

Ferritina: ¿factor de riesgo en cardiopatía isquémica?

RESUMEN

La relación entre la ferritina y el riesgo cardiovascular se ha estudiado ampliamente, sin tener conclusiones certeras hasta el momento. Debido a que la ferritina posee características antioxidantes potenciales en suero, como una fuente endógena de producción de los mismos, también puede albergar características celulares antiisquémicas que pueden conferir potencialmente importantes implicaciones clínicas en cardiopatía isquémica; numerosos artículos han intentado encontrar una asociación entre esas características; sin embargo, en América Latina aún no existen estudios que definan las características de la ferritina en pacientes con cardiopatía isquémica.

Palabras clave: ferritina, cardiopatía isquémica, enfermedad cardiovascular.

Eder Natanael Flores-López¹
David Leonardo Aguilar-de la Torre²
Esmeralda García-Padilla⁴
Roberto Silva-Nolasco³

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna.

² Médico cardiólogo intervencionista adscrito.

³ Médico interno de pregrado.

Hospital General de Cuautitlán General Vicente Villada, Cuautitlán, Estado de México.

⁴ Estudiante de octavo semestre de Medicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. Tlalnepantla, Estado de México.

Ferritin: A risk factor in ischemic heart disease?

ABSTRACT

The relationship between ferritin and cardiovascular risk has been studied largely without accurate conclusions so far. Since ferritin has potential antioxidant serum properties, as a source of endogenous production of them, may host cell anti-ischemic characteristics that can potentially confer important clinical implications in ischemic heart disease; numerous articles have attempted to find an association between these characteristics, but in Latin America there are still no studies that define the characteristics of ferritin in patients with ischemic heart disease.

Key words: ferritin, ischemic heart disease, cardiovascular disease.

Recibido: 14 de abril 2014

Aceptado: 23 de octubre 2014

Correspondencia: Dr. Eder Natanael Flores López
Alfonso Reyes s/n
54820 Cuautitlán, Estado de México.
dr.eder.natanael@msn.com

Este artículo debe citarse como

Flores-López EN, Aguilar-de la Torre DL, García-Padilla E, Silva-Nolasco R. Ferritina: ¿factor de riesgo en cardiopatía isquémica? Med Int Méx 2015;31:57-63.

El hierro es uno de los elementos más abundantes en la Tierra y esencial para el organismo porque representa funciones vitales en el metabolismo oxidativo, el crecimiento y la proliferación celular. Interviene en varias reacciones químicas fundamentales, esto gracias a la capacidad para donar y aceptar electrones con gran facilidad, al igual que en la síntesis de ADN, la respiración celular, el transporte y almacenamiento de oxígeno.^{1,2}

El promedio de contenido de hierro en el organismo es de 3 a 5 g. La mayor parte está presente como heme en la hemoglobina de las células eritroides (< 2 g) o mioglobina de los músculos (300 mg). Los macrófagos existentes en el bazo, el hígado y la médula espinal mantienen una fracción en transición del hierro (~600 mg), mientras que el exceso del metal se almacena en el parénquima del hígado (~100 mg) y entre 0 y 2 gramos de exceso de hierro en el cuerpo se almacena en forma de ferritina.³

La ferritina es una proteína que almacena hierro en el citoplasma para evitar su toxicidad y permitir su disponibilidad inmediata. Es especialmente abundante en el hígado, el corazón, la placenta y la médula ósea (ferritina tisular) y se detecta, además, como una pequeña cantidad en sangre secretada principalmente desde el hígado y los linfocitos (ferritina sérica).⁴

Su síntesis es directamente proporcional a la cantidad total de depósitos de hierro; funciona para reciclar el hierro destinado a la hematopoyesis y es una forma de fácil disposición. En los mamíferos es un heteropolímero de 24 subunidades de dos tipos: pesada (H) y ligera (L). La ferritina tipo L es almacenada predominantemente en tejidos de almacenamiento de hierro, como el hígado y el bazo, mientras que la subunidad H se expresa de manera preferencial en células que toman y liberan hierro de manera rápida, como el corazón, el páncreas y el riñón.⁵

En años recientes, estudios observacionales y epidemiológicos identificaron un grupo nuevo de factores de riesgo muy importantes relacionados con las enfermedades aterotrombóticas vasculares.

