

# TỈ LỆ HIỆN HÀNH VÀ NGUYÊN NHÂN TĂNG FERRITIN MÁU Ở NGƯỜI LỚN TẠI BỆNH VIỆN AN GIANG

Nguyễn Ngọc Rạng, Huỳnh Thị Mỹ Thanh và Phạm Ngọc Dũng - Bệnh viện An Giang

## **Abstract:**

*Title: Prevalence and etiological spectrum for hyperferritinemia among adult in An Giang hospital, Vietnam*

*Background: Hyperferritinemia is commonly found in Asian people including Vietnamese.*

*The objective of this study is to identify the etiologies for hyperferritinemia among adults.*

*Methods: A cross sectional study was performed in 928 adults, aged 22-60 years, who are staff of An Giang hospital. A standardized questionnaire were done to collect the dermatographic characteristics including sex, age, weight and height, eating habits, tea or drinking alcohol. Health check-ups and laboratory tests were done to detect the underlying chronic diseases (chronic viral hepatitis, diabetes mellitus, polyarthritis, cancer, liver cirrhosis, chronic renal failure...).*

*Results: Prevalence of hyperferritinemia among staff in An giang hospital was 24,8% in both genders and 57,0% in male adult. The risk factors for hyperferritinemia were: chronic viral hepatitis B and C (OR=1,8; 95% CI:1,1-3,0), metabolic syndrome (OR=3,1; 95%CI:1,2-7,6) and diabetes mellitus (unjusted OR=2,8; 95% CI:1,5-5,0). Consuming alcohol was the unique risk factor for hyperferritinemia in healthy adult (OR=1,8; 95% CI: 1,1-3,1). Vegetarian diet was the protective factor for hyperferritinemia (OR=0,27; 95% CI: 0,07-0,99). The likely etiologies for 95 adults with high level of ferritinemia (>500 µg/L) were: chronic viral hepatitis B and C (18,9%), metabolic syndrome (12,6%), diabetes mellitus (11,6%), consuming alcohol (37,9%) and unknown cause (15,7%).*

*Conclusion: The prevalence of hyperferritinemia is quite high (24,8%) among adults in An giang hospital. The common causes for hyperferritinemia are: chronic viral hepatitis B and C, metabolic syndrome and diabetes mellitus. Consuming alcohol may be a risk factor for hyperferritinemia among healthy person.*

## **Tóm tắt:**

**Đặt vấn đề:** Tăng ferritin máu hay gặp ở người châu Á trong đó có người Việt Nam.

Mục đích của nghiên cứu nhằm xác định tỉ lệ hiện hành và các nguyên nhân gây tăng ferritin máu ở người lớn.

Đối tượng và Phương pháp: Một nghiên cứu cắt ngang gồm 928 người lớn là nhân viên của Bệnh viện An Giang, tuổi từ 22-60 tuổi. Một bảng truy vấn chuẩn để thu thập các thông tin về nhân khẩu học như tuổi giới, chiều cao, cân nặng, chế độ ăn uống. Đồng thời các nhân viên được khám sức khỏe và làm xét nghiệm để xác định các bệnh mạn tính nếu có (viêm gan virus B, C mạn, đái tháo đường, viêm đa khớp mạn, ung thư, xơ gan, suy thận mạn...).

Kết quả: Tỷ lệ hiện hành tăng ferritin máu ở nhân viên bệnh viện An giang là 24,8% cho cả 2 giới, riêng giới nam là 57,0%. Các yếu tố nguy cơ tăng ferritin máu : viêm gan virus B, C mạn tính (OR=1,8; KTC 95%:1,1-3,0), hội chứng chuyển hóa (OR=3,1; 95%CI:1,2-7,6) và đái tháo đường (OR chưa hiệu chỉnh =2,8;KTC 95%:1,5-5,0). Uống rượu là yếu tố nguy cơ duy nhất tăng ferritin máu ở người khỏe mạnh (OR=1,8; KTC 95%: 1,1-3,1). Ăn chay là yếu tố bảo vệ làm giảm ferritin máu (OR=0,27; KTC 95%: 0,07-0,99). Các nguyên nhân có thể ở 95 người có nồng độ ferritin máu cao (>500 µg/L : Viêm gan virus B, C mạn (18,9%), hội chứng chuyển hóa (12,6%), đái tháo đường (11,6%), , uống rượu (37,9%) và không rõ nguyên nhân ( 15,7%).

