



Concentraciones de ferritina en relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio. Estudio piloto en población mexicana

RESUMEN

Antecedentes: se ha encontrado que pese a las múltiples funciones citoprotectoras, la ferritina también es una fuente de catalizador activo del hierro, que causa daño oxidativo porque los radicales superóxido generados por la estimulación celular pueden causar la liberación de hierro a través de la ferritina. Múltiples estudios se han encargado de vigilar esta asociación entre las concentraciones de esa molécula y la relación con cardiopatía isquémica.

Objetivo: determinar si existe relación entre las concentraciones de ferritina determinadas al ingreso y después de siete días de iniciado el evento con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto.

Material y método: estudio observacional, transversal, efectuado en el Hospital General de Cuautitlán, Estado de México, entre el 20 de junio de 2013 y enero de 2014, en el que se incluyeron los pacientes que acudieron al servicio de Urgencias con síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, durante las primeras seis horas de iniciado el evento. Se realizó determinación enzimática de creatinina fosfocinasa total y fracción MB, deshidrogenasa láctica y transaminasas al ingreso, se determinaron las concentraciones de ferritina, glucosa, ácido úrico, colesterol y triglicéridos y se hizo una biometría hemática completa. Asimismo, se estableció el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con los criterios de la tercera definición universal de infarto y siguiendo las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón.

Resultados: el promedio de la determinación de ferritina en la primera toma fue de 448.2 ng/dL, en la segunda determinación el promedio fue de 516 ng/dL; el promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de 42%.

Conclusiones: este artículo coincide con muchos artículos en que no existe relación entre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y las concentraciones de ferritina en el infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: ferritina, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, infarto agudo de miocardio.

Eder Natanael Flores-López¹
Daniel Vidal-Flores⁵
Esmeralda García-Padilla⁶
Luis Alberto Lasses y Ojeda⁷
David Leonardo Aguilar-De la Torre²
Cristian Omar Ramos-Peñaflor³
Mario Salcedo-Roldán⁴
Víctor Arias-Ledesma⁸

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna.

² Médico cardiólogo intervencionista adscrito.

³ Médico hematólogo adscrito al Hospital General de México. Adscrito al servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe de la División de Medicina Interna. Hospital General de Cuautitlán General Vicente Villada, Cuautitlán, Estado de México.

⁵ Médico cirujano.

⁶ Médico interno de pregrado.

Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Tlalnepantla, Estado de México.

⁷ Médico internista. Cardiólogo geriatra, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, DF.

⁸ Médico especialista en Epidemiología, Hospital General de zona núm. 58, IMSS, Tlalnepantla, Estado de México.

Recibido: 23 de junio 2014

Aceptado: 17 de septiembre 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, Vidal-Flores D, García-Padilla E, Lasses y Ojeda LA y col. Concentraciones de ferritina en relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio. Estudio piloto en población mexicana. Med Int Méx 2014;30:667-674.

Ferritin levels in relation to ejection fraction left ventricular postacute myocardial infarction. A pilot study in Mexican population

ABSTRACT

Background: It has been found that despite the many cytoprotective functions, ferritin is also a source of active iron catalyst, causing oxidative damage with superoxide radicals generated by cell stimulation, which may cause the release of iron from ferritin. Many studies have been commissioned to monitor the association between levels of this molecule and the relationship with ischaemic heart disease.

Objective: To determine if there is a relation between levels of ferritin determined at entering and seven days after the event and the postinfarction left ventricular ejection fraction.

Material and method: An observational, cross-sectional study was done at General Hospital of Cuautitlan, Estado de Mexico, from June 20, 2013 to January 2014, in which were included patients attending to Emergency room with acute coronary syndrome type myocardial acute infarction with elevation of ST segment, during the first hours of the beginning of the event. It was performed the enzymatic determination of total and fraction MB creatinin-phosphokinase, lactic deshidrogenase and transaminases at entering, besides determining levels of ferritin, glucose, uric acid, cholesterol and triglycerides and doing a complete hematic biometry. Also, the diagnosis of myocardial acute infarction with elevation of segment ST was established with the criteria of the third universal definition of infarction and following the guides ACC/AHA.

Results: The mean level of the first and second determination of ferritin was of 448.2 and 516 ng/dL, respectively; the mean left ventricular ejection fraction was of 42%.

Conclusions: This study is consistent with many of the articles that refer that there is no relationship between left ventricular ejection fraction and ferritin levels in acute myocardial infarction.

Key words: ferritin, left ventricular ejection fraction, acute myocardial infarction.

ANTECEDENTES

Durante los últimos años los estudios observacionales y epidemiológicos identificaron un grupo nuevo de factores de riesgo con relaciones muy

importantes 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, es más frecuente la expresión de una respuesta a una enfermedad inflamatoria y quizás 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.¹

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 a través de los radicales superóxido generados por la estimulación celular, que de manera subsecuente pueden causar la liberación de hierro a través de la ferritina.²

Hay evidencias de que los radicales libres se asocian con la aparición de enfermedades degenerativas, incluidas las cardíacas, mediante el incremento de la peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).³

En estudios *in vitro* se ha visto que es a través de las LDL que incrementan su absorción por parte de los macrófagos convirtiéndose de esta manera en células espumosas, con la consecuente formación de aterosclerosis.⁴

La relación entre la ferritina y el riesgo cardiovascular se ha estudiado ampliamente, sin tener conclusiones certeras hasta el momento; 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 o de muerte.⁵

El objetivo primario de este artículo fue determinar si existe relación entre las concentraciones de ferritina determinadas al ingreso y después de siete días de iniciado el evento con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto.

El objetivo secundario fue conocer si las concentraciones de ferritina mostraban alteraciones durante un síndrome coronario agudo, específicamente el infarto con elevación del segmento ST, para así determinar si hay relación y poder considerar a la ferritina un marcador directo de inflamación y factor de riesgo coronario.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, efectuado en el Hospital General de Cuautitlán, Estado de México, entre el 20 de junio de 2013 y enero de 2014, en el que se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de Urgencias con síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, durante las primeras seis horas de iniciado el evento, con edades entre 18 y 75 años, sin importar el sexo, ni comorbilidades previas. Se excluyeron los pacientes que no tuvieran elevación del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso.

El tamaño de la muestra para este estudio piloto se determinó por la fórmula

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

Donde

n = tamaño de la muestra requerido; t = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1.96); p = prevalencia estimada en nuestro hospital; m = margen de error de 5% (valor estándar de 0.05).

El hospital donde se efectuó el estudio es un hospital general en el que la concentración de

pacientes con cardiopatías no es alta. Este estudio resultó significativo para un estudio piloto con la inclusión de 12 sujetos.

Se realizó determinación enzimática de creatinina fosfocinasa total y fracción MB, deshidrogenasa láctica y transaminasas al ingreso, se determinaron las concentraciones de ferritina, glucosa, ácido úrico, colesterol y triglicéridos y se hizo una biometría hemática completa. Asimismo, se estableció el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con los criterios de la tercera definición universal de infarto y siguiendo las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón.

A los pacientes que aceptaron intervencionismo coronario percutáneo se realizó ese procedimiento. Aunque el hospital tiene servicio de Hemodinámica, carece de la logística necesaria para realizar angioplastia primaria, por lo que la estrategia que seguimos es la fármaco-invasiva, en la que los pacientes reciben fibrinólisis y en un periodo de 3 a 24 horas se realiza el intervencionismo coronario percutáneo. Todos los pacientes recibieron atención en la Unidad de Terapia Intermedia. Al séptimo día, a todos los pacientes del estudio se les realizó nueva determinación de ferritina además de ecocardiograma transtorácico para determinar la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Se realizó el análisis de resultados con el programa SPSS versión 20.0, se obtuvieron valores habituales, como mínimos, máximos y media y se estableció una regresión lineal entre las concentraciones de ferritina y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo al ingreso y a los siete días.

RESULTADOS

De los 12 casos analizados, 9 eran del sexo masculino; la media de edad fue de 58 años.

El promedio de la determinación de ferritina en la primera toma fue de 448.2 ng/dL, en la segunda determinación el promedio fue de 516 ng/dL, el promedio de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fue de 42% (Cuadro 1). Cuatro infartos fueron en la cara inferior, siete en la cara anterior extensa y uno antero-septal. Siete pacientes recibieron fibrinólisis, solamente uno tuvo criterios de reperfusión, a cinco se les realizó intervencionismo coronario percutáneo y uno fue enviado a cirugía de revascularización por enfermedad coronaria multivascular.

Cuadro 1. Concentraciones séricas de ferritina en ambas tomas y porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)

Paciente	Toma de ferritina		
	Primera (ng/dL)	Segunda (ng/dL)	FEVI
1	222	250	35
2	326	395	45
3	260	445	44
4	543	580	48
5	84	236	40
6	247	249	45
7	327	372	43
8	252	313	48
9	56	352	47
10	804	954	38
11	51	52	48
12	2,207	2,000	32

No se encontró significación estadística respecto de la determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en relación con la primera determinación de ferritina (Figura 1). Asimismo, no se encontró relación entre la determinación de la FEVI y las concentraciones de ferritina en la segunda determinación (Figura 2).

Los únicos resultados que resultaron significativos fueron la determinación de la hemoglobina con valor de $p \leq 0.05$ IC (0.38-0.59) y las con-

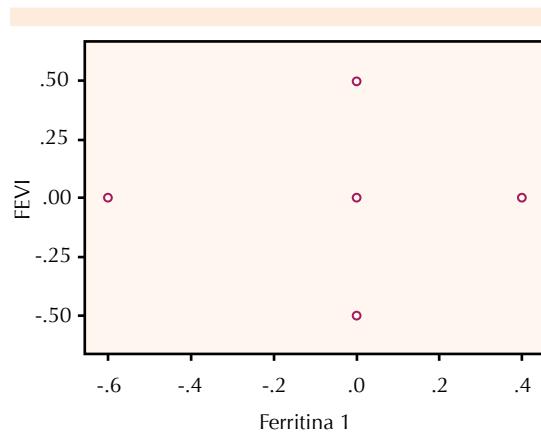


Figura 1. Regresión lineal que muestra la ausencia de significación estadística entre las concentraciones de ferritina al ingreso y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.
p=2.1 IC (0.12-0.19).

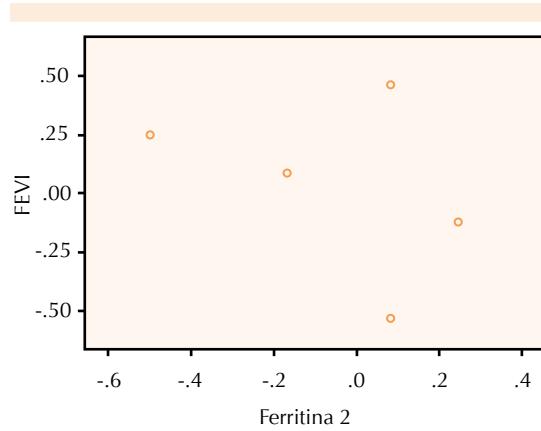


Figura 2. Regresión lineal que muestra la ausencia de significación entre la segunda determinación de ferritina y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.
p=1.8 IC (0.32-0.41).

centraciones de enzimas cardiacas en relación con la FEVI con $p \leq 0.05$ IC (0.42-0.50).

DISCUSIÓN

Hasta el año 2000 otros siete estudios de cohortes reportaron resultados de la asociación

directa entre la ferritina sérica y el riesgo de cardiopatía.⁶⁻¹² Cinco de estos siete estudios^{7-10,12} no encontraron asociación entre la ferritina sérica y el riesgo de enfermedades del corazón, mientras que sólo dos estudios encontraron una asociación positiva significativa.^{6,11,13,14}

Hasta el año 2002 se publicaron nueve estudios de casos y controles en busca de una asociación entre la ferritina sérica y aterosclerosis o enfermedad arterial coronaria¹⁵⁻²³ y siete estudios de cohorte de la asociación entre la saturación de transferrina o sus componentes (es decir, suero, hierro o capacidad total de fijación del hierro) y el riesgo de enfermedad arterial coronaria.²⁴⁻³⁰ Sólo uno de los estudios de casos y controles que utilizó ferritina encontró una asociación significativa.¹⁸

En este estudio no encontramos una asociación significativa entre las concentraciones elevadas de ferritina y su asociación con enfermedad vascular tipo infarto agudo de miocardio.

En estudios realizados en población finlandesa en 1992, se observó que los sujetos con concentración de ferritina mayor o igual a 200 ng/mL tenían dos veces mayor riesgo de infarto agudo de miocardio que los individuos con concentraciones menores,³¹ pero no todos los estudios posteriores confirmaron este hallazgo.³²⁻³⁴

En 2003 Knuiman y su grupo³² y en 2009 Friedrich y colaboradores,³⁴ 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,³⁵⁻³⁶ enfermedad arterial periférica³⁷ y estenosis coronaria³⁸ en relación con el aumento de los depósitos de hierro.

En particular, Wolff y su grupo³⁵ informaron mayor riesgo de aterosclerosis por incremento

significativo de desviación estándar de ferritina en hombres, pero no en mujeres. De modo similar, Haidari y colaboradores³⁸ observaron que los hombres con mayores concentraciones de ferritina tenían mayor 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 acerca 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 oxi-esteroles, LDL oxidadas, PCR, IL-6 y moléculas de adhesión celular.³⁹⁻⁴³ Más aún, se ha propuesto a la elevación de la concentración sérica de ferritina como un componente del síndrome de resistencia insulínica y como factor de riesgo de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.⁴⁴⁻⁴⁶

De hecho, 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.⁴⁷

Diversos estudios evidenciaron la existencia de hierro en placas ateroscleróticas, más específicamente en macrófagos y células espumosas,⁴⁸⁻⁵⁰ tipos celulares con un papel clave en la progresión de las lesiones ateromatosas.^{51,52} Más aún, la concentración de hierro en las lesiones ateroscleróticas correlacionó con las concentraciones de colesterol de las placas,⁴⁸ con marcadores de oxidación de proteínas y de lípidos, con la severidad de las lesiones y con las concentraciones plasmáticas de ferritina.^{49,50}

El estudio de casos y controles descrito por Holey y su grupo en 2012 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.⁵³

A diferencia del estudio descrito por Holey, nosotros no encontramos relación significativa entre las concentraciones de ferritina y el evento agudo de infarto.

En su artículo publicado recientemente, Domínguez-Rodríguez y su grupo demostraron que las concentraciones de ferritina menores a las normales podrían indicar un mal pronóstico en un grupo de pacientes con infarto con elevación del segmento ST 30 días después del evento agudo.⁵⁴

En un estudio experimental, la inducción de la isquemia de miocardio a través de la oclusión coronaria en perros demostró desencadenar incrementos locales 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 podrían servir como mecanismo protector local contra la lesión por isquemia-reperfusión,⁵⁵ por lo que podría considerarse molécula antiisquémica con aumentos compensatorios durante la isquemia miocárdica.

No se han establecido las concentraciones de hierro y ferritina para ser consideradas una molécula antiisquémica celular endógena, principalmente sobre la base de sus características antioxidantes y, por tanto, podrán sugerirse para ser un 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.



CONCLUSIONES

En nuestro estudio, las concentraciones de ferritina no fueron significativas en el infarto agudo de miocardio y tampoco tienen relación con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posinfarto agudo de miocardio.

Se requieren estudios con mayor número de pacientes para aseverar estas conclusiones; sin embargo, este estudio piloto pretende ser un referente en la investigación en este ramo.

Aún no se ha definido de manera fisiopatológica la relación entre estos posibles marcadores de inflamación y su progresión en la placa de atherosclerosis y, por consiguiente, factor de riesgo de infarto agudo de miocardio.

REFERENCIAS

1. Del Castillo Rueda A. Protocolo diagnóstico de las ferritinemias elevadas 2008;10:1299-1301.
2. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. World J Gastroenterol 2009;15:4617-4626.
3. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin-a novel risk factor in acute myocardial infarction. Indian Heart Journal 2012;173-177.
4. 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.
5. Sempers 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.
6. Salonen JT, Nyssönen 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.
7. 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.
8. 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.
9. Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, et al. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. Eur Heart J 1994;15:1599-1603.
10. Frey GH, Krider DW. Serum ferritin and myocardial infarct. West Virginia Medical J 1994;90:13-15.
11. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberholzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis. Circulation 1997;96:3300-3307.
12. 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.
13. Salonen JT, Nyssönen K, Salonen R. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 1994;331:1159.
14. Toumainen TP, Punnonen K, Nyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction. Circulation 1998;1461-1466.
15. 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.
16. Solymoss BC, Marcil M, Gilfix BM, Gelinas F, et al. The place of ferritin among risk factors associated with coronary artery disease. Coronary Artery Disease 1994;5:231-235.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Rengstrom J, Tonrvall P, Kallner A, Nilsson J, Hamsten A. Stored iron levels and myocardial infarction at a young age. Atherosclerosis 1994;106:123-125.
21. 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.
22. van der Schouw YT, Verbeek A, Ruijs J. ROC curves for the initial assessment of new diagnostic tests. Family Practice 1992;9:506-511.
23. Eichner JE, Qi H, Moore WE, Schechter E. Iron measures in coronary angiography patients. Atherosclerosis 1998;136:241-245.
24. Sempers 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.
25. 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.
26. Baer DM, Tekawa IS, Hurley LB. Iron stores are not associated with acute myocardial infarction. Circulation 1994;89:2915-2918.

27. Reunanen A, Takkunen H, Knek P, Sappanen R, Aromaa A. Body iron stores, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J Intern Med* 1995;238:223-230.
28. Asperen IA van, Feskens EJM, 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.
29. Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Serum iron and fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994;5:243-246.
30. 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.
31. Salonen JT, Nyssonnen 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.
32. Knuiman 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.
33. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation* 1999;99:852-854.
34. 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.
35. 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.
36. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberholzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997;96:3300-3307.
37. Menke A, Fernandez-Real JM, Muntnar P, Guallar E. The association of biomarkers of iron status with peripheral arterial disease in US adults. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:34.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Tuomainen TP, Diczfalusy U, Kaikkonen J, Nyssonnen 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.
43. Brouwers A, Langlois M, Delanghe J, et al. Oxidized low-density lipoprotein, iron stores, and haptoglobin polymorphism. *Atherosclerosis* 2004;176:189-195.
44. Brudevold R, Hole T, Hammerstrom J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS One* 2008;3:3547.
45. 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.
46. 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.
47. Tuomainen TP, Nyssonnen 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Li W, Ostblom M, Xu LH, et al. Cytoidal effects of atheromatous plaque components: the death zone revisited. *FASEB J* 2006;20:2281-2290.
53. Holay MP, Choudhary AA, Suryawanshi SD. Serum ferritin-a novel risk factor in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2012;64:173-177.
54. Dominguez-Rodriguez A, Carrillo-Perez TM, 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.
55. Loncar R, Flesche CW, Deussen A. Myocardial ferritin content is closely related to the degree of ischaemia. *Acta Physiol Scand* 2004;180:21-28.