Incluso 13% de la población adulta tiene concentraciones elevadas de ferritina, en la mayor parte de los casos no corresponde a una sobrecarga real y grave, con más frecuencia es la expresión de una respuesta a una enfermedad inflamatoria y quizá a un factor de riesgo cardiovascular.

La síntesis de ferritina se estimula con el incremento del hierro corporal, pero también por una segunda señal, la inflamación. Las concentraciones elevadas de ferritina aparecen en: sobrecarga de hierro, proliferación celular incontrolada, en cualquier situación marcada por la excesiva producción de radicales tóxicos de oxígeno y en procesos infecciosos e inflamatorios provocados por radicales libres de oxígeno y citocinas.⁴

Se ha encontrado que pese a las múltiples funciones citoprotectoras que tiene la ferritina, también es una fuente de catalizador activo del hierro, causando daño oxidativo porque los radicales superóxido generados por la estimulación celular pueden, de manera subsecuente, causar la liberación de hierro a través de la ferritina.⁵

Hay evidencias de que los radicales libres se asocian con la aparición de enfermedades degenerativas, incluidas las enfermedades cardíacas, mediante el incremento de la peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).⁶ En estudios *in vitro* se ha visto que las LDL incrementan de esta manera su absorción por parte de los macrófagos, convirtiéndose así en células espumosas con la consecuente formación de aterosclerosis.⁷

La relación entre la ferritina y el riesgo cardiovascular se ha estudiado ampliamente, sin

tener conclusiones certeras hasta el momento; esto se refleja en algunos resultados, como los siguientes:

En el estudio NHANES II los resultados no apoyan la hipótesis de que los depósitos positivos de hierro del organismo, medidos por la ferritina sérica, se asocian con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, enfermedades del corazón o la muerte.⁸

Hasta el año 2000, otros siete estudios de cohorte reportaron resultados de la asociación directa entre la ferritina sérica y el riesgo de cardiopatía coronaria.⁹⁻¹⁵

Cinco de estos siete estudios^{10-13,15} no encontraron asociación entre la ferritina sérica y el riesgo de enfermedades del corazón; mientras que sólo dos estudios encontraron una asociación positiva significativa.^{9,14,16,17}

Hasta el año 2002, se publicaron nueve estudios de casos y controles de la asociación entre la ferritina sérica y las medidas de la aterosclerosis o enfermedad arterial coronaria¹⁸⁻²⁶ y siete estudios de cohorte de la asociación entre la saturación de transferrina o sus componentes (es decir, hierro sérico o capacidad total de fijación del hierro) y el riesgo de cardiopatía coronaria.²⁷⁻³³ Sólo uno de los estudios de casos y controles encontró una asociación significativa.²¹

Se cree que el hierro puede promover indirectamente la aterosclerosis dando lugar a enfermedades del corazón, catalizando la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).³⁴⁻³⁶ Hasta hoy es limitado el conocimiento y existe conflicto entre la evidencia de que la ferritina sérica se relaciona con la oxidación del colesterol LDL o con la susceptibilidad del colesterol LDL a la oxidación³⁷⁻⁴² y la oxidación del LDL en sí se considera factor de riesgo de cardiopatía coronaria.⁴³⁻⁴⁵

De manera alternativa, la relación observada entre la ferritina sérica y el riesgo de enfermedades del corazón podría reflejar el papel de la ferritina sérica como indicador de inflamación, en lugar de un indicador de las reservas de hierro del cuerpo: las concentraciones de ferritina se incrementan en condiciones inflamatorias^{46,47} y se ha encontrado que la inflamación se asocia con mayor riesgo de cardiopatía coronaria.⁴⁸ El fibrinógeno, la proteína C reactiva, la albúmina, los leucocitos y los eritrocitos de sedimentación se asocian con mayor riesgo de cardiopatía coronaria.^{48,49}

En estudios realizados en población finlandesa en 1992, se observó que los individuos con concentración de ferritina mayor o igual a 200 ng/mL tenían dos veces más riesgo de infarto agudo de miocardio que los individuos con concentraciones menores;⁵⁰ no todos los estudios posteriores confirmaron este hallazgo.⁵¹⁻⁵³