Kết luận: Tỷ lệ hiện hành tăng ferritin ở nhân viên bệnh viện là 24,8%. Nguyên nhân tăng ferritin máu thường gặp gồm: Viêm gan virus B, C mạn, hội chứng chuyển hóa và đái tháo đường. Yếu tố nguy cơ duy nhất tăng ferritin máu ở người khỏe mạnh là uống rượu.

## **ĐẶT VẤN ĐỀ:**

Ferritin là một protein có cấu trúc đa phân tử, có trọng lượng phân tử 450kDa, chứa khoảng 4000 nguyên tử sắt dưới dạng hydroxit phosphat sắt. Lượng ferritin huyết tương có liên hệ tuyến tính với nồng độ sắt ở các mô [19], như vậy có thể coi ferritin như dạng dự trữ sắt trong nội tế bào cơ thể con người.

Có 2 nhóm nguyên nhân chính làm tăng ferritin máu, có hoặc không có ứ đọng sắt ở các mô. Bệnh có ứ đọng sắt tiên phát phổ biến nhất là bệnh ứ sắt mô di truyền (hemochromatosis) do đột biến gen HFE, gen tham gia vào điều hòa hấp thu sắt ở ruột non. Bệnh hay gặp ở người da trắng và rất hiếm gặp ở người châu Á [1]. Ở Việt nam, bệnh tăng ferritin có ứ sắt mô thứ phát hay gặp nhất là bệnh beta thalassemia [32].

Nguyên nhân tăng ferritin không có ứ đọng sắt ở các mô, hay gặp ở người châu Á gồm viêm gan virus mạn tính [4, 8,26,36], rượu hoặc bệnh gan do rượu và không do rượu [15,22], bệnh đái tháo đường hoặc hội chứng chuyển hóa [5, 6,12, 20]. Ngoài ra tăng ferritin máu hay gặp ở người mắc các bệnh mạn tính như viêm đa khớp dạng thấp, bệnh tự miễn, ung thư và suy thận mạn [35].

Theo nhận xét của các tác giả nước ngoài, người châu Á trong đó có người Việt Nam có nồng độ ferritin máu cao hơn so với người phương tây [36]. Cho đến hiện nay, chúng tôi chưa thấy công bố nào về nồng độ ferritin máu trên người Việt Nam, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu cắt ngang này nhằm xác định tỉ lệ hiện hành và các nguyên nhân tăng ferritin máu ở người lớn là nhân viên của bệnh viện An Giang.

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP:**

**Đối tượng:** Gồm 928 nhân viên có đo lượng ferritin máu hiện đang công tác tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang, tuổi từ 22 đến 60.

**Phương pháp:** Thiết kế nghiên cứu cắt ngang. Các nhân viên được ghi nhận tình trạng sức khỏe qua đợt khám định kỳ gồm khám tổng quát, đo chiều cao, cân nặng, đo huyết áp, xét nghiệm công thức máu toàn bộ, men gan (AST, ALT), bilan mỡ, đường máu, xét nghiệm viêm gan virus B và C. Một bảng truy vấn chuẩn soạn sẵn được trao cho mỗi nhân viên để cung cấp thông tin về chế độ ăn (thịt, cá, rau, ăn chay), uống trà, rượu và lượng rượu uống mỗi tuần, các bệnh mạn tính mắc phải và các dấu hiệu lâm sàng nếu có.

Nồng độ ferritin máu được đo bằng phương pháp hóa phát quang miễn dịch (fluorimetric enzyme immunoassay) thực hiện trên máy tự động Cobas 6000 của hãng Roche.

**Định nghĩa:**

Thừa cân hoặc béo phì được định nghĩa theo qui định của Tổ chức Y tế Thế giới với chỉ số khối cơ thể (BMI) lớn hơn  $25 \text{ kg/m}^2$ .

Chế độ ăn gồm 3 loại: ăn chay, ăn thịt nhiều hơn cá và ăn cá nhiều hơn ăn thịt.

Người được coi là có uống rượu khi lượng rượu uống mỗi ngày  $\geq 15 \text{ g}$  cồn hoặc  $\geq 2$  lít bia mỗi tuần.

Tăng huyết áp được định nghĩa khi huyết áp cao hơn 140/90 mmHg hoặc ở người có tiền sử tăng huyết áp và đang uống thuốc hạ áp.

