook ED, Maher JF. Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci* 2003;325:332-9.
 - 20) Paolisso G, D'Amore A, Di Maro G, Galzerano D, Tesaro P, Varricchio M, et al. Evidence for a relationship between free radicals and insulin action in the elderly. *Metabolism* 1993;42:659-63.
 - 21) Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello D, Ceriello A, Varricchio M, et al. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1993;57:650-6.
 - 22) Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, Fairbanks VF, Mitros FA. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists: Hereditary hemochromatosis. *Clin Chim Acta* 1996;245:139-200.
 - 23) Kaye TB, Guay AT, Simonson DC. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and elevated serum ferritin level. *J Diabetes Complications* 1993;7:246-9.
 - 24) van Oost BA, van den Beld B, Cloin LG, Marx JJ. Measurement of ferritin in serum: application in diagnostic use. *Clin Biochem* 1984;17:263-9.
-