En 2003, Knuiman y colaboradores⁵¹ y en 2009, Friedrich y su grupo,⁵³ al estudiar prospectivamente más de 1,500 sujetos, no evidenciaron una asociación positiva entre el aumento de ferritina y el riesgo de enfermedad cardiovascular; otros autores observaron aumento del riesgo de aterosclerosis carotídea,^{54,55} enfermedad arterial periférica⁵⁶ y estenosis coronaria⁵⁷ en relación con aumento de los depósitos de hierro.

Un aspecto importante de los estudios citados radica en que en la mayor parte de los que se observó una relación entre el aumento de la ferritina sérica y el riesgo de enfermedad cardiovascular, el resultado fue significativo sólo en individuos de sexo masculino.

En particular, Wolff y su grupo⁵⁴ informaron mayor riesgo de aterosclerosis por incremento significativo de desviación estándar de ferritina en hombres, pero no en mujeres. De modo similar, Haidari y colaboradores⁵⁷ observaron que los hombres con concentraciones mayores de

ferritina tenían más riesgo de enfermedad cardiovascular que los que tenían concentraciones menores, mientras que en el grupo de mujeres no hubo incremento alguno. Posiblemente, y en coherencia con los estudios de la eliminación, la asociación entre el exceso de hierro y el riesgo de enfermedad cardiovascular dependa de la interacción con factores como la edad y el sexo.

Sin embargo, otros estudios reportaron correlaciones entre la concentración de ferritina y bioindicadores de inflamación, disfunción endotelial y aterosclerosis. La concentración de ferritina se asoció positivamente con la concentración de oxisteroles, LDL oxidadas, PCR, IL-6 y moléculas de adhesión celular.⁵⁸⁻⁶² Además, se ha propuesto a la elevación de la concentración sérica de ferritina como un componente del síndrome de resistencia a la insulina y como factor de riesgo de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.⁶³⁻⁶⁵

De hecho, los estudios poblacionales describieron correlaciones positivas entre la ferritina y las concentraciones de glucosa en ayunas o el área bajo la curva de la prueba oral de tolerancia a la glucosa.⁶⁶

Si bien se han propuesto diversas explicaciones que relacionan el exceso de hierro con la resistencia a la insulina, el mecanismo fisiopatológico aún no se describe por completo.

Pese a que los estudios clínicos no han podido definir al aumento de la concentración de ferritina como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, existe abundante bibliografía que relaciona al exceso de hierro con la resistencia a la insulina y con bioindicadores de inflamación, disfunción endotelial y aterosclerosis; sin poder descartar mayor riesgo en individuos de sexo masculino o con concentraciones de ferritina excesivamente elevadas.

Diversos estudios evidenciaron la existencia de hierro en placas ateroscleróticas, específicamen-

te en macrófagos y células espumosas,⁶⁷⁻⁶⁹ tipos celulares con un papel clave en la progresión de las lesiones ateromatosas.⁷⁰ Asimismo, la concentración de hierro en las lesiones ateroscleróticas correlacionó con las concentraciones de colesterol de las placas,⁶⁷ con marcadores de oxidación de proteínas y de lípidos, con la severidad de las lesiones y con las concentraciones plasmáticas de ferritina.^{68,69}

A su vez, la acumulación de hierro en los macrófagos podría ser responsable de la manifestación de un fenotipo proaterogénico con mayor capacidad de incorporar colesterol a través del receptor *scavenger-1* y de secretar moléculas proinflamatorias, como la Lp-PLA239.⁷¹

Frente a una sobrecarga celular de hierro, los macrófagos secretan mayor cantidad de hierro y ferritina,⁷² lo que podría favorecer el aumento de la concentración de prooxidantes en la placa de ateroma, facilitando así el daño oxidativo y promoviendo la progresión de la enfermedad.⁷³

En un estudio de casos y controles, descrito por Holay y colaboradores en 2012, se determinó que las concentraciones de ferritina mayores de 200 mcg/L se relacionaban estrecha e independientemente con el evento agudo de infarto agudo de miocardio.⁷⁴