Tăng cholesterol được định nghĩa khi nồng độ cholesterol máu  $> 5.2 \text{ mmol/L}$ .

Đái tháo đường được định nghĩa khi đường huyết  $\geq 7 \text{ mmol/L}$  hoặc có tiền sử mắc đái tháo đường đang điều trị.

Hội chứng chuyển hóa được định nghĩa khi có 3 trong các triệu chứng sau: BMI lớn hơn  $25 \text{ kg/m}^2$ , tăng cholesterol máu, tăng huyết áp và lượng đường máu lúc đói  $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$

Mắc bệnh viêm gan virut B khi xét nghiệm HBSAg dương tính và mắc bệnh viêm gan virut C khi anti HCV dương tính.

Tăng ferritin máu được định nghĩa khi nồng độ ferritin máu ở giới nam > 300 µg/L và giới nữ > 200 µg/L [3].

Xử lý thống kê: Vì trị số ferritin không có phân phối chuẩn, nên các số liệu được trình bày bằng trị số trung bình, trung vị và độ dao động (range). Dùng phép phân tích hồi qui logistic có hiệu chỉnh giới và tuổi để tính odds ratio (OR) và khoảng tin cậy (KTC) 95%. Xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS phiên bản 16.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## KẾT QUẢ:

Có tất cả 928 nhân viên được thu vào nghiên cứu, trong đó nam có 326 người (35%) và nữ 602 (65%) người. Tuổi trung bình của nam là  $39 \pm 10$  tuổi và nữ là  $38 \pm 9$  tuổi.

Có 264 người tăng ferritin máu chiếm tỉ lệ là 28,4% (264/928). Trong đó tỉ lệ ở nam giới là 57% (186/326) và nữ giới là 13% (78/102).

Lượng ferritin máu trung bình (trung vị và độ dao động) của nam là: 414 µg/L (340 µg/L; 3230 µg/L) và của nữ là 112 µg/L (80 µg/L; 1049 µg/L).

Số người mắc bệnh viêm gan virus mạn (B, C) là 96 (10,3%), bệnh đái tháo đường type 2 là 49 (5,3%), hội chứng chuyển hóa là 26 (2,8%) và 12 (1,3%) người mắc bệnh mạn tính khác (viêm đa khớp, ung thư, suy thận mạn, xơ gan, viêm đại tràng mạn và luput đỏ).

Trong số nhân viên mắc viêm gan virus mạn có 9 người vừa mắc viêm gan B và C. Có 5 người vừa mắc viêm gan virus mạn và đái tháo đường.

Phân tích hồi qui logistic đơn biến và đa biến (hiệu chỉnh tuổi và giới) các bệnh lý mắc phải có nguy cơ tăng ferritin máu, được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Phân tích các bệnh lý mắc phải có nguy cơ tăng ferritin máu

Các bệnh mắc phải	OR (KTC 95%)	p	OR* (KTC 95%)	p*
Viêm gan virus mạn (n=96)	1,8 (1,2-2,8)	0,005	1,8 (1,1-3,0)	0,020
Đái tháo đường (n=49)	2,8 (1,5-5,0)	0,000	1,1 (0,5-2,1)	0,910
HC chuyển hóa (n=26)	4,2 (1,9-9,4)	0,000	3,1 (1,2-7,6)	0,014
Bệnh mạn tính khác (n=12)	2,5 (0,8-7,9)	0,096	-	-

OR\* và p\*: Odds ratio và p hiệu chỉnh.

Sau khi hiệu chỉnh tuổi và giới, chỉ có bệnh lý viêm gan virus mạn và hội chứng chuyển hóa có ý nghĩa gây tăng ferritin máu với OR hiệu chỉnh lần lượt là 1,8 (1,1-3,0) và 3,1 (1,2-7,6).

