

Vücut Demir Depoları ve Koroner Kalp Hastalığı Riski

Dr. Mehmet ERSÖZ, Dr. İhsan KÜÇÜKYURT

İzmit Devlet Hastanesi, KOCAELİ

✓ Vücut demir deposu ile koroner kalp hastalığı riski arasında bir ilişki olduğu iddia edilmektedir. Bazı yazılarda vücut demir deposunun fazla olması halinde koroner kalp hastalığı riskinin arttığı rapor edilmiş, fakat diğer çalışmalarda böyle bir bağlantının bulunmadığı bildirilmiştir. Fazla vücut demirinin koroner kalp hastalığı riskini artırdığı hipotezi, demir fazlalığının toksik etkilerle miyokard zedelenmesini artırdığının hayvan deneylerinde gösterilmesiyle desteklenmiştir.

Bu çalışma akut miyokard infarktüsü nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarımızın vücut demir depolarının bilinmesi için planlanmıştır ve hastalarımızın vücut demir depoları normal sınırlar içinde bulunmuştur. Vücut demir deposunu gösteren serum ferritin ve transferrin satürasyonu ölçümleri inflamasyondan etkilenir ve akut koroner kalp hastalıklarında bir inflamatuvar komponent bulunabilir. Bu nedenle demir deposu göstergeleri vücut demir deposu ile koroner kalp hastalığı riski hipotezini yeterli desteklememektedir. Koroner kalp hastalığı ile gıda ve ilaçlarla alınan Non-Hem demir alınımı arasında ilişki bulunamamıştır, ancak başlıca kırmızı et yenilmesiyle alınan Hem demirinin fazla alınmasıyla miyokard infarktüsü riski arasında doğrudan bir ilişki olduğu fikri reddedilememiştir. Bu nedenle fazla demir deposunun koroner kalp hastalığı riskini artırdığı hipotezinin reddedilmesi için daha fazla çalışma gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Vücut Demir Depoları, Koroner Kalp Hastalığı.

✓ It has been suggested that there was an association between higher body iron stores and the risk of coronary heart disease. In some of these studies it has been reported that the risk of coronary heart disease increased when the body iron stores was high. In other studies no association has been found. The hypothesis that high body iron stores may increase the risk of coronary heart disease has been supported by experiments in animals indicating that iron overload increase myocardial damage with its toxic effects.

This study was designed to determine the body iron stores of our hospitalized patients with acute myocardial infarction and the body iron stores have been found within normal limits. The measurement of serum ferritin and transferrin saturation, which indicates the level of body iron store, can be affected by inflammation and acute coronary disease may have an inflammatory component. For that reason, iron indicators do not support the hypothesis that high iron store is directly related to the risk of coronary heart disease. No association between the intake of Non-Heme iron (from food and supplements) and the risk of coronary heart disease has been found. Nevertheless, it has not been rejected that the risk of myocardial infarction is directly related to over-intake of Heme iron (obtained mainly from red meat). Stronger evidence is needed before the hypothesis that greater iron stores increase the incidence of coronary heart disease may be rejected.

Key words: Body Iron Stores, Coronary Heart Disease.

Kadınlarda orta yaşlarda menopozla birlikte koroner kalp hastalığı insidansı belirgin olarak artmaktadır. Bilateral oofektomi nedeni ile erken menopoz oluşan ve estrogen tedavisi almayan kadınlarda koroner kalp hastalığı riski aynı yaş grubundaki premenopozal kadınlardan 2.2 kat fazla bulunmuştur⁽¹⁾. Ancak doğal menopoz ile

koroner kalp hastalığı riskinde benzer şekilde artış pek gözlenmemiştir⁽²⁾.

Postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde, premenopozal kadınlara oranla koroner kalp hastalığı riskinin daha yüksek olması 1981 yılında Sullivan JR tarafından premenopozal kadınlara göre diğer grupta bulunanların vücut demir depolarının daha

yüksek olmasıyla açıklanabileceği öne sürülmüştür⁽³⁾. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada vücut demir deposu ile koroner kalp hastalığı riski arasında ilişki bulunduğu, bu ilişkinin serum ferritin ve diyetle alınan demir düzeyi ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir⁽⁴⁾. Ayrıca hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ile koroner kalp hastalığı riski arasında zayıf bir ilişki bulunduğu da rapor edilmiştir⁽⁵⁾.