En su artículo publicado recientemente, Domínguez-Rodríguez y su grupo demostraron que las concentraciones de ferritina menores a las normales podrían indicar mal pronóstico en un grupo de pacientes con infarto con elevación del segmento ST 30 días después del evento agudo.⁷⁵

Debido a que la ferritina tiene características antioxidantes potenciales en suero, como una fuente endógena de producción de los mismos, también puede albergar características celulares antiisquémicas que pueden conferir potencialmente importantes implicaciones clínicas.⁷⁶

En un estudio experimental se demostró que la inducción de la isquemia de miocardio a través de la oclusión coronaria en perros desencadena incrementos en las concentraciones de ferritina en el miocardio (aumento del contenido de ferritina en las muestras de tejidos) *in vivo* e *in vitro*, lo que sugiere que en el infarto la producción local de ferritina y, por tanto, la elevación de las concentraciones de la misma, podría servir como un mecanismo de protección contra la lesión por isquemia-reperusión⁷⁶ y, posiblemente, podría considerarse molécula antiisquémica con aumentos compensatorios durante la isquemia miocárdica.

En otro estudio que incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y metabolismo anormal de hierro, se encontró que la carga de hierro intravenoso acompañada de la corrección de las concentraciones séricas de ferritina disminuye los síntomas y mejora la capacidad de ejercicio, independientemente de la respuesta eritropoyética, lo que sugiere la asociación estrecha entre las concentraciones de hierro y el metabolismo aeróbico tisular.^{77,78}

No se han establecido las concentraciones de hierro y ferritina para ser consideradas una molécula antiisquémica celular endógena, principalmente con base en sus características antioxidantes y, por tanto, podrán sugerirse como importante factor determinante de la carga isquémica miocárdica durante episodios de isquemia que indican su papel como guía terapéutica potencial para el ajuste del tratamiento antiisquémico en pacientes con estas características.

Por tanto, seguramente en el futuro, los cardiólogos y los médicos internistas tendrán que estar muy atentos a las concentraciones de hierro y ferritina como marcadores directos de aumento de isquemia.

REFERENCIAS

1. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry* 2012;51:5705-5724.
2. Paredes-Aguilera R. Metabolismo del hierro. *Rev Mex Med Tran* 2009;2:87-89.
3. De Silva N, Davis B. Iron, B₁₂ and folate. *Medicine* 2012;41:204-207.
4. Del Castillo-Rueda A. Protocolo diagnóstico de las ferritinemias elevadas 2008;10:1299-1301.
5. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009;15:4617-4626.
6. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin-a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2012;173-177.
7. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: The role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;30:84-89.
8. Sempos CT, Looker AC, Gillum RE, McGee DL, et al. Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II Mortality Study. *National Health and Nutrition Examination Study. Ann Epidemiol* 2000;10:441-448.
9. Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
10. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, et al. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:102-108.
11. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willett W, Hennekens C. A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1993;87:688.
12. Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, et al. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *Eur Heart J* 1994;15:1599-1603.
13. Frey GH, Krider DW. Serum ferritin and myocardial infarct. *West Virginia Medical J* 1994;90:13-15.
14. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberholzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997;96:3300-3307.
15. Aronow WS, Ahn C. Three-year follow-up shows no association of serum ferritin levels with incidence of new coronary events in 577 persons aged >62 years. *Am J Cardiol* 1996;78:678-679.
16. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;331:1159.
17. Toumainen TP, Punnonen K, Nyyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;1461-1466.