Các yếu tố nguy cơ tăng ferritin máu ở người khỏe, không mắc bệnh (n=756) được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Các yếu tố nguy cơ tăng ferritin ở người khỏe mạnh (n=756)

	OR (KTC 95%)	P	OR* (KTC 95%)	p*
Thừa cân (n=91)	2,9 (1,8-4,5)	0,000	2,0 (1,2-3,4)	0,009
Ăn nhiều thịt (n=287)	1,3 (0,9-1,8)	0,148	-	-
Ăn rau (n=738)	0,47 (0,19-1,17)	0,102	-	-
Ăn chay (n=37)	0,25 (0,07-0,82)	0,023	0,27 (0,07-0,99)	0,049
Uống trà (n=215)	2,3 (1,6-3,3)	0,000	1,4 (0,9-2,1)	0,082
Uống rượu (n=87)	6,1 (3,8-9,8)	0,000	1,8 (1,1-3,1)	0,033

Sau khi hiệu chỉnh tuổi và giới, các yếu tố nguy cơ tăng ferritin máu gồm có thừa cân và uống rượu với OR\* lần lượt là 2,0 (1,2-3,4) và 1,8 (1,1-3,1). Ăn chay giảm nguy cơ tăng ferritin máu với OR=0,27 (0,07-0,99).

Nguyên nhân tăng ferritin máu ở người có ferritin máu > 500 µg/L được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Nguyên nhân tăng ferritin máu (> 500 µg/L) (n=95)

Nguyên nhân	Số ca (%)
Uống rượu	36 (37,9)
Viêm gan virus mạn	18 (18,9)
Hội chứng chuyển hóa	12 (12,6)
Đái tháo đường	11 (11,6)
Viêm đại tràng mạn	1 (1,1)
Ung thư bạch cầu	1 (1,1)
Xơ gan	1 (1,1)
Không rõ nguyên nhân	15 (15,7)

## BÀN LUẬN:

Tỉ lệ hiện hành tăng ferritin máu của nhân viên bệnh viện là 28,4% , đặc biệt nam giới có tỉ lệ tăng ferritin máu rất cao (57%), phù hợp với nhận xét của Harris và CS [15], những người châu Á thường có ferritin máu cao hơn những người phương tây. Hơn nữa lượng ferritin máu trung bình của nam (414 µg/L) và nữ (112µg/L) trong nghiên cứu này cũng cao hơn khi so với các báo cáo khác ở Hoa kỳ và Hàn Quốc [6,12] (nam: 140 µg/L, nữ tiền mãn kinh: 34µg/L và mãn kinh: 93 µg/L). Theo nhận xét của Yenson và CS [36] cho rằng các

cộng đồng Châu Á, trong đó có Việt Nam, sống tại Canada thường có nồng độ ferritin máu cao hơn so với người da trắng.

Nguyên nhân gây tăng ferritin máu và ứ đọng sắt ở các mô là do đột biến gen HFE gây chứng bệnh ứ sắt di truyền (hemochromatosis), tuy nhiên tỉ lệ đột biến gen này ở người gốc châu Á là cực kỳ hiếm với tần suất khoảng 0,000039% [1]. Bệnh có khả năng tăng ferritin máu và gây ứ sắt mô cao nhất ở Việt Nam là bệnh  $\beta$  thalassemia, tuy nhiên các bệnh nhân này thường kèm theo triệu chứng thiếu máu nặng, vì vậy rất ít khả năng có nhân viên bệnh viện bị mắc bệnh  $\beta$  thalassemia. Vì vậy, khả năng nhân viên bệnh viện mắc 2 bệnh lý này là cực thấp. Các nghiên cứu trước đây [15, 36] đều cho rằng tăng ferritin máu ở người châu Á là đơn thuần ít khi phối hợp với ứ đọng sắt ở các mô. Các bệnh lý hay gặp có tăng ferritin máu gồm bệnh gan do rượu hoặc không do rượu, viêm gan virus B hoặc C mạn, đái tháo đường type 2 hoặc hội chứng chuyển hóa, các bệnh viêm nhiễm mạn tính như viêm đa khớp dạng thấp, viêm đại tràng mạn và các bệnh ung thư.

Nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy các người mắc viêm gan virus C và B mạn tính có ferritin máu cao [4, 8, 11, 14, 34, 36]. Những nghiên cứu trước đây ước tính khoảng 28-30% nam giới mắc viêm gan virus mạn tính có ferritin máu cao. Tỉ lệ này thường thấp hơn ở nữ giới. Mặc dù lượng ferritin máu tăng ở người mắc viêm gan virus mạn tính, chỉ khoảng 5% có ứ sắt ở mô gan [2, 8, 30]. Ở Việt Nam, tác giả Phạm Thị Thu Thủy và CS [26] nhận thấy 38,2% bệnh nhân mắc viêm gan virus B và C mạn tính có ferritin máu tăng. Qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy người bị viêm gan virus mạn có nguy cơ tăng ferritin máu gấp 1,8 lần với khoảng tin cậy 95%: 1,1-3,0 ( $p=0,02$ ). Cơ chế tăng ferritin máu trong viêm gan virus mạn chưa được biết rõ. Một nghiên cứu gần đây cho thấy, nồng độ prohepcidin huyết thanh tăng ở bệnh nhân mắc viêm gan C mạn tính [21].

Nhiều nghiên cứu ở Hàn quốc cho thấy có sự liên quan giữa ferritin máu và hội chứng chuyển hóa [20,28]. Có sự tương quan giữa ferritin máu với lượng đường máu lúc đói, với tăng cholesterol máu và tăng huyết áp [29]. Qua nghiên cứu này, chúng tôi thấy có sự liên quan giữa ferritin máu và hội chứng chuyển hóa với OR= 3,1 (KTC 95%: 1,2-7,6) ( $p=0,01$ ). Nhiều nghiên cứu cho thấy người mắc bệnh đái tháo đường type 2 cũng có nguy cơ tăng ferritin máu [5, 6, 12]. Trong nghiên cứu này, có sự khác biệt lượng ferritin máu giữa người mắc đái tháo đường so với người không mắc với OR=2,8 (KTC 95%:1,5-5,0) ( $p=0,000$ ), tuy nhiên sự khác biệt này không ý nghĩa sau khi hiệu chỉnh giới và tuổi, có lẽ do số người mắc đái tháo đường không nhiều ( $n=49$ ) so với mẫu nghiên cứu.

Có 12 nhân mắc bệnh mạn tính và ung thư, chỉ có 3 người mắc viêm đại tràng mạn, ung thư bạch cầu và xơ gan do rượu có ferritin máu cao hơn 1000  $\mu\text{g/L}$ , các trường hợp còn lại đều có lượng ferritin máu trong giới hạn bình thường.

Trong số người khỏe mạnh ( $n=756$ ), có 188 (24,9%) người tăng ferritin máu. Chúng tôi tìm hiểu các yếu tố nguy cơ gây tăng ferritin gồm chế độ ăn nhiều chất sắt như ăn nhiều thịt đỏ [9,26], uống thuốc bổ chứa nhiều chất sắt và đặc biệt là do uống nhiều rượu. Ngược lại, người ăn chay và ăn nhiều rau có nồng độ sắt cơ thể thấp hơn người ăn mặn [7, 22]. Ngoài ra, uống trà làm giảm ferritin máu do ức chế hấp thu sắt ở ruột [24,33].

Trong nghiên cứu này, người uống trà có tỉ lệ tăng ferritin máu cao hơn trong phân tích đơn biến ( $\text{OR}=2,3$ ;  $\text{KTC } 95\%: 1,6-3,3$ ), có lẽ nam giới và người lớn tuổi uống trà nhiều hơn, vì vậy sau khi hiệu chỉnh giới và tuổi thì uống trà không có khác biệt có ý nghĩa ( $p=0,082$ ). Ăn thịt nhiều hơn ăn cá có tăng lượng ferritin máu nhưng sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,148$ ). Ăn nhiều rau làm giảm ferritin máu nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,102$ ).

Chúng tôi ghi nhận uống rượu làm tăng nguy cơ tăng ferritin máu gấp 1,8 lần ( $\text{KTC } 95\%: 1,1-3,1$ ) ( $p=0,033$ ) và ăn chay làm giảm 73% nguy cơ tăng ferritin máu:  $\text{OR}= 0,27$  ( $\text{KTC } 95\%: 0,07-0,99$ ) ( $p=0,049$ ).

Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa uống rượu và nồng độ ferritin máu [17] mặc dù cơ chế tăng ferritin máu do rượu chưa được biết rõ. Những nghiên cứu gần đây cho thấy rượu ảnh hưởng đến hepcidin, một peptide sản xuất từ gan và có vai trò trung tâm trong việc điều hòa lượng sắt nội mô [16]. Ngoài ra, rượu làm tăng hấp thu sắt và độc tố từ ruột vào hệ thống tuần hoàn [10]. Như vậy, những người không mắc các bệnh lý làm tăng ferritin máu thì rượu có thể là nguyên nhân tăng ferritin máu ở các đối tượng này.

Trong nhóm nghiên cứu này, có 95 người có lượng ferritin máu  $> 500 \mu\text{g/L}$ , cao gần gấp 2 lần trị số bình thường, chủ yếu là ở nam giới (94%). Nếu rượu được xem như một trong những nguyên nhân làm tăng ferritin máu, kết quả nguyên nhân tăng ferritin máu ở nhân viên được ghi nhận ở bảng 3 như sau: viêm gan virus mạn (18,9%), hội chứng chuyển hóa (12,6%), đái tháo đường (11,6%) và uống rượu (37,9%). Còn lại khoảng 15,7% trường hợp là chưa rõ nguyên nhân.

Trong số những người tăng ferritin máu chưa rõ nguyên nhân, có thể do đột biến gen HFE, mặc dầu rất hiếm gặp ở người châu Á, tuy nhiên đột biến gen HFE IVS5+1 G/A mới được xác định gần đây lại hay gặp ở người Việt Nam [31]. Ngoài ra có thể một số ít người có

thể mắc bệnh thalassemia thể ẩn, tuy nhiên lượng ferritin máu cũng ít khi tăng trong bệnh thalassemia thể ẩn.

Đề tài nghiên cứu này còn nhiều giới hạn vì chúng tôi chưa làm được xét nghiệm tìm đột biến gen HFE hoặc HFE IVS5+1 G/A. Ngoài ra chúng tôi cũng không làm các xét nghiệm để xác định lượng sắt ứ đọng ở các mô như sinh thiết gan, transferritin máu hoặc độ bão hòa transferritin. Tuy nhiên, các số liệu về thói quen ăn uống, uống rượu bia, tình trạng sức khỏe của nhân viên được thu thập khá chính xác.

**Kết luận:** Tỷ lệ hiện hành tăng ferritin máu ở nhân viên Bệnh viện An Giang khá cao (28,4%), đặc biệt là ở nam giới. Các nguyên nhân có thể gây tăng ferritin máu gồm: uống rượu, viêm gan virus B hoặc C mạn tính, đái tháo đường và hội chứng chuyển hóa.

### **Tài liệu tham khảo:**

- [1] Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, Dawkins FW, Acton RT, Harris EL, Gordeuk VR, Leindecker-Foster C, Speechley M, Snively BM, Holup JL, Thomson E, Sholinsky P; Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med.* 2005 Apr 28;352(17):1769-78.
- [2] Arber N, Konikoff FM, Moshkowitz M, Baratz M, Hallak A, Santo M, Halpern Z, Weiss H, Gilat T. Increased serum iron and iron saturation without liver iron accumulation distinguish chronic hepatitis C from other chronic liver diseases. *Dig Dis Sci.* 1994 Dec;39(12):2656-9.
- [3] Berkhan. Interpretation of an elevated serum ferritin. *Nzfp Vol 29, No 1*, February 2002
- [4] Bonkovsky HL, Banner BF, Rothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology.* 1997 Mar;25(3):759-68.
- [5] Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One.* 2008;3(10):e3547. Epub 2008 Oct 28.
- [6] Choi KM, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Association among serum ferritin, alanine aminotransferase levels, and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women. *Metabolism.* 2005 Nov;54(11):1510-4.
- [7] Craig WJ. Iron status of vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 1994 May;59(5 Suppl):1233S-1237S.
- [8] Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1992 Jun;102(6):2108-13.
- [9] Doyle W, Crawley H, Robert H, Bates CJ. Iron deficiency in older people: interactions between food and nutrient intakes with biochemical measures of iron; further analysis of the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Eur J Clin Nutr.* 1999 Jul;53(7):552-9.
- [10] Duane P, Raja KB, Simpson RJ, Peters TJ. Intestinal iron absorption in chronic alcoholics. *Alcohol* 1992; 27: 539-544



- [11] Ferrara F, Ventura P, Vegetti A, Guido M, Abbati G, Corradini E, Fattovich G, Ferrari C, Tagliazucchi M, Carbonieri A, Orlandini A, Faggioli S, Boninsegna S, Minola E, Rizzo G, Belussi F, Felder M, Massari M, Pozzato G, Bonetto S, Rovere P, Sardini C, Borghi A, Zeneroli ML, Toniutto P, Rossi E, Pietrangelo A. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):605-16.
- [12] Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, Bingham S, Khaw KT, Wareham NJ. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia*. 2007 May;50(5):949-56.
- [13] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
- [14] Guyader D, Thirouard AS, Erdtmann L, Rakba N, Jacquelinet S, Danielou H, Perrin M, Jouanolle AM, Brissot P, Deugnier Y. Liver iron is a surrogate marker of severe fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007 Apr;46(4):587-95.
- [15] Harris EL, McLaren CE, Reboussin DM, Gordeuk VR, Barton JC, Acton RT, McLaren GD, Vogt TM, Snively BM, Leiendecker-Foster C, Holup JL, Passmore LV, Eckfeldt JH, Lin E, Adams PC. Serum ferritin and transferrin saturation in Asians and Pacific Islanders. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 9;167(7):722-6.
- [16] Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct 7;13(37):4925-30.
- [17] Ioannou GN, Dominitz JA, Weiss NS, Heagerty PJ, Kowdley KV. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1293-301.
- [18] Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2422-8.
- [19] Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008 Jul;88(1):7-15.
- [20] Lee BK, Kim Y, Kim YI. Association of serum ferritin with metabolic syndrome and diabetes mellitus in the South Korean general population according to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008. *Metabolism*. 2011 Apr 11.
- [21] Lee SH, Jeong SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Kim N, Lee DH. Serum prohepcidin levels in chronic hepatitis C, alcoholic liver disease, and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol*. 2010 Sep;16(3):288-94.
- [22] Lönnerdal B. Soybean ferritin: implications for iron status of vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1680S-1685S. Epub 2009 Apr 8.

- [23] Milman N, Kirchoff M. Relationship between serum ferritin, alcohol intake, and social status in 2235 Danish men and women. *Ann Hematol.* 1996 Mar;72(3):145-51.
- [24] Nelson M, Poulter J. Impact of tea drinking on iron status in the UK: a review. *J Hum Nutr Diet.* 2004 Feb;17(1):43-54.
- [25] Nguyen ND, Allen JR, Peat JK, Beal P, Webster BH, Gaskin KJ. Iron status of young Vietnamese children in Australia. *J Paediatr Child Health.* 2004 Aug;40(8):424-9.
- [26] Phạm Thị Thu Thủy và CS. Tình trạng thay đổi sắt và hiệu quả của điều trị thải sắt trên bệnh nhân viêm gan siêu vi B, C mạn. *Trung Tâm Chẩn đoán Y khoa Medics*, tháng 3-2000.
- [27] Rushton DH, Dover R, Sainsbury AW, Norris MJ, Gilkes JJH, Ramsay ID. Why should women have lower reference limits for haemoglobin and ferritin concentrations than men? *BMJ* 2001;322:1355–1357
- [28] Ryoo JH, Kim MG, Lee DW, Shin JY. The relationship between serum ferritin and metabolic syndrome in healthy Korean men. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Sep;27(6):597-603.
- [29] Sharifi F, Nasab NM, Zadeh HJ. Elevated serum ferritin concentrations in prediabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res.* 2008 Mar;5(1):15-8.
- [30] Silva IS, Perez RM, Oliveira PV, Cantagalo MI, Dantas E, Sisti C, Figueiredo-Mendes C, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz ML. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: clinical and histological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Feb;20(2):243-8.
- [31] Steiner M, Leiendecker-Foster C, McLaren GD, Snively BM, McLaren CE, Adams PC, Eckfeldt JH. Hemochromatosis (HFE) gene splice site mutation IVS5+1 G/A in North American Vietnamese with and without phenotypic evidence of iron overload. *Transl Res.* 2007 ;149(2):92-5.
- [32] Svasti ML, Hieu TM, Munkongdee T, Winichagoon P, Van Be T, Van Binh T, Fucharoen S. Molecular analysis of beta-thalassemia in South Vietnam. *Am J Hematol.* 2002 Oct;71(2):85-8.
- [33] Temme EH, Van Hoydonck PG. Tea consumption and iron status. *Eur J Clin Nutr.* 2002 May;56(5):379-86.
- [34] Uraz S, Aygun C, Sonsuz A, Ozbay G. Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2005 May;50(5):964-9.
- [35] Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Mar 19.
- [36] Yenson PR, Yoshida EM, Li CH, Chung HV, Tsang PW. Hyperferritinemia in the Chinese and Asian community: a retrospective review of the University of British Columbia experience. *Can J Gastroenterol.* 2008 Jan;22(1):37-40.