Bu iddialara ters olarak bir çalışmada vücut demir deposu göstergesi olarak alınan transferrin satürasyonu düzeylerinin yüksekliği ile koroner kalp hastalığı ve akut miyokard infarktüsü arasında doğrudan ilişki olmadığı, fakat serum transferrin satürasyonu ile kardiyovasküler mortalite arasında ters bir ilişki olabileceği rapor edilmiştir⁽⁶⁾. Bu tartışmanın açıklığa kavuşturulması gerekir. Zira ülkemizde halsizlik, iştahsızlık, kansızlık gibi yakınmaları olan hastalara sıklıkla demir içeren oral veya parenteral ilaçlar önerilmekte, böylece bilinçsiz ve gereksiz olarak demir preparatları tüketilmektedir. Bu nedenle vücut demir deposu ile koroner kalp hastalığı arasında doğrudan ilişkinin olup olmadığının bilinmesi ülkemiz insanları için özellikle faydalı olacaktır. Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü nedeniyle hastanemiz koroner bakım ünitesine yatırılan hastaların vücut demir depoları hakkında bilgi edinilmek üzere serum transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri tetkik edilmiştir.

MATERYAL VE METOD

İncelenen hastalar İzmit Devlet Hastanesine başvuran ve akut miyokard infarktüsü tanısı konan hastalardan oluşmaktadır. Akut miyokard infarktüsü tanısı; klinik belirti ve bulgular, EKG, CK-MB, LDH, AST (SGOT), ALT (SGPT) tetkikleriyle ko-

nulmuştur. Son altı ay içinde veya halen anemi tedavisi için oral demir preparatı alanlar, son üç ay içinde bir hastalık nedeniyle kan trasfüzyonu yapılanlar ile kronik bir hastalık nedeniyle ilaç (demir preparatı, aspirin, NSAID gibi) kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışma için hastalardan serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin düzeyleri için kan örneği alınmış ve hemen laboratuara gönderilmiştir. Serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesi hastanemiz biyokimya laboratuvarında Ferrozine Kalorimetrik Test yöntemi ile (Sclavo Diagnostici, Italy) ölçülmüş olup; normal değerleri serum demiri için 60-150 µg/dl, serum demir bağlama kapasitesi için 270-410 µg/dl dir. Serum ferritin düzeyleri bir özel laboratuvarında Solid Faz ¹²⁵I immünoradiometrik test yöntemi ile ölçülmüş olup; normal değeri erkekte 22-450 µg/ml, kadında 11-120 µg/ml dir. Serum demiri ve transferrin satürasyonu diürenal varyasyon gösterdiğinden⁽⁷⁾ tüm hastalarda serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve ferritin için kan örnekleri sabah saat 9-10 arasında alınmıştır. Transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri inflamasyonla etkilendiği için⁽⁸⁾ hastalardan yatışlarından en az 48 saat geçtikten sonra kan örnekleri alınmıştır. Bu nedenle çalışma kapsamına alınan, ancak ilk 48 saat içinde ölen hastalardan kan alınamamıştır ve bu hastalar çalışma dışı kalmışlardır. Bu süre içinde gerek klinik muayene bulgularına; gerek sedimentasyon, CRP ve lökosit sayımı gibi bulgulara bakarak hastalarda inflamasyon halinin olup olmadığı araştırılmış ve hastalarda bir inflamasyon halinin olmadığı düşünülmüştür. Hastaların hiçbirisine trombolitik tedavi uygulanmamıştır. Hastaların beslenme ile günlük ortalama demir alımları hakkında fikir edinmek üzere

yapılan sorgulamada gıda rejimleri ve ne düzeyde Hem-demiri aldıkları konusunda yeterli bilgi alınamamıştır. Hastalar Koroner Bakım Ünitesine alındıktan sonra üç gün içinde tuzsuz sulu gıdalar almışlardır ve bu rejimin demir içeriği yok denecek kadar az olduğundan demir deposunu etkilemeyeceği kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastalara ait bulgular Tablo I'de özetlenmiştir. Hastalarımızda ortalama hemoglobin değeri 13.5 ± 2.0 gm/dl bulunmuştur. Hastalardan 9'unda (%21) ölçülen hemoglobin değeri 12 gm/dl'den az bulunmuş olup; 9 hastanın 6'sı erkek, 3'ü kadındır. En düşük hemoglobin değeri 10.2 gm/dl dir. Hastaların 9'unda (%21) ölçülen hemoglobin değeri 15 gm/dl'den yüksektir ve en yüksek değer 20.6 gm/dl'dir. Hastaların ortalama hematokrit değeri 40 ± 5.6 bulunmuştur. Bu çalışma sırasında akut miyokard in-

