

COMMENT JE DIAGNOSTIQUE UNE CARENCE MARTIALE ?

Sigismond Lasocki, Emmanuel Rineau, Laurence Carlier

Pole d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU d'Angers et UMR
CNRS 6214 - INSERM 771, Université d'Angers. E-mail : sigismond@
lasocki.com

INTRODUCTION

La carence martiale (CM) est la première cause d'anémie dans le monde et la carence la plus fréquente. L'anémie est une pathologie extrêmement fréquente dans la population générale, d'autant plus que l'âge moyen avance [1]. C'est donc une pathologie très fréquemment rencontrée en anesthésie [2] et en réanimation [3]. En outre la carence martiale *per se*, en dehors de l'anémie, est également responsable de symptomatologies fréquemment rencontrées en péri-opératoire ou en réanimation comme la fatigue ou la faiblesse musculaire. Ainsi il a été récemment montré que le traitement martial permet de corriger la fatigue de femmes non anémiques [4] et améliore les distances parcourues au test de 6 minutes par des patients insuffisants cardiaques, là encore indépendamment de la présence d'anémie [5]. Enfin, bien entendu, les saignements sont responsables de pertes de fer et peuvent être à l'origine de CM. Ainsi, on comprend que le diagnostic de la carence martiale doit être une préoccupation pour les anesthésistes-réanimateurs aussi bien en péri-opératoire qu'en réanimation.

Cependant, le diagnostic de la carence martiale n'est pas toujours aisé, en particulier en présence d'inflammation ; le marqueur principal de la CM, la ferritine, étant alors plus un reflet du syndrome inflammatoire que des réserves martiales. La meilleure connaissance du métabolisme du fer et de sa régulation par l'hormone hepcidine [6] ainsi que le développement de biomarqueurs permettent aujourd'hui de proposer des algorithmes diagnostiques, même en situation inflammatoire [7]. Nous aborderons donc le diagnostic de la carence martiale en fonction des différentes situations cliniques que l'on peut rencontrer en anesthésie et réanimation (figure 1).

Comme pour tout diagnostic, la méthode de choix dépend de la prévalence de la pathologie et de la pertinence des outils. Le dosage de la ferritine est le marqueur de choix, mais ne peut être utilisé en postopératoire ou en présence d'inflammation. CM = Carence martiale ; Hb = hémoglobine ; RsTf = récepteur soluble de la transferrine.

LES DIFFÉRENTES SITUATIONS CLINIQUES

Préopératoire	Postopératoire	Inflammation (réanimation)
Prévalence • Population générale 5-10% • Orthopédie 20 % • Cardiologie 40 %	Prévalence • Méconnue !	Prévalence • Admission 10-40 %
Qui, Quand ? • Chirurgie potentiellement hémorragique • (Micro)saignements (cancers digestifs, gynéco...) • Anémie préopératoire	Qui, Quand ? • Saignements peropératoires importants • Anémie préopératoire sans bilan	Qui, Quand ? • Durée de séjour prolongée • Anémie
Méthode diagnostique • Ferritine ($< 100 \mu\text{g.l}^{-1}$)	Méthode diagnostique • Numération ($\text{Hb} < 10 \text{ g.dl}^{-1}$)	Méthode diagnostique • Algorithme complexe : $\text{RsTf}/\log \text{ferritine}$ • A venir : Hcpidine

Figure 1 : Diagnostic de la carence martiale selon les différentes situations cliniques.

1. LA CARENCE MARTIALE EN PRÉOPÉRATOIRE : DIAGNOSTIC ET PRÉVALENCE

1.1. PRÉVALENCE DE LA CM DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

La carence martiale est définie comme un état où il n’y a pas suffisamment de fer pour maintenir les fonctions physiologiques du sang, des muscles et du cerveau. Une carence martiale peut exister en l’absence d’anémie, si elle ne dure pas depuis assez longtemps ou si elle n’est pas assez sévère pour faire chuter les taux d’hémoglobine (Hb) en-dessous des seuils définis d’anémie (i.e. : 13 g.dl^{-1} pour les hommes et 12 g.dl^{-1} pour les femmes). Cependant, il existe peu de données sur la carence martiale en dehors de l’anémie.

La prévalence de la CM dans la population générale est donc méconnue. Elle dépend de nombreux facteurs, notamment socio-économiques. Ainsi, si la prévalence dans la population est autour de 1 % chez les hommes et de 11 % chez les femmes en âge de procréer (étude américaine NHAMES III [8], sur 24 894 personnes), elle peut s’élever à plus de 20 % chez les plus pauvres par exemple [8]. En effet, les valeurs « normales » de ferritine, en plus de varier en fonction du statut inflammatoire, sont dépendantes de l’âge et du sexe du patient [9]. En utilisant uniquement la valeur de ferritine comme marqueur de carence (i.e. une ferritine $< 15 \mu\text{g.l}^{-1}$), la prévalence de la carence martiale serait de 30 % chez les jeunes femmes américaines et de 33 % pour les Suédoises (selon les données de l’étude NHANES II [9]). En utilisant des critères plus stricts (avoir deux tests sur trois positifs), l’incidence ne serait que de 10 % chez les femmes jeunes [8].

La prévalence de la carence martiale est encore plus importante lorsque l'on s'intéresse non plus à la population générale, mais à des populations de patients : elle est autour de 20 % en préopératoire d'orthopédie [10] et autour de 40 % pour des patients « cardiaques », soit en préopératoire de chirurgie cardiaque [11], soit chez des patients insuffisants cardiaques [12].

La prévalence de l'anémie est mieux connue, et représente un véritable problème de santé publique à l'échelle mondiale, concernant un quart de la population [13]. En outre, la prévalence de l'anémie augmente avec l'âge, pouvant concerner autour de 20 % de la population des sujets âgés [1]. Une proportion importante de ces anémies (entre 33 et 66 %) est carencielle, la carence martiale représentant plus des 2/3 des carences [1, 14]. La population générale, et par conséquent la population des patients opérés, vieillissant, on comprend que la question de l'anémie et de la carence martiale devient une préoccupation des anesthésistes réanimateurs. De fait, la prévalence de l'anémie en préopératoire d'orthopédie est autour de 25 % en chirurgie réglée pour prothèse et de 45 % pour les fractures du col [15]. Enfin, les données récentes confirment que l'anémie préopératoire est associée à une morbi-mortalité importante, chez les patients ayant ou non des antécédents de cardiopathie ou un terrain cardiovasculaire [2, 16]. Il y a donc un intérêt à diagnostiquer l'anémie en général et la CM en particulier, puisqu'elle représente une cause très facilement curable de ces anémies.

1.2. QUAND ET COMMENT DIAGNOSTIQUER LA CM EN PRÉOPÉRATOIRE ?

Comme nous venons de le voir, il existe des CM avec ou sans anémie. En l'absence d'anémie, une fatigue importante, une faiblesse musculaire, un trouble de la concentration voire des troubles des phanères peuvent être associés à une CM. Bien entendu, ces tableaux cliniques ne font pas partie de l'évaluation anesthésique préopératoire habituelle. C'est donc bien devant une anémie que le diagnostic de carence martiale peut être discuté. Comme pour tout diagnostic, la performance des tests diagnostiques dépend de la probabilité pré-test, en d'autres termes de la prévalence de la CM dans la population considérée.

Le métabolisme du fer est un cycle quasiment fermé (voir [6, 17] pour revue). Il n'existe pas de voie physiologique connue d'excrétion du fer, en dehors de pertes par micro-saignements et desquamation cellulaires (de cellules digestives, cutanées etc...). Ces pertes quotidiennes sont très faibles (autour de 1 à 2 mg pour un total de 4 à 5 g de fer dans l'organisme). Deux facteurs peuvent donc concourir à la constitution de la CM : un excès de pertes (notamment par saignements digestifs) ou un défaut d'apport (notamment par une alimentation pauvre en produits carnés). On comprend bien que la prévalence de la carence martiale est plus importante chez les femmes en âge de procréer, voir multipares, chez les végétariens ou chez des patients opérés de chirurgie colique pour néoplasie. La recherche d'une CM sera donc plus facilement réalisée chez ces patients.

Un collègue d'expert a récemment recommandé de réaliser systématiquement 4 semaines avant une chirurgie orthopédique et, en présence d'anémie, un bilan martial [18]. D'autres avaient également recommandé de réaliser un bilan martial avant toutes chirurgies réglées, potentiellement hémorragiques ou nécessitant potentiellement une transfusion péri-opératoire [19]. Suivant ces différentes recommandations, et en les élargissant à tous types de chirurgie lourde potentiellement hémorragique, nous proposons de rechercher une CM

en présence d'une anémie ($Hb < 12 \text{ g.dl}^{-1}$ chez la femme ou $< 13 \text{ g.dl}^{-1}$ chez l'homme) avant une chirurgie majeure. Le bilan martial pourra être proposé d'emblée (en même temps que la numération) si le patient rapporte une histoire récente d'anémie, des saignements ou s'il est végétarien. Sinon le bilan martial (cf. infra) sera réalisé devant les résultats de la numération sanguine.

Ces différentes recommandations [18, 19] proposent comme « bilan martial » d'associer un dosage de ferritine plasmatique au dosage de la saturation de la transferrine (obtenu par calcul à partir des dosages de fer sérique et de transferrine). Cependant, un groupe d'expert de l'HAS a très récemment défini les examens de choix pour le diagnostic de la CM et retenu principalement la ferritine, dans les situations « simples », c'est-à-dire en dehors de contextes inflammatoires (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf)

En l'absence de contexte inflammatoire, ou de situation particulière, le marqueur de choix de la CM est la ferritine plasmatique. Ainsi, en préopératoire, on peut proposer un dosage isolé de ferritine plasmatique et retenir une valeur $\leq 100 \mu\text{g.l}^{-1}$ pour définir la CM [10, 11].

2. DIAGNOSTIC DE LA CARENCE MARTIALE EN POSTOPÉRATOIRE

Si l'anémie est fréquente en préopératoire, elle l'est encore plus en postopératoire, notamment après chirurgie majeure.

Cependant, les chirurgies majeures s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire plus important que les chirurgies mineures. Il a été mesuré que le pic d'interleukine-6 était à J1 postopératoire (c'est cette cytokine qui est associée à la synthèse de l'hepcidine) et celui de la CRP (C-Reactive Protein) à J5 [20]. Mais surtout, cette inflammation postopératoire est associée à une élévation de la ferritine dès J1 et maximale vers J5 [20]. En d'autres termes, le marqueur habituel de la CM n'est plus utilisable en période postopératoire !

Il faut donc revenir vers la physiologie du métabolisme du fer pour se souvenir que les 2/3 du fer sont contenus dans l'Hb et que toute perte d'Hb constitue une perte directe de fer. Les réserves physiologiques de fer sont de l'ordre de 500 à 1000 mg, ce qui permet la synthèse de 2 à 3 g.dl^{-1} d'Hb pour un sujet de 70 kg. On peut donc simplement considérer que les réserves physiologiques permettent de « normaliser » un taux d'Hb lorsque celui-ci est autour de 10 g.dl^{-1} , mais qu'elles sont insuffisantes en dessous. En outre, ces réserves peuvent être diminuées en préopératoire.

Ainsi, nous proposons que l'indication du traitement martial (corollaire du diagnostic de CM) en postopératoire soit portée sur le taux d'Hb et non sur la ferritine et dépende de l'existence d'une anémie préopératoire (i.e. de réserves préopératoires basses).

Nous distinguons alors trois cas de figures :

- Hb postopératoire $> 10 \text{ g.dl}^{-1}$, pas de saignement postopératoire ni d'anémie préopératoire : pas de CM à traiter.
- Hb postopératoire > 10 mais $< 12 \text{ g.dl}^{-1}$ avec anémie préopératoire, les réserves en fer sont alors probablement insuffisantes pour permettre une remontée rapide du taux d'Hb et un traitement martial peut être proposé (en per os ou iv, selon la tolérance de l'anémie).

- Hb postopératoire $< 10 \text{ g.dl}^{-1}$. Quel que soit l'état des réserves préopératoires, elles seront insuffisantes pour couvrir les besoins de l'érythropoïèse et un traitement martial, probablement intraveineux, s'impose.

3. LA CARENCE MARTIALE EN RÉANIMATION : DIAGNOSTIC DE LA CM EN SITUATION INFLAMMATOIRE

C'est la situation des patients de réanimation, qui ont pratiquement tous un syndrome inflammatoire, même modéré. Ceci explique que le métabolisme du fer et les marqueurs biologiques habituels soient très perturbés chez ces patients [17]. En particulier la ferritine n'est plus utilisable. Il faut donc faire appel à d'autres marqueurs biologiques [7, 21]. Cependant comme nous allons le voir, ce diagnostic n'est pas si rare en réanimation.

3.1. LA CARENCE MARTIALE EN RÉANIMATION N'EST PAS SI RARE !

Bien entendu, la prévalence de la CM dépend avant tout de la méthode diagnostique utilisée et des seuils retenus. Dans les études réalisées sur les populations générales les seuils diagnostiques utilisés, notamment pour la ferritine, sont très bas (ferritine $< 12 \mu\text{g.l}^{-1}$, saturation de la transferrine $< 15 \%$ et Zinc Protoporphyrine (ZPP) $> 1,24 \mu\text{mol.l}^{-1}$ de Globules Rouges (GR)). Evidemment ces seuils ne peuvent être utilisés en contexte inflammatoire, comme c'est le cas en réanimation.

Peu d'études ont estimé ou mesuré la prévalence de la CM en réanimation et elles utilisent toutes des critères diagnostiques différents [22-28]. Dans ces études il est retrouvé une prévalence de CM entre 9 et 38 % à l'admission. Ceci est cohérent avec la prévalence retrouvée dans des populations de patients (et non de sujets « sains » comme dans la cohorte suscitée [8]) par exemple en chirurgie orthopédique réglée (20 % [10]) ou en chirurgie cardiaque (37 % [11]).

Il est surtout intéressant de noter que dans ces études la CM est associée, bien entendu, à une augmentation de la probabilité d'être transfusé [23, 26], mais aussi à bien d'autres complications (durées de séjour prolongées, infection, insuffisance rénale notamment) [22, 23, 28]. Enfin, seule une des études suscitées a évalué la survenue de CM au fur et à mesure du séjour en réanimation. Dans cette étude, nous avons observé que si 10 % des patients avaient une CM à l'inclusion, près de la moitié d'entre eux change de profil martial durant leur séjour, et 25 % développent une CM [24].

Enfin, il n'existe pas de donnée sur la prévalence de la CM à la sortie de réanimation ou à distance, même si l'analyse des données existantes (en particulier de l'étude de Bateman et al. qui ont réalisé un suivi sur 6 mois des patients après un séjour en réanimation [29]) laisse penser que cette prévalence n'est pas nulle. De fait, les pertes sanguines (et donc de fer) sont importantes durant le séjour en réanimation [30] et plus de 90 % des patients sont anémiques à la fin de leur séjour [31]. Il semble donc important de pouvoir faire le diagnostic de CM.

3.2. LES DIFFÉRENTS MARQUEURS BