

[원저]

## 남성 코골이 환자에서 AHI와 혈중 페리틴과의 관련성

서영성

계명대 가정의학교실

## The Relationship Between AHI and Serum Ferritin in Male Snorers

Young Sung Suh

Department of Family Medicine, School of Medicine, Keimyung University

<b>Background</b>	Obstructive sleep apnea (OSA) is strongly related to insulin resistance and inflammation. Ferritin, which acts as an acute phase reactant, is closely associated with insulin resistance and can be considered a marker of metabolic syndrome. This study investigated the relationship between the apnea-hypopnea index (AHI) and serum ferritin as an inflammatory marker in male snorers.
<b>Methods</b>	Study subjects included 114 male adults with histories of snoring who visited a university-based sleep clinic. They were divided into 3 groups according to the apnea-hypopnea index (AHI) following a polysomnography. Fasting levels of serum iron, TIBC, ferritin, CRP, and TNF- $\alpha$ were measured from venous blood.
<b>Results</b>	Age and BMI were similar among the 3 groups. However, waist circumference tended to be significantly higher according to the severity of the AHI-based group. After adjusting for waist circumference, serum ferritin was significantly different among the 3 groups. Levels of CRP and TNF- $\alpha$ were similar among the groups. The correlation analysis showed positive correlations between CRP, ferritin, BMI, waist circumference, and AHI in the study subjects. Stepwise multiple regression analysis was conducted to identify independent predictors of AHI and CRP, waist circumference, and ferritin were found to be significant predictors of AHI.
<b>Conclusions</b>	Serum ferritin is independently associated with AHI in Korean male snorers. This finding supports that ferritin may have a crucial role in OSA-associated diseases.
(Korean J Health Promot Dis Prev 2009; 9(3):207-212)	
<b>Key words</b>	snoring, ferritin, inflammation

## 서론

폐쇄성 수면무호흡증은 한국인 성인 중년 남성에서 4.5%, 여성에서는 3.2%의 유병율을 지닌 흔한 질환이다.<sup>1)</sup> 이 질환은 여러 신체 기관에 영향을 주어 고혈압, 관상동맥 질환, 뇌졸중, 부정맥 등을 유발한다.<sup>2)</sup> 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 심혈

관계 질환의 증가 기전은 완전하게 밝혀져 있지는 않으나 교감 신경 활동성도 증가, 혈관내피세포 기능장애, 체내 염증의 증가 및 혈전인자 증가와 깊이 관련되는 것으로 알려져 있다.<sup>3)</sup>

폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 나타나는 간헐적인 저산소증은 체내에 염증반응을 일으켜 혈중 염증지표자들이 증가하게 만든다.<sup>4,5)</sup> 이때 증가하는 대표적인 염증 지표자들인 급성 반응성 물질로 CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 등이 있으며, 이러한 염증 반응들이 심혈관질환의 발생에 매우 중요한 병리기전으로 생각되어지고 있다.<sup>2,6)</sup> 지금까지의 연구를 종합해 보면 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 간헐적인 저산소혈증은 여러 염증세포들의 활성화를

• 교신저자 : 서 영 성  
 • 주 소 : 대구시 중구 동산동 194번지  
 • 전 화 : 053-250-7263  
 • E-mail : ysseo@dsmc.or.kr  
 • 접수일 : 2009년 2월 25일 • 채택일 : 2009년 8월 5일

유발하고, 그 결과 염증성 사이토카인, 케모카인(chemokines), 부착분자(adhesion molecules)의 발현 증가로 인해 혈관 내피세포의 기능장애를 초래하는 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup>

페리틴은 세포내에 철분을 저장하는 주요 단백질이며, 페리틴의 합성은 체내 철분량, 산화스트레스 및 TNF- $\alpha$  또는 IL-1 $\alpha$ 와 같은 사이토카인에 의해서 조절된다.<sup>8)</sup> 페리틴과 철분은 철결핍 빈혈이나 혈색소침착증(hemochromatosis)과 같은 철분 관련 질환, 동맥경화, 파킨슨병, 하지불안 증후군 등의 발생에 관여한다.<sup>9)</sup> 여러 역학연구에서 체내 철분이나 혈중 페리틴치가 증가하면 심근경색증 발생율이 증가되고<sup>9,11)</sup>, 반대로 주기적인 헌혈자에서 관상동맥질환의 발병률이 낮았다.<sup>12,13)</sup> 한편, 철분이나 혈중 페리틴과 심혈관계 질환의 관련이 없다는 연구도 있다.<sup>14,16)</sup>

폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 심혈관계 질환의 위험성 증가는 전신적 염증에 의한 동맥경화의 결과로 일부 설명한다.<sup>3,17,18)</sup> 페리틴도 급성 반응성 물질로서 높은 혈중치는 동맥경화 발생에 관여하는 것으로 생각되고 있다.<sup>8)</sup> 그러나 국내외 연구에서 수면무호흡 정도와 혈중 페리틴치와의 관련성에 대한 연구 결과는 없는 실정이다. 따라서 본 연구는 코골이를 주소로 방문한 환자에서 수면 무호흡 정도와 혈중 페리틴과의 관련성을 알아보고자 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상 및 신체계측

연구대상군은 2007년 3월부터 2008년 8월 까지 20세 이상 성인인면서 코골이를 주소로 대구시내 모 대학병원 수면센터를 방문하여 수면다원검사를 시행받은 남성 114명 이었다. 대상군의 제외기준은 하지불안 증후군이 동반되었거나, 병력상 악성종양으로 진단받고 치료중이거나 최근 1개월 내 수술력 또는 감염력이 있는 환자는 제외 되었다.

신체계측은 신장과 체중을 측정하였고, 측정된 신장과 체중으로 체질량지수(body mass index, kg/m<sup>2</sup>, BMI)를 계산하였다. 허리둘레는 기립시 호기후 줄자를 이용하여 배꼽둘레를 지나는 둘레를 허리둘레로 하였다.

### 2. 혈액검사

12시간 이상의 공복상태에서 혈액을 채취하여 TNF- $\alpha$ , high sensitivity-CRP (hs-CRP), 페리틴, 혈청 철 (serum iron) 및 총 철 결합력 (total iron binding capacity, TIBC)을 측정하였다. TNF- $\alpha$

는 human immunoassay kit (Quantikine DTA00C, R&D systems Inc. USA)를 사용하였고, hs-CRP는 Nephelometry법으로 검사하였다. 혈청 철과 TIBC는 Ferrozine법을 이용하여 측정하였고 (cobas<sup>®</sup> Integra 800, Roche Diagnostics GmbH, Germany), 페리틴은 전기화학발광법(electrochemiluminescence immunoassay)을 이용하여 측정하였다(Modular E-170, Roche Diagnostics GmbH, Germany).

### 3. 수면 다원검사

수면다원검사는 미국 Glass-Telefactor사의 Aurora기종을 이용하여 하루 밤 동안 수면 검사실에서 시행하고 수면다원검사의 판독은 Rechtschaffen과 Kales법을 이용하였다. 무호흡-저호흡지수(apnea hypopnea index, AHI)의 정의는 다음과 같다. 무호흡은 10초 이상 공기흐름이 기저선에 비해 50%이상 감소하는 경우로 정의하였으며, 저호흡은 10초 이상 감소하지는 않지만 산소 불포화도가 3%이상 이거나 각성이 동반되는 경우로 정의하였다.<sup>19)</sup> AHI는 야간 수면중 나타나는 무호흡 및 저호흡 회수를 수면시간으로 나눈 값이다. 이 연구에서는 수면다원검사결과 측정된 AHI 정도에 따라 5 미만을 단순 코골이 군으로 하였고, AHI 5~14.9까지를 경도 무호흡 군, 15이상의 중등도 이상 무호흡군으로 나누었다.<sup>20)</sup>

### 4. 통계방법

통계분석은 대상환자들을 AHI에 따라 분류한 후 ANOVA를 이용하여 각 군간의 계측변수를 비교하였고, 각 변수간의 관련성 분석을 위해 Pearson 분석을 이용하였다. 이때 hs-CRP, 페리틴, TNF- $\alpha$ 는 자료가 정규분포를 하지 않아 로그변환 후 분석하였다.

다중회귀분석을 통하여 AHI를 가장 잘 설명할 수 있는 염증지표를 찾았다. AHI와 관련성이 높은 hs-CRP, 페리틴, 허리둘레간의 교호작용을 분석하기 위하여 다중공선성을 분석하였다. 모든 자료의 처리는 SPSS 프로그램을 이용하였으며 통계학적인 유의수준은 0.05미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 일반적인 특징 및 염증지표 비교

대상군은 모두 114명으로 AHI가 5미만인 단순 코골이 군(20명), 5-14.9인 경도 무호흡군(25명), AHI가 15 이상인 중등도 이

**Table 1.** General characteristics of study subjects

Variables	AHI (<5) (n=20)	AHI (5-14.9) (n=25)	AHI (≥15) (n=69)
Age (yr)	43.8 ± 12.09	43.3 ± 10.69	42.9 ± 9.04
Waist circumference (cm)*	88.4 ± 9.93	90.9 ± 7.94	94.2 ± 7.13
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 3.49	26.5 ± 2.91	27.0 ± 2.96
Serum iron (μg/dL)	113.7 ± 43.25	128.4 ± 40.61	129.6 ± 46.07
Total iron binding capacity (μg/dL)	302.7 ± 77.20	295.6 ± 36.70	306.6 ± 60.25
Log (hs-CRP)*	-1.29 ± 0.45	-1.11 ± 0.37	-1.00 ± 0.55
Log (ferritin)**	1.92 ± 0.28	2.09 ± 0.25	2.16 ± 0.24
Log (TNF-α)*§	-0.00 ± 0.18	0.18 ± 0.27	0.20 ± 0.34

Data are mean±SD, \*data by logarithmic transformation.

AHI: apnea-hypopnea index, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, TNF-α: tumor necrosis factor-α

\*P<0.05, \*\*P<0.05 by general linear model after adjusting for waist circumference.

§ AHI (5-14.9) group; n=21, AHI (≥15); n=42.

**Table 2.** Correlations between inflammatory markers and age, BMI, waist circumference, and AHI

Variables	log (hs-CRP)*	log (ferritin)*	log (TNF-α)*
Age (yr)	.004	-.065	.127
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	.244*	.203*	.036
Waist circumference (cm)	.277*	.199*	.130
Apnea-hypopnea index	.426*	.275*	.177

Data are correlation coefficients by Pearson's correlation analysis.

\*Data by logarithmic transformation.

\*P<0.05, \*\*P<0.01

**Table 3.** Predictors of AHI as a dependent variable

Independent variables	β	P values
Age	-	0.847
log (hs-CRP)	.335	0.001
Waist circumference	.270	0.007
log (ferritin)	.195	0.046
log (TNF-α)	-	0.729

Adj R<sup>2</sup>: 0.304, P<0.001, constant: -63.636

AHI: apnea-hypopnea index, hs-CRP: high sensitivity-C-reactive protein, TNF-α: tumor necrosis factor-α

상 무호흡군(69명)으로 나누었다. 세군의 나이는 각각 43.8 ± 12.09세, 43.3 ± 10.69세, 42.9 ± 9.04세였으며 세 군간의 연령 차이는 없었다. 신체계측치수에서 BMI는 차이가 없었으나, 허리둘레는 세군에서 각각 88.4 ± 9.93 cm, 90.9 ± 7.94 cm, 94.2 ± 7.13 cm로 유의한 차이가 있었다(P<0.05).

이 연구에서 측정된 염증 지표는 hs-CRP, TNF-α, 페리틴 이었고 이들은 모두 정규분포하지 않아 로그를 취한 후 비교하였다. 그 결과 세군간의 log (hs-CRP), log (TNF-α)는 유의한 차이가 없었으나, 페리틴은 각각 1.92 ± 0.28, 2.09 ± 0.25, 2.16 ± 0.24로 허리둘레를 보정한 후에도 유의한 차이가 있었다 (P<0.05). 혈청 철, TIBC는 세 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

## 2. 염증지표와 연령, 신체계측치수 및 AHI간의 관련성

염증지표와 연령, 신체계측치수 및 AHI간의 관련성을 분석하였다. 그 결과 hs-CRP와 페리틴은 각각 체질량지수(r=.244, P<0.01; r=.203, P<0.05), 허리둘레 (r=.277, P<0.01; r=.199, P<0.05), AHI (r=.426, P<0.01; r=.275, P<0.01)와 유의한 상관성이 있었다. 그러나 TNF-α는 유의한 상관성이 있는 변수가 없었다(Table 2).

## 3. AHI를 설명할 수 있는 변수

AHI를 설명할 수 있는 변수를 알아보기 단계별 다중회귀분석을 시행하였다. 종속변수는 AHI로 두고 나이, 허리둘레, 페리틴, hs-CRP 및 TNF-α 등을 독립변수로 두었다. 그결과 AHI를 가장 잘 설명할 수 있는 요인은 허리둘레, 페리틴, hs-CRP 였다(adj R<sup>2</sup> = 0.304, P<0.001).

## 고 찰

철분은 모든 유기 생명체의 세포기능에 필수영양분이다. 그러나 철분이 산화되면 매우 유해한 유리 라디칼을 만들 수 있다. 이러한 기전으로 동물실험에서 철분이 동맥경화를 유발시킬 수 있음이 보고되었다.<sup>22,23)</sup> 그러므로 우리 신체에는 페리틴이 철분과 결합하여 철분의 자유전자를 전달하지 못하게 하여 항산화 작용을 하는 반면, 페리틴이 결합된 철분을 유리시킬 때 pro-oxidant로서 작용할 수도 있다고 한다.<sup>8,24)</sup> 이 연구에서 AHI 정도와 혈중 철분량 및 페리틴치의 차이는 AHI 정도가 심할수록 혈중 페리틴치는 높았으나 혈중 철분량은 차이가 없었다. 그 이유는 수면 무호흡증과 같은 만성 염증은 혈중 페리틴치가 높아지기도 하지만, 철분은 각 조직에 재분포가 일어나

혈중치가 감소하거나 차이가 없다는 연구로 설명할 수 있다.<sup>25)</sup> 또한 페리틴은 체내 염증, 감염, 손상 및 복구에 관여하여 여러 가지 질병의 발병과 관련성이 높으므로<sup>26)</sup>, 코골이 환자에서 높은 페리틴치는 단순히 철분 항상성과의 관련성으로 설명하기에는 어려운 점이 있다.

페리틴의 합성 조절기전중 산화 스트레스는 페리틴 유전자의 발현과 철분조절 단백질(iron regulatory protein)의 활성도를 조절한다.<sup>27)</sup> 페리틴의 발현을 증가시키는 사이토카인에 대한 연구로 사람의 근육세포와 간세포를 이용한 연구에서 TNF- $\alpha$ 와 IL-1 $\beta$  및 IL-6 등이 페리틴의 발현을 증가시켰다고 한다.<sup>28,29)</sup> 이 연구에서는 페리틴치와 CRP간의 관련성은 있었으나 TNF- $\alpha$ 와는 관련성이 없었다. 이는 연구 대상군 모두가 코골이 환자들이며 코골이가 없는 정상군이 포함되지 않았던 것과 작은 표본수로 인한 결과로 생각된다.

폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서는 수면 무호흡 정도가 심할수록 비만도와 독립적으로 전신적 염증지표인 CRP 뿐만 아니라 TNF- $\alpha$ 와 IL-6과 같은 염증성 사이토카인 치가 높다.<sup>5,30)</sup> 본 연구에서도 복부비만정도를 보정한 후 시행한 단순분석에서 혈중 페리틴치는 AHI 정도가 심한 군일수록 현저하게 높았다. 또한 다중 회귀분석에서도 AHI를 가장 잘 설명할 수 있는 지표로서 허리둘레 뿐 만아니라 CRP와 페리틴도 유의한 변수였다. 이 결과는 페리틴이 폐쇄성 수면 무호흡증환자에서 복부비만도와는 독립적으로 수면 무호흡 정도와 관련성이 있음을 보여주는 결과이다.

페리틴은 체내 염증지표로서 체내염증이 페리틴의 합성과 분비 조절에 관여하는 것으로 알려져 있으며<sup>31)</sup>, 이것은 폐쇄성 수면 무호흡증환자를 대상으로 한 본 연구에서도 염증지표인 CRP가 높았고, 페리틴도 수면 무호흡 정도가 심할수록 증가한 것과 일치하는 결과라 생각된다. 대사증후군 환자, 제2형 당뇨병 환자에서도 페리틴을 포함한 체내 염증지표치가 높은 것처럼<sup>32-34)</sup> 폐쇄성 수면 무호흡증에서도 같은 양상을 보이는 것으로 생각된다.

이연구의 한계점은 첫째, 코골이가 없는 정상인이 포함되지 않았다는 점이다. 실제 임상에서는 코골이가 없는 정상인들이 수면 다원 검사를 받지 않기 때문이다. 그결과 CRP,페리틴 등이 AHI와 유의한 관련성이 있었지만 TNF- $\alpha$ 와는 유의한 관련성이 없었던 것으로 생각된다. 둘째 혈중 철분과 페리틴치와 관련된 혈색소를 측정하지 못했다. 비록 혈색소는 측정하지 않았지만 철분량과 TIBC는 측정하였고, 또한 측정된 철분량과 TIBC는 수면 무호흡정도에 따른 차이가 없었던 것으로 보아 혈색소를 측정하지 않았던 것은 큰 한계점은 아닌 것 같다. 셋째 단면연구로서 수면 무호흡 치료 후 염증지표의 변화 등을 포함한 추적연구가 부족했다는 점이다.

그러나, 이러한 한계점에도 이 연구의 의의는 폐쇄성 수면

무호흡증환자를 대상으로 페리틴과 수면 무호흡정도와와의 관련성을 확인한 최초의 연구라는 점이다. 또한, 이 연구에서 수면 무호흡정도와 페리틴치와의 관련성 확인은 폐쇄성 수면 무호흡증 환자에서 심혈관질환의 발병을 예측할 수 연구를 수행할 수 있는 기초자료로 이용될 수 있으리라 생각된다.

## 요 약

### 연구배경

폐쇄성 수면 무호흡증에서는 CRP와 염증성 사이토카인이 증가한다. 따라서 이 연구는 급성반응성물질로 알려져 있는 페리틴이 수면 무호흡정도와 관련성이 있는지 알아보려고 하였다.

### 방 법

연구대상은 모 병원에 코골이로 방문하여 수면다원검사를 시행한 성인 남성 114명이었고 혈중 hs-CRP, TNF- $\alpha$ , 페리틴을 측정하였다. 대상군은 수면다원 검사로 측정된 수면 무호흡-저호흡 지수 (AHI)에 따라 각각 AHI <5 인 단순 코골이군, AHI 5-14.9의 경도 코골이군, AHI 15 이상의 중등도 이상 무호흡군으로 나누었다.

### 결 과

1) 각 군간의 나이와 BMI는 유의한 차이가 없었다. 허리둘레는 AHI가 높은 군일수록 컸다( $P<0.05$ ). 2) hs-CRP, TNF- $\alpha$ , 페리틴을 로그변환 후 허리둘레로 보정하여 각 군간의 차이를 비교한 결과 페리틴만이 유의한 차이가 있었다 ( $P<0.05$ ). 3) 염증지표와 연령, BMI 및 AHI간의 관련성을 분석한 결과, hs-CRP와 페리틴은 각각 BMI, 허리둘레, AHI와 유의한 상관성이 있었다. 4)회귀분석결과 AHI를 가장 잘 설명할 수 있는 변수는 허리둘레와 hs-CRP 및 페리틴 이었다.

### 결 론

이상의 연구결과 남성 성인 코골이환자에서 AHI는 허리둘레 뿐만아니라 급성 반응성 물질인 CRP와 페리틴과도 유의한 관련성이 있었다.

### 중심단어

염증, 코골이, 페리틴

## 참고문헌

- Kim J, In K, You S, Kang K, Shim J, Lee S, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-113.
- Kasasbeh E, Chi DS, Krishnaswamy G. Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. *South Med J* 2006;99(1):58-67.
- Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79(8):1036-46.
- Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000;12(3):246-52.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313-6.
- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105(21):2462-4.
- Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(4):261-6.
- You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2005;357(1):1-16.
- Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86(3):803-11.
- Kiehl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997;96(10):3300-7.
- Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, Lindemans J, Boeing H, Hofman A, et al. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69(6):1231-6.
- Tuomainen TP, Salonen R, Nyyssönen K, Salonen JT. Cohort study of relation between donating blood and risk of myocardial infarction in 2682 men in eastern Finland. *BMJ* 1997;314(7083):793-4.
- Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JK, Wilson JE, McManus BF. Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart* 1997;78(2):188-93.
- Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, Ehnholm C, Heinonen OP, et al. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994;15(12):1599-603.
- Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, Magnusson S, Thorgeirsson G. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994;89(1):102-8.
- Pilote L, Joseph L, Bélisle P, Robinson K, Van Lente F, Tager IB. Iron stores and coronary artery disease: a clinical application of a method to incorporate measurement error of the exposure in a logistic regression model. *J Clin Epidemiol* 2000;53(8):809-16.
- Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(12):2147-65.
- Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;108(12):1451-4.
- Keenan BS. Respiratory monitoring during sleep: polysomnography. In: Guilleminault C. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park: Addison-Wesley; 1982. p.183-212.
- The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22(5):667-89.
- Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, Jackson MJ, Coulthard A, Lombès A, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007;130(Pt 1):110-9.
- Araujo JA, Romano EL, Brito BE, Parthé V, Romano M, Bracho M, 등. Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(8):1172-80.
- Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet*. 1981 Jun 13;1(8233):1293-4.
- Rief DW. Ferritin as a source of iron for oxidative damage. *Free Radic Biol Med* 1992;12:417-27.
- Hintze KJ, Theil EC. Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:591-600.
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6(7):457-63.
- Tsuji Y, Ayaki H, Whitman SP, Morrow CS, Torti SV, Torti FM. Coordinate transcriptional and translational regulation of ferritin in response to oxidative stress. *Mol Cell Biol* 2000;20(16):5818-27.
- Wei Y, Miller SC, Tsuji Y, Torti SV, Torti FM. Interleukin 1 induces ferritin heavy chain in human muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;169(1):289-96.
- Muntané-Relat J, Ourlin JC, Domergue J, Maurel P. Differential effects of cytokines on the inducible expression of CYP1A1, CYP1A2, and CYP3A4 in human hepatocytes in primary culture. *Hepatology* 1995;22(4 Pt 1):1143-53.
- Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep

- apnea syndrome. *Cytokine* 2004;28(2):87-91.
31. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-16.
32. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007;50(5):949-56.
33. Fumeron F, Péan F, Driss F, Balkau B, Tichet J, Marre M, et al. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes Care* 2006;29(9):2090-4.
34. Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, Li H, et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4690-6.