farktüsü tanısı ile daha önceki üç yıl içinde koroner bakım ünitesine yatırılmış 331 hastanın hematokrit değerleri gözden geçirilmiş ve ortalama 39.8 ± 5.6 bulunmuştur. Hastalarda sedimantasyon değerleri (Westergren metodu ile) ortalama bir saatte 27.7 ± 20.9 mm bulunmuş olup normalden biraz yüksektir. Hastaların serum demiri ortalaması 74.1 ± 23.5 µg/dl, serum demiri bağlama kapasitesi ortalama 330.0 ± 23.4 µg/dl, transferrin satürasyonu ortalama 22.7 ± 8.1 (%) bulunmuş olup, bu değerler normal sınırlar içindedir. Hastalarımızın serum ferritin düzeyi ortalama 73.5 ± 48.0 µg/ml bulunmuş olup normal sınırlar içindedir. Transferrin satürasyonu %15'den düşük 5 hasta (%11) tespit edilmiş olup, bu değerlerin %60'dan büyük olduğu hasta yoktur. Hastalardan 2(%4.7) tanesinde serum ferritin düzeyi 200 µg/ml'den yüksek bulunmuştur.

Tablo-1 : Hastalara ait bulgular (ortalama \pm SE)

	Erkek	Kadın	Toplam
Hasta Sayısı	36	6	42
Yaş (yıl)	51 ± 9	64 ± 12	53 ± 10
Hemoglobin (gm/dl)	13.7 ± 1.9	12.4 ± 1.9	13.5 ± 2.0
Hematokrit (%)	40.2 ± 5.9	39.0 ± 2.5	40.0 ± 5.6
Sedimantasyon (mm/saat)	27.0 ± 21.9	31.8 ± 15.7	27.7 ± 20.9
Serum Demiri (mg/dl)	74.3 ± 23.1	73.3 ± 27.1	74.1 ± 23.5
Serum Demiri Bağlama			
Kapasitesi (mg/dl)	329.3 ± 26.3	334.1 ± 20.1	330.0 ± 25.4
Transferrin Satürasyonu (%)	22.7 ± 8.0	22.3 ± 9.9	22.7 ± 8.1
Serum Ferritin (mg/ml)	77.2 ± 51.4	50.8 ± 12.1	73.5 ± 48.0

TARTIŞMA

Hayvan deneylerinde demir fazlalığının miyokard zedelenmesini artırdığının gözlenmesi serum demir düzeyinin koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olabileceği düşüncesini doğurmuştur⁽⁵⁾. Bu deneylerde demir bağlayıcı deferoxamin kullanılması miyokard nekrozunu azaltmıştır. Bu etki iskemik miyokarda kan akımının düzelmesiyle oluşan süperoksit ve hidrojen peroksitten oldukça reaktif radikallerin oluşumunun serbest demir ile katalize edilmesine ve miyokard harabiyetinin artmasına bağlanmıştır. Ayrıca serum demirinin LDL'nin oksidasyonunu artırdığı ve ateroskleroza hızlandırdığı öne sürülmüşse de kanıtlar yeterli değildir⁽⁹⁾. Finlandiya'da yapılan çalışmada serum ferritin düzeyi 200 µg/ml'den yüksek olanlarda akut miyokard infarktüsü riskinin iki kat artmış olduğunun görülmesi yüksek serum demir düzeyinin koroner kalp hastalığı riskini artırdığı şüphesini doğurmuştur⁽⁴⁾. Kanada'da yapılan bir çalışmada yüksek serum demir konsantrasyonu olan kadın ve erkekte koroner kalp hastalığı için artmış risk olduğu bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

Öte yandan diğer çalışmalarla bu bulgular doğrulanmamıştır. İzlanda'da yapılan çalışmada serum ferritin ve demir düzeyleri ile miyokard infarktüsü arasında bir ilişki bulunamamıştır⁽¹¹⁾. Ancak serum total demir bağlama kapasitesi ile miyokard infarktüsü arasında ters bir ilişki olabileceği rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada serum transferrin satürasyonu ile akut miyokard infarktüsü riski arasında bağlantı olmadığı rapor edilmiş ve bu çalışmada demir deposu ile kardiyovasküler nedenli mortalite arasında ters bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür⁽⁶⁾. Ancak bu çalışma eleştirilmiş ve hesaplanan transferrin satürasyonunun vücut demir deposu hakkında

zayıf bir gösterge olacağı ve diüurnal varyasyon gösterdiğinden kesin kanı oluşturamayacağı, fakat serum ferritin düzeylerinin vücut demir deposu hakkında daha doğru bilgiler vereceği öne sürülmüştür^(12,13). Demir eksikliği olduğunda transferrin satürasyonunun %15'den az, demir fazlalığında bu oranın %60'dan fazla olduğu kabul edilmektedir⁽⁷⁾. Serum ferritin konsantrasyonu vücutta metabolize edilebilen demir deposu ile orantılı olup demir deposu hakkında bilgi verir. Serum ferritin konsantrasyonu normal sirkadiyen ritm gösterir ve sabahları daha yüksektir. Kronik inflamasyon veya karaciğer hastalığı olanlarda, Lösemi, Hodgkin hastalığı ve bazı malign hastalıklarda artar^(14,15).

Hemoglobin düzeyleri ve hematokrit, kanın oksijen taşıma kapasitesinin ve viskozitenin ölçüsüdür. Birçok çalışmada hemoglobin ve hematokrit değerleri ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki araştırılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur^(16,17,18). Bu çalışmada incelenen hastalarımızın hemoglobin ve hematokrit değerleri ortalaması normal bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmanın başlamasından önceki üç yıl içinde koroner bakım ünitesine yatırılan akut miyokard infarktüsü hastalarımızın hematokrit değerleri ortalaması normal sınırlarda (%39.8±5.6) bulunmuştur. Bu sonuçlara bakarak akut miyokard infarktüsü vakalarımızda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normal olduğunu söyleyebiliriz.

Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü tanısı ile tedavi edilen hastalarda ölçülen serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesi değerlerine göre hesaplanan transferrin satürasyonu değerleri ortalaması ve serum ferritin değerleri ortalaması normal sınırlarda bulunmuştur. İki hastada serum ferritin düzeyi 200 µg/ml'den yüksek bulun-

muştur. Hastalarımızda transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri arasında korelasyon katsayısı(r) 0.81 olarak bulunduğundan bu iki ölçüm arasında kuvvetli bir ilişki olduğu söylenebilir. Hastalarda kan örnekleri yatışlarından 48 saat geçtikten sonra alındığından bu süre içinde ölen hastaların serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin değerleri ölçülemediğinden erken mortalite yönünden değerlendirme yapmak mümkün değildir. Hastaneye yattıktan sonraki bir ay içinde ölen bir hastanın serum ferritin ve transferrin satürasyonu değerleri normal bulunmuştur. Bu nedenle vücut demir deposu ile erken dönem mortalite arasında bir ilişki kurulması da mümkün olmamıştır.

Vücut demir deposu ile koroner kalp hastalığı arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılmasında biyokimyasal ölçüm değerlerini etkileyen faktörlerin ayıklanması gerekir. Transferrin satürasyonu için hesaplanan değerler çok düşük veya çok yüksek olmadığı zaman vücut demir deposu ile zayıf korelasyon gösterir (7,19). Bu nedenle transferrin satürasyonu tek başına koroner kalp hastalığı için risk değerlendirilmesinde yeterli değildir. Serum ferritin düzeyleri vücut demir deposunu gösteren ve transferrin satürasyonuna göre daha stabil bir göstergedir⁽²⁰⁾. Ancak gerek transferrin satürasyonu, gerekse serum ferritin düzeyleri inflamasyonla etkilenir ve kısa sürede belirgin artış gösterir^(8,14,21,22).

Her ne kadar aterosklerozun hücre sel biyolojisi çok iyi bilinmemekle beraber ateroskleroz gelişmesinde ve aterosklerotik plak yırtılmasında makrofajlar önemli etkileri nedeniyle merkezi bir role sahiptir ve makrofajlar kronik inflamasyon göstergesidir⁽²³⁾. Makrofajların lipid meta-

bolizması ve taşınması üzerine etkileri vardır. Ayrıca mitojenik faktör salgılamaları ve toksik ürünler oluşturmasıyla da aterosklerotik plak gelişmesinde etkilidir. Daha da önemlisi plak yırtılmalarına neden olan bazı proteazları salgılar^(24,25). Spekülatif olmakla beraber koroner arterlerin inflamasyonu unstable angina ve akut miyokard infarktüsünün oluşmasında etkilidir ve aterosklerosis ile inflamasyonun ortak benzerlikleri vardır. Makrofajların inflamatuvar mediatörler salgılaması inflamasyon ile tromboz arasında bağlantı kurulabilmesine vesile olabilir. Son zamanlarda koroner kalp hastalığı nedeniyle aniden ölen hastaların koroner arterlerinde adventisya tabakasında fokal inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu, unstable angina ve akut miyokard infarktüsü vakalarında nötrofil aktivasyonu bulunduğu tespit edilmiştir. Aktif angina vakalarında akut faz reaktanlarının artması olayın bir inflamatuvar komponenti olduğunu düşündürmektedir⁽²⁶⁾.

Akut koroner kalp hastalıklarında inflamatuvar komponent olduğu kabul edilirse Finlandiya çalışmasında ferritin düzeylerinin yüksek bulunmasının nedeni inflamasyonla açıklanabilir. Böylece inflamasyon sonucunda vücut demir deposu göstergelerinin yüksek bulunmuş olması nedeniyle artmış demir deposunun koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğu kanısına varmak zorlaşır.

Demir deposu ile koroner kalp hastalığı riski arasında ilgiyi artıran bir diğer neden diyetle yüksek demir alımının riski artırabileceği olasılığıdır. Finlandiya çalışmasında diyetle günlük demir alımı ile akut miyokard infarktüsü riski arasında pozitif ilişki olduğu ve alınan günlük demirin her 1 mg'ı için riskin %5 arttığı öne sürülmüştür⁽⁴⁾. Öte yandan diğer

çalışmalarda diyetle alınan demir ile koroner kalp hastalığı riski arasında ilişki bulunamamıştır^(27,28).

Amerika'da yapılan bir çalışmada kırmızı et yenilmesiyle alınan Hem demiri ile akut miyokard infarktüsü arasında doğrudan ilişki olduğu, öte yandan gıda ve ilaçlarla alınan Non-Hem demir ile ilişki olmadığı rapor edilmiştir⁽²⁹⁾. Bu nedenle Finlandiya çalışmasında hastaların çok miktarda kırmızı et yemelerine bağlı olarak daha fazla Hem demiri almış olmaları pozitif ilişki saptanmasında etkili olabilir. Non-Hem demirin absorpsiyonu vücut ihtiyacına göre ayarlanabilir ve vücut deposu yeterli ise absorpsiyon minimaldir. Eğer vücut demiri ile akut miyokard infarktüsü riski arasında bir ilişki varsa bile bunun Hem demiri nedeniyle olduğu düşünülür⁽¹⁴⁾. Bu nedenle Non-Hem demiri kaynaklarının serbestçe alınmasında bir sakınca yoktur. Hastalarımızda Hem demiri alınımına ışık tutacak kırmızı et yeme alışkanlığı hakkında yeterli bilgi alınamamıştır. Ancak ülkemizde et tüketiminin düşük olması nedeniyle Hem demiri ile akut miyokard infarktüsü arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Östrojen replasman tedavisi alan postmenozal kadınlarda koroner kalp hastalığı riskinin premenopozal kadınlardakine yakın olması, menopozdan sonra koroner kalp hastalığı riskinin artmasının vücut demir deposu fazlalığından çok östrojen düzeyinin azalmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir⁽³⁰⁾. Bir çalışmada postmenopozal östrojen replasman tedavisiyle miyokard infarktüsü riskinde %41 azalma olduğu rapor edilmiştir⁽³¹⁾.