18. Aronow WS. Serum ferritin is not a risk factor for coronary artery disease in men and women aged >62 years. *Am J Cardiol* 1993;72:347-348.
19. Solymoss BC, Marcil M, Gilfix BM, Gelinas F, et al. The place of ferritin among risk factors associated with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1994;5:231-235.
20. Rauramaa R, Vaisanen S, Mercuri M, Rankinen T, et al. Association of risk factors and body iron status to carotid atherosclerosis in middle-aged Eastern Finnish men. *Eur Heart J* 1994;15:1020-1027.
21. Kiechl S, Aichner F, Gerstenbrand F, Egger G, et al. Body iron stores and presence of carotid atherosclerosis. Results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1625-1630.
22. Duthie GG, Beattie JAG, Arthur JR, Franklin M, et al. Blood antioxidants and indices of lipid peroxidation in subjects with stable angina. *Nutrition* 1994;10:313-316.
23. Rengstrom J, Tonrvald P, Kallner A, Nilsson J, Hamsten A. Stored iron levels and myocardial infarction at a young age. *Atherosclerosis* 1994;106:123-125.
24. Moore M, Folsom AR, Barnes RW, Eckfeldt JH. No association between serum ferritin and asymptomatic carotid atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:719-723.
25. van der Schouw YT, Verbeek A, Ruijs J. ROC curves for the initial assessment of new diagnostic tests. *Family Practice* 1992;9:506-511.
26. Eichner JE, Qi H, Moorre WE, Schechter E. Iron measures in coronary angiography patients. *Atherosclerosis* 1998;136:241-245.
27. Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994;330:1119-1124.
28. Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron status and coronary heart disease: Negative findings from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:704-712.
29. Baer DM, Tekawa IS, Hurley LB. Iron stores are not associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:2915-2918.
30. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Sappanen R, Aromaa A. Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J Intern Med* 1995;238:223-230.
31. van Asperen IA, Feskens EJ, Bowels CH, Kromhout D. Body iron stores and mortality due to cancer and ischemic heart disease: A 17- year follow-up study of elderly men and women. *Int J Epidemiol* 1995 24:665-670.
32. Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Serum iron and fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994;5:243-246.
33. Corti MC, Guralnik JM, Salvie ME, Ferrucci L, et al. Serum iron level, coronary artery disease, and all cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol* 1997;79:120-127.
34. Reaven PD, Witztum JL. Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification. *Annu Rev Nutr* 1996;16:51-71.
35. Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: Implications for the oxidized low density protein hypothesis. *Atherosclerosis* 1998;141:1-15.
36. Yuan XM, Brunk UT. Iron and LDL-oxidation in atherogenesis. *APMIS* 1998;106:825-842.
37. Endbergs A, Dorzewski A, Luft M, Monnig G, et al. Failure to confirm ferritin and caeruloplasmin as risk factors for the angiographic extent of coronary atherosclerosis. *Coronary Art Dis* 1998;9:119-124.
38. Salonen JT, Korpela H, Nyyssonen K, Porkkala E, et al. Lowering of body iron stores by blood letting and oxidation resistance of serum lipoproteins: A randomized cross-over trial in male smokers. *J Intern Med* 1995;237:161-168.
39. Weintraub WS, Wenger NK, Parthasarathy S, Brown WV. Hyperlipidemia versus iron overload and coronary heart disease: Yet more arguments on the cholesterol debate. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1353-1358.
40. Halevy D, Thiery J, Nagel D, Arnold S, et al. Increased oxidation of LDL in patients with coronary artery disease is independent from dietary vitamins E and C. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1432-1437.
41. Iribarren C, Sempos CT, Eckfeldt JH, Folsom A. Lack of association between ferritin level and measures of LDL oxidation. The ARIC Study. *Atherosclerosis* 1998;139:189-195.
42. Craig WY, Poulin SE, Palomaki GE, Neveux LM, et al. Oxidation-related analytes and lipid and lipoprotein concentrations in adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:733-739.
43. Zock PL, Katan MB. Diet, LDL oxidation, and coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1998;68:759-760.
44. Maggi E, Chiesa R, Melissano G, Castellano R, et al. LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis. A study of *in vitro* and *in vivo* oxidation markers. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1892-1899.
45. Iribarren C, Folsom AR, Jacobs DR, Gross MD, et al. Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1171-1177.
46. Custer EM, Finch CA, Sobel RE, Zettner A. Populations norms for serum ferritin. *J Lab Clin Med* 1995;126:88-94.
47. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systematic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
48. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Fibrinogen, C-reactive protein, albumin or white cell count: Meta-analysis of prospective studies of coronary heart disease. *JAMA* 1998;279:1477-1482.
49. Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol* 1995;48:353-361.

50. Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
51. Knudman MW, Divitini ML, Olynyk JK, Cullen DJ, Bartholomew HC. Serum ferritin and cardiovascular disease: a 17-year follow-up study in Busselton, Western Australia. *Am J Epidemiol* 2003;158:144-149.
52. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852-854.
53. Friedrich N, Milman N, Volzke H, Linneberg A, Jorgensen T. Is serum ferritin within the reference range a risk predictor of cardiovascular disease? A population-based, long-term study comprising 2874 subjects. *Br J Nutr* 2009;102:594-600.
54. Wolff B, Volzke H, Ludemann J, et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). *Stroke* 2004;35:453-457.
55. Kiechl 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;96:3300-3307.
56. Menke A, Fernandez-Real JM, Muntner P, Guallar E. The association of biomarkers of iron status with peripheral arterial disease in US adults. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:34.
57. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. *Clin Chem* 2001;47:1666-1672.
58. Ikeda Y, Suehiro T, Yamanaka S, et al. Association between serum ferritin and circulating oxidized low-density lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2006;53:665-670.
59. Depalma RG, Hayes VW, Chow BK, et al. Ferritin levels, inflammatory biomarkers, and mortality in peripheral arterial disease: a substudy of the Iron (Fe) and Atherosclerosis Study (FeAST) Trial. *J Vasc Surg* 2010;51:1498-1503.
60. van Tits LJ, Jacobs EM, Swinkels DW, et al. Non-transferrin-bound iron is associated with plasma level of soluble intercellular adhesion molecule-1 but not with *in vivo* low-density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 2007;194:272-278.
61. Tuomainen TP, Diczfalusy U, Kaikkonen J, Nyyssönen K, Salonen JT. Serum ferritin concentration is associated with plasma levels of cholesterol oxidation products in man. *Free Radic Biol Med* 2003;35:922-928.
62. Brouwers A, Langlois M, Delanghe J, et al. Oxidized low-density lipoprotein, iron stores, and haptoglobin polymorphism. *Atherosclerosis* 2004;176:189-195.
63. Brudevdol R, Hole T, Hammerstrom J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One* 2008;3:3547.
64. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:639-645.
65. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-68.
66. Tuomainen TP, Nyyssönen K, Salonen R, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 1997;20:426-428.
67. Stadler N, Lindner RA, Davies MJ. Direct detection and quantification of transition metal ions in human atherosclerotic plaques: evidence for the presence of elevated levels of iron and copper. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:949-954.
68. Lapenna D, Pierdomenico SD, Ciofani G, et al. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques. *Free Radic Biol Med* 2007;42:492-498.
69. Stanley N, Stadler N, Woods AA, Bannon PG, Davies MJ. Concentrations of iron correlate with the extent of protein, but not lipid, oxidation in advanced human atherosclerotic lesions. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1636-1643.
70. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-1478.
71. Kraml PJ, Klein RL, Huang Y, Nareika A, Lopes-Virella MF. Iron loading increases cholesterol accumulation and macrophage scavenger receptor I expression in THP-1 mononuclear phagocytes. *Metabolism* 2005;54:453-459.
72. Yuan XM, Li W, Baird SK, Carlsson M, Melefors O. Secretion of ferritin by iron-laden macrophages and influence of lipoproteins. *Free Radic Res* 2004;38:1133-1142.
73. Li W, Ostblom M, Xu LH, et al. Cytocidal effects of atheromatous plaque components: the death zone revisited. *Faseb J* 2006;20:2281-2290.
74. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin—a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2012;64:173-177.
75. Dominguez-Rodriguez A, Carrillo-Perez Tome M, Hernandez-Garcia C, Arroyo-Ucar E, et al. Serum ferritin and acute coronary syndrome: a strong prognostic factor? *Int J Cardiol* 2011;152:129-130.
76. Yalta K, Sivri N, Yalta T, Yetkin E. Serum ferritin: a potential determinant of myocardial ischemic burden in the setting of ischemic conditions? *Int J Cardiol* 2011;153:225-226.
77. Loncar R, Flesche CW, Deussen A. Myocardial ferritin content is closely related to the degree of ischaemia. *Acta Physiol Scand* 2004;180:21-28.
78. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-112.