

ارزیابی ارتباط فریتین سرم با علائم بالینی و انسولین سرم در افراد با سندرم تخمدان پلی کیستیک

فرانک شریفی^۱، آفاق انجم شعاع^{۲*}، سمیه کیانی مجد^۳، نورالدین موسوی نسب^۱

چکیده

مقدمه: با مطرح شدن مقاومت به انسولین به عنوان یکی از سازوکارهای ایجاد سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) و نقش آهن در ایجاد مقاومت به انسولین، این مطالعه جهت بررسی میزان فریتین سرم به عنوان نشانگر ذخیره آهن بدن در بیماران PCOS و رابطه آن با شدت علائم بالینی طراحی شد.

روش‌ها: این مطالعه مورد-شاهدی، بر روی ۱۰۲ زن با PCOS و ۶۶ زن سالم، که از نظر سنی با هم همخوان بودند صورت گرفت. معاینات تن‌سنجی و تعیین شدت علائم هیپراندرژیسم انجام و سطوح سرمی قند، فریتین، انسولین و آندروژن اندازه‌گیری شد. نتایج با روش‌های آماری T-test، Mann withney، محاسبه Correlation، شانس نسبی، و مدل رگرسیون لجستیک مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین فریتین سرم در افراد PCOS بالاتر از افراد نرمال بود [60 ± 52 ng/ml در مقابل 46 ± 38 ng/ml؛ $P=0/007$]. فریتین سرم در افراد با فرم شدید اولیگومنوره افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P=0/03$). بین فریتین سرم و شدت هیرسوتیسم و دیگر علائم هیپراندرژیسم ارتباط معنی‌داری بدست نیامد. اگرچه فریتین با انسولین سرم ارتباط معنی‌داری داشت ($r=0/26$ ، $P=0/02$). ولی ارتباط معناداری بین فریتین یا انسولین با آندروژن‌های سرم بدست نیامد. **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که بالاتر بودن سطح فریتین افراد مبتلا به PCOS با شدت اولیگومنوره ارتباط دارد ولی با شدت هیرسوتیسم و دیگر علائم هیپراندرژیسم مرتبط نیست.

واژگان کلیدی: فریتین، سندرم تخمدان پلی کیستیک، انسولین، آندروژن

۱- دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک

۳- دانشگاه علوم پزشکی زنجان

* **نشانی:** زنجان، مرکز آموزشی درمانی ولیعصر(عج)، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، تلفن: ۷۱۲۳۷۱۷ - ۰۲۴۱

نمبر: ۷۲۷۰۸۱۵ - ۰۲۴۱، پست الکترونیک: afagh_anjomshoa@yahoo.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، شایعترین اختلال آندوکراین زنان در دوران باروری است. شیوع PCOS در مطالعات مختلف ۱۰-۵ درصد بیان شده است [۱]. امروزه ثابت شده که اتیولوژی بروز PCOS، چند عاملی و نتیجه عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی است [۲].

از جمله عوامل زمینه‌ساز و تشدید کننده بروز PCOS، وجود مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی است. شیوع مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به PCOS بین ۴۰ - ۲۰ درصد گزارش شده است که بیشترین میزان آن در افراد چاق با PCOS دیده می‌شود. اگرچه چاقی عامل زمینه‌ساز مقاومت به انسولین است، ولی وجود اختلال در عملکرد انسولین در افراد با PCOS بدون ارتباط با چاقی نیز دیده شده است [۳-۶].

از آنجا که مقاومت به انسولین عامل خطری برای بیماری‌های قلبی و عروقی محسوب می‌شود، به نظر می‌رسد افراد با PCOS ممکن است با افزایش خطر بروز دیابت، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی و عروقی در آینده مواجه باشند [۷، ۵].

سازوکار ایجاد مقاومت به انسولین در PCOS بطور کامل شناخته نشده و ارتباط آن با سطح آندروژن‌ها به خوبی معلوم نیست.