Vücut demir deposu ile akut miyokard infarktüsü riski arasında ilişki kesinlik kazanmış değildir ve kanıtlar yetersizdir. Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü

geçiren hastalarımızın vücut demir depolarının normalden fazla olmadığı tespit edilmiştir. Bulgular vücut demir deposu ile koroner kalp hastalığı arasında bir ilişkinin olmadığını düşündürüyor, fakat hipotezin doğru olmadığını kanıtlamaya yeterli değildir. Ancak koroner kalp hastalığı düşünülen hastalarda risk faktörleri araştırılırken vücut demir deposu hakkında fikir verecek testlerin de yapılması bu konuda bilgi toplanmasına katkıda bulunacaktır.

SONUÇ

Bu çalışmada akut miyokard infarktüsü nedeniyle tedaviye alınan hastalarımızda vücut demir deposu göstergeleri incelenmiş ve normal sınırlarda bulunmuştur. Bu bulgular vücut demir depolarının fazla olması halinde koroner kalp hastalığı riskinin arttığı hipotezini desteklememektedir. Ancak hipotezin reddedilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Geliş Tarihi: 06.11.1995

Yayına Kabul Tarihi: 17.04.1996

KAYNAKLAR

1. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Eng J Med 1987;316:1105-10.
2. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Burning JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. N Eng J Med 1995;322:1758-76.
3. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. Lancet 1981;1: 1293-4.
4. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H et al. High stored iron levels are associa

- ted with excess risk of myocardial infarction in Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-11.
5. Cullen KJ, Stenhouse NS, Wearne KL. Raised hemoglobin and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1981;2:1288-9.
 6. Cullen KJ, Nyssonen K, Korpela H et al. High stored iron and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1981; 2:1288-9.
 7. Beaton GH, Corey PH, Steele C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of *Am J Clin* 1989; 50:Suppl:575-88.
 8. Finch CA, Huebers H. Perspective in iron metabolism. *N Eng J Med* 1982; 306:1520-8.
 9. Sullivan JL. Stored iron and ischemic heart disease: empirical support for a new paradigm. *Circulation* 1992; 86:1036-7.
 10. Morrison HI, Semenciv RM, Wigle DT. Serum iron and risk fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology* 1994; 5:243-6.
 11. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason N et al. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89:102-8.
 12. Ascherio A, Willett WC. Are body iron stores related to the risk of coronary heart disease? *N Eng J Med* 1994; 330:1152-4.
 13. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willett W, Hennekens C. A perspective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1993; 87:688. Abstract.
 14. Cook JD, Blood loss, iron deficiency and iron loading anemia. in Kelly WN (chief-in-editor). *Textbook of Internal Medicine Vol I*. Philadelphia, JB Lippincott Company 1989; 1432-36.
 15. Lipschits DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritine as an index of iron stores. *HN Eng J Med* 1974; 290:1213.
 16. Carter C, McGee D, D, Reed D, Yano K, Stekkermann G. Hematocrit and the risk of coronary heart disease. *The Honolulu Heart Prog. Amer Heart J* 1983; 105:674-9.
 17. CBurch GE, DePascale NP. The hematocrit in patients with myocardial infarction. *JAMA* 1962; 180:63-5.
 18. DPascale NP, Burch GE. Hematocrit in women with myocardial infarction. *JAMA* 1963; 48: 449-55.
 19. Cook JD, CA, Smith NJ. Evaluation of the iron stores of a population. *Blood* 1976; 48:449-55.
 20. Cook JD, Lipschitz DA, Miles LE, Finch CA. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr* 1974; 27:681-7.
 21. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1987; 67:520-82.
 22. Finch CA, Cook JD. Iron deficiency. *Amer J Clin Nutr* 1984; 39:471-7.
 22. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *N Eng J Med* 1986; 314:485-98.
 24. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326:242-50.
 25. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew Te et al. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989; 320:915-20.
 26. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "ac-

- tive" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65:168-72.
- 27.** Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ et al. Dietary iron intake and the risk of coronary disease among men. *Circulation* 1993; 87:692. Abstract.
- 28.** Cooper Rs, Liao Y. Iron stores and coronary heart disease: negative finding in the NHANES I. Epidemiologic Follow-up Study. *Circulation* 1993; 87:686. Abstract.
- 29.** Ascherio A, Willett WC, Rimm EB et al. Dietary iron intake and the risk of coronary disease among men. *Circulation* 1994; 89:969-74.
- 30.** Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Eng J Med* 1994; 330:1062-70.
- 31.** Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 326:1406-15.