اخیراً ذخایر آهن که به شکل فریتین تجلی می‌یابد، به عنوان جزئی از سندرم مقاومت به انسولین مطرح شده است. افزایش فریتین در چاقی‌های مرکزی شناخته شده است [۸] و افزایش آن در دیابت و مراحل قبل از دیابت نیز دیده شده و نشان داده که با گلوکز سرم ارتباط مستقیم دارد [۹، ۱۰].

ارتباط مستقیم فریتین سرم با قندخون در دیابت، حتی با حذف نقش التهاب در دیابت نیز وجود دارد و نقش آهن به عنوان یک عامل اکسیداتیو در ایجاد مقاومت به انسولین مورد تاکید قرار گرفته است [۱]. با توجه به این که PCOS یکی از عوامل زمینه‌ساز برای مقاومت به انسولین می‌باشد، احتمال بالا بودن سطح فریتین همانند دیگر موقعیت‌های مقاومت به انسولین از جمله دیابت قابل پیش‌بینی می‌باشد. لذا در این مطالعه، میزان فریتین سرم را در افراد با PCOS

در مقایسه با افراد نرمال سنجیده و رابطه آن با شدت علائم بالینی ناشی از هیپرانسولینم بررسی شده است.

روش‌ها

در این مطالعه مورد شاهی، ۱۰۲ نفر از زنان مبتلا به PCOS که به کلینیک غدد مرکز آموزشی درمانی ولیعصر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی زنجان مراجعه داشته و تمایل به شرکت در طرح را داشتند، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی به طور پی‌درپی وارد مطالعه شدند. همچنین ۶۶ زن سالم که از نظر سن نمایه توده بدنی (BMI) با گروه اول همخوان بوده و هیچ بیماری متابولیک و عفونی یا التهابی نداشتند، از بین افرادی که برای ارزیابی دوره‌ای به درمانگاه داخلی همان بیمارستان مراجعه داشتند، انتخاب شدند. تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک بر اساس معیارهای روتردام [۲] داده شد. ضمن تکمیل فرم اطلاعاتی شامل قد و وزن و دور شکم از محاذات ناف و محاسبه BMI بر اساس فرمول (قد)/وزن، شدت هیرسوتیسم افراد بر اساس سیستم امتیازدهی Ferridman - Gallway [۱] توسط محقق تعیین شد. در این سیستم میزان پرمویی در ۹ ناحیه از بدن از score 1 که در حد وجود ۴-۳ موی مردانه می‌باشد تا score 4 که الگوی کاملاً مردانه از پرمویی است امتیازدهی و در نهایت امتیازات ۹ ناحیه با هم جمع می‌شود. اطلاعات مربوط به وضع قاعدگی شرکت کنندگان و نیز سایر علائم بالینی هیپرانسولینم مانند آکنه مقاوم به درمان و ریزش موی مردانه نیز در فرم اطلاعاتی ثبت شد. بیماران بر اساس وضع قاعدگی به چهار گروه تقسیم بندی شدند:

گروه اول افراد با قاعدگی نرمال، گروه دوم با اختلال خفیف قاعدگی: تاخیر در زمان قاعدگی حداکثر تا دو هفته، گروه سوم با اختلال متوسط قاعدگی: تاخیر از دو هفته تا ۳ ماه و گروه چهارم با اختلال شدید: کمتر از ۴ قاعدگی در سال.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: قرار گرفتن در سنین باروری (از بلوغ تا یائسگی) و وجود معیار روتردام برای تشخیص PCOS بوده و معیارهای خروج شامل: وجود

گروه PCOS دارای اختلال قاعدگی در حد متوسط و شدید بودند. آکنه مقاوم به درمان در ۲۱ درصد (۲۰ نفر) از افراد مبتلا به PCOS مشاهده شد.

جدول ۲ میانگین پارامترهای فریتین و انسولین و آندروژن های سرم در دو گروه بیمار و کنترل را نشان می دهد. همان گونه که مشاهده می شود، میانگین فریتین سرم در افراد با PCOS بیشتر از گروه کنترل بود ($P=0/007$).

بدلیل پراکندگی زیاد فریتین، لگاریتم فریتین محاسبه شد که بر این اساس میزان لگاریتم در گروه مبتلا $0/3 \text{ ng/ml}$ و در گروه کنترل $0/3 \text{ ng/ml} \pm 1/7$ و تفاوت معنی داری را نشان می دهد ($P=0/004$). همچنین میزان میانه برای فریتین محاسبه شد که در گروه مبتلا $45/5 \text{ ng/ml}$ و در گروه شاهد $34/5 \text{ ng/ml}$ گزارش شد و با آزمون Mann-whitney، تفاوت معنی داری را نشان داد ($P=0/02$).

میزان ارتباط بین متغیرها با استفاده از آزمون های غیر پارامتری اسپیرمن سنجیده شد که در افراد با PCOS ارتباط معنی داری را بین میزان هیرسوتیسم با هیچ یک از تست های پاراکلینیکی نشان نداد ولی بین شدت اختلال قاعدگی با تستوسترون ارتباط معنی داری مشاهده شد ($r=0/28$ ، $P=0/02$).

اگرچه در کل افراد مورد مطالعه بین میزان فریتین سرم و وجود اختلال قاعدگی ارتباط معنی داری یافت نشد ($P=0/3$)، ولی ارتباط معنی داری بین فریتین سرم با اختلال شدید قاعدگی یافت شد ($r=0/24$ ، $P=0/03$). هیچگونه ارتباط معنی داری بین میزان فریتین سرم با وجود یا شدت هیرسوتیسم و نیز آکنه مقاوم و یا ریزش موی مردانه یافت نشد. فریتین با انسولین سرم ارتباط معنی داری داشت ($r=0/26$ و $P=0/02$). ارتباط فریتین با تستوسترون ($P=0/08$) و نیز ارتباط انسولین با تستوسترون نیز معنی دار نبود ($P=0/07$). همچنین ارتباط مثبت و معنی داری بین میزان تستوسترون و DHEA-S مشاهده شد ($P=0/002$) و ($r=0/36$).

با روش Stepwise logistic Regression، تنها اختلال قاعدگی با درجه شدید و بالا بودن میزان انسولین، شانس PCOS را به طور معنی داری افزایش می دهند ($P=0/04$) و

بیماری های التهابی یا عفونی حاد و مزمن، کم خونی فقر آهن، مصرف داروهای موثر بر سطح آهن و داروهای موثر بر مقاومت به انسولین مانند دیورتیک ها و گلوکوکورتیکوئیدها در طی ۶ ماه گذشته بود.

سطح سرمی آندروژن ها شامل دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEA-S) و تستوسترون، سطح انسولین و قند پلاسمای ناشتا و فریتین و میزان هموگلوبین همگی در یک آزمایشگاه واحد پس از ۱۴ ساعت ناشتایی و در روزهای سوم تا پنجم قاعدگی ارزیابی شد.

اندازه گیری فریتین با استفاده از کیت (Roche Diagnostics) و با روش آزمایشگاهی ECLIA (Electrochemi Luminescence Immuno assay) بوده و حساسیت تست فریتین $0/5 \text{ ng/ml}$ بود. همچنین انسولین سرم با روش ECLIA توسط کیت Roche اندازه گیری شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن اختلالات سطح فریتین سرم بین دو گروه، حداقل به میزان 10 ng/ml و با محاسبه خطای $1/1$ ، ۶۰ نفر در هر گروه برآورد شد.

اطلاعات بدست آمده با استفاده از جداول توزیع فراوانی و شاخص های مرکزی و پراکندگی و آزمون های آماری t -test و Chi square، محاسبه خطر نسبی و نیز استفاده از مدل رگرسیون چند متغیره و رگرسیون لجستیک در نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

جدول ۱ مشخصات کلی مربوط به زنان با PCOS و گروه شاهد آنها را نشان می دهد. همانگونه که مشاهده می شود، اگرچه دو گروه از نظر BMI تفاوت معنی داری نداشتند، ولی اندازه دورکمر در گروه PCOS به مراتب بیش از گروه شاهد بود (جدول ۱). $10/8$ درصد افراد در گروه PCOS (۱۱ نفر) و $4/5$ درصد از افراد گروه کنترل (۳ نفر) دارای فشار خون بالا بودند ($P=0/1$).

از نظر وضعیت هیرسوتیسم، افراد مبتلا به PCOS در $25/5$ درصد موارد (۲۶ نفر) Score بالاتر از ۸ و در $12/7$ درصد موارد (۱۳ نفر) Score بین ۶-۸ داشتند. در بررسی انجام شده از نظر وضعیت قاعدگی ۹۳ درصد افراد (۹۵ نفر) از

شدید برای داشتن فریتین بالای پرستایل ۵۰، حدود ۲/۹۴ برابر محاسبه شد ($P=0/001$ و $1/5-5/7$ و $CI=95\%$). نتایج نشان داد که اختلال قاعدگی شدید، شانس PCOS را ۵-۳/۳ برابر افزایش می‌دهد ($P<0/001$).

در این مدل نقش فریتین با وارد کردن عامل قاعدگی ضعیف شد و معنادار نشد. در افراد با میزان فریتین سرم بالای پرستایل ۵۰، شانس داشتن PCOS، ۲/۳ برابر گزارش شد ($P=0/011$ و $4/3-$ $CI=95\%$). شانس افراد با اختلال قاعدگی در حد

جدول ۱- اطلاعات بالینی پایه در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) و گروه کنترل (۱۶۸ نفر)

معیارهای مورد بررسی	گروه کنترل (۶۶ نفر)	گروه مبتلا (۱۰۲ نفر)
سن (سال)	۲۶±۹	۲۴±۶
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۱۱±۱۱/۶	۱۱۴±۱۲
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۷۲/۵±۸/۶	۷۴/۵±۹/۷
وزن (کیلوگرم)	۶۴/۸±۱۲/۷	۶۹/۲۲±۱۵/۶
قد (سانتی متر)	۱۵۷/۸±۶/۷	۱۵۷/۸±۶/۷
دور کمر (سانتی متر)	۷۹/۲۷±۱۲/۱	۸۳/۲۵±۱۲/۳
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲۶/۱±۵/۳	۲۷/۴±۵

*مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار

جدول ۲- مقایسه میانگین سطح سرمی فریتین، انسولین و آندروژن‌ها در زنان مبتلا به PCOS و گروه کنترل

معیار مورد نظر	گروه کنترل (۶۶ نفر)	گروه مبتلا (۱۰۲ نفر)
فریتین (ng/ml)	۴۵/۸±۳/۸	۶۰±۵/۲*
انسولین (micU/ml)	۷/۶±۴/۳	۱۰/۳±۶/۹
تستوسترون (ng/dl)	۰/۵۸±۰/۳	۰/۶۷±۰/۴
DHEA-S (ng/ml)	۲/۸±۳/۳	۳/۳±۳/۲

مطالعه مورد شاهدی بر روی ۱۰۲ زن با سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۶۶ زن سالم

*مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار

**اختلاف معنی دار بود ($P<0/05$) (بر اساس انجام t-test).

بحث

در مطالعه انجام شده میزان فریتین سرم در افراد با سندرم تخمدان پلی کیستیک به مراتب بیش از افراد سالم بود ($P=0/007$) و ارتباط معنی‌دار ولی ضعیفی را با انسولین سرم نشان داد ($P=0/02$ و $t=0/26$). ارتباط ضعیفی نیز بین سطح تستوسترون و انسولین و فریتین بدست آمد که اگر چه معنی‌دار نبود ولی با توجه به عدد P ممکن بود با افزایش تعداد افراد معنی‌دار می‌شد. تنها فرم شدید اولیگو منوره با فریتین سرم ارتباط داشت. در مدل logistic، تنها

شدت اختلالات قاعدگی و سطح انسولین سرم به عنوان عوامل پیش‌گویی کننده وجود PCOS شناخته شدند. Amate و همکارانش با مطالعه بر روی ۱۳۰ بیمار با PCOS، یافته‌های بالینی، هورمون‌های جنسی، قند ناشتا، مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین و نمایه حساسیت به انسولین را بررسی و آنالیز کردند. زنان PCOS، با هیرسوتیسم به طور مشخص سطح بالاتری از تستوسترون، تستوسترون آزاد، DHEA-S و ۴ آندروستندیون داشتند. آنها BMI مشابه داشته و به طور مشخصی حساسیت به انسولین کمتری نسبت به زنان بدون هیرسوتیسم داشتند

مردانه نیز تاییدی بر ارتباط ضعیف فریتین با آندروژن‌های سرم می‌تواند تلقی شود. در مورد نقش فریتین در PCOS مطالعات زیادی انجام نشده است. در مطالعه دیگری که محققین به بررسی اثر احتمالی تجویز متفورمین بر فریتین سرم در PCOS پرداخته‌اند، نتایج حاصله، کاهش فریتین را با کاهش انسولین سرم پس از تجویز متفورمین نشان داده است [۱۵].

این که بالا بودن فریتین سرم در PCOS مربوط به اولیگومنوره در این بیماری و بدنبال آن افزایش ذخایر آهن است یا مربوط به مقاومت به انسولین در این گروه، مورد پرسش است.

مطالعه حاضر، ارتباط بین فریتین سرم با فرم شدید اختلالات قاعدگی را نشان داد به طوری که در مدل رگرسیون لجستیک نیز برای پیش‌گویی بروز PCOS با وارد کردن فاکتور اختلال قاعدگی شدید، نقش فریتین تضعیف شد و به نظر می‌رسد فریتین سرم به تنهایی، پیش‌گویی کننده بروز PCOS نباشد بلکه این نقش را به واسطه وجود اختلالات شدید قاعدگی پیدا می‌کند. البته بایستی در نظر داشت که فرم‌های خفیف تا متوسط اختلالات قاعدگی سطح فریتین را تغییر نمی‌دهند.

در کل به نظر می‌رسد تفسیر نتایج با توجه به ارتباط‌های ضعیف به دست آمده می‌بایستی با احتیاط صورت گیرد. بخصوص این که اگرچه ارتباطی بین عدد فریتین با وجود اختلال قاعدگی بدست نیامد، ولی شانس داشتن اعداد بالای ۵۰ درصد پرستتایل برای فریتین، در افراد با اولیگومنوره شدید ۲ برابر افزایش یافت. در مجموع به نظر می‌رسد در PCOS هم مانند سایر موارد مقاومت به انسولین، سطح فریتین سرم افزایش معناداری دارد که با وجود اولیگومنوره شدید مرتبط می‌باشد. برای روشن شدن بهتر ارتباط فریتین با مقاومت به انسولین در PCOS انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتر و نیز مطالعات مداخله‌ای برای کاهش سطح فریتین و بررسی اثر آن بر میزان مقاومت به انسولین پیشنهاد می‌شود.

[۱۱]. در نهایت این مطالعه نشان داد که افراد با هیپراندرژنیسم دارای سطح انسولین C-peptide و گلوکز بالاتری بودند. طبق نتایج این مطالعه، افزایش پاسخ سیستم پیلوسباسه به آندروژن‌ها به وسیله میزان مقاومت به انسولین تغییر می‌کند. در مطالعه کنونی، افراد با PCOS، تنها سطح DHEA-s بالاتری را نسبت به گروه کنترل نشان دادند ولی سطح تستوسترون آنها تفاوت معنی‌داری نداشت. این یافته می‌تواند مربوط به عدم اندازه‌گیری سطح تستوسترون آزاد در مطالعه کنونی باشد. نتایج مطالعه Amate ارتباطی بین انسولین با آندروژن‌ها را نشان نداد. البته به نظر می‌رسد با افزایش تعداد نمونه شاید این ارتباط معنی‌دار می‌شد.

در مطالعه‌ای که توسط Ford و همکارانش انجام شد، ارتباط متقاطع میان غلظت فریتین، تحمل گلوکز و غلظت انسولین، گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله شده در ۹۴۸۶ فرد سالم با سن بالاتر یا مساوی ۲۰ سال بررسی شد [۱۲]. این مطالعه نشان داد که افزایش غلظت فریتین سرم، مرتبط با افزایش خطر دیابت بود.

در مطالعه دیگری نیز که در سال ۲۰۰۴ در زنجان انجام شد [۱۳]، یک ارتباط قوی بین فریتین سرم و دیابت نوع ۲ دیده شد. این ارتباط بعدها توسط همین گروه در مراحل پره دیابت [۱۴] نیز اثبات شد. از آنجا که وجه مشترک تمامی این موارد مقاومت به انسولین است و PCOS نیز به عنوان یک موقعیت با مقاومت به انسولین شناخته می‌شود، افزایش سطح فریتین در این مورد نیز قابل انتظار بود که مطالعه حاضر این مسأله را تایید نمود. یعنی نه تنها سطح فریتین در PCOS بیشتر از زنان سالم بود، بلکه ارتباط معنی‌داری با انسولین سرم داشت. با این وجود این ارتباط اگر چه از نظر آماری معنی‌دار است، ولی با توجه به عدد $t=0/26$ ، چندان قوی به نظر نمی‌رسد. ضمناً ارتباط هر دو عامل انسولین و فریتین با سطح تستوسترون اگرچه معنی‌دار نشد، ولی بسیار نزدیک به سطح معنی‌داری است. لذا بنظر می‌رسد ارتباط بین سه عامل انسولین، فریتین و تستوسترون در PCOS، اگر چه ضعیف است ولی وجود دارد. نبودن ارتباط بین فریتین سرم با علائم بالینی هیپراندرژنیسم مانند هیرسوتیسم، آکنه و یا ریزش موی

سپاسگزاری

این طرح در مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان انجام شده است و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان تامین اعتبار شده

است که بدینوسیله از کلیه عزیزان خصوصاً سرکار خانم الهه ارتیشدار قدردانی می‌گردد. همچنین از جناب آقای دکتر حمیدرضا امیرمقدمی که زحمت انجام آزمایش‌ها را تقبل فرمودند، سپاسگزاریم.

مأخذ

- Kumarapeli V, Seneviratne R.de A, Wijeyaratne C.N, Yapa R.M.S.C, Dodampahala S.H. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semiurban population in Sri lanka. *Am J Epidemiol* 2008; 168:321-328.
- Driscoll DA. Polycystic ovary syndrome in adolescence. Womens health and disease: gynecologic and reproductive issues. 2003; 997: 49-55.
- Ricardo A. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol metab* 2006; 91(3):781-785.
- Arsalanian SA, Witelhel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescents: is there an epidemic? *Current opinion in Endocrinology and Diabetes*. [Growth and development]. 2002;9(1):32-42.
- Jeffrey chang R, Coffler MS. polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent. *Clinical obstetrics and Gynecology* 2007; 50(1): 178-187.
- Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome : a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 181: 289-296.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM- sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil steril* 2004; 81: 19-25.
- Hramiak IM, Finegood DT, Adams PC. Factors affecting glucose tolerance in hereditary hemochromatosis. *Clin Invest Med* 1997; 20(2): 110-18.
- Van Lerberghe S, Hermans MP, Dahan K, Buyschaert M. Clinical expression and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with heterozygous mutation for haemochromatosis. *Diabetes Metab* 2002; 28 (1): 33 – 8.
- Balan V, Baldus W, Fairbanks V, Michels V, Burritt M, Klee G. Screening for hemochromatosis: a cost-effectiveness study based on 12,258 patients. *Gastroenterology* 1994; 107:453-9.
- Amate MC, Galluzzo A, marline S, Mattina A, Richiusa P, Criscimanna A, et al. Lower insulin sensitivity differentiates hirsute from non hirsute Sicilian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinal* 2006; 155(6): 859-65.
- Ford Es, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S adults. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 1978-83.
- Sharifi F, Sazandeh SH. Serum ferritin in type 2 diabetes mellitus and its relationship with HbA1c. *Acta Medica Iranica* 2004; 42(2):142-5.
- Sharifi F, Mousavinasab N, Jazebizadeh H. Elevated serum ferritin concentrations in prediabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(1):15-18.
- Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sanchón R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses. *Diabetes Care* 2007; 30(9):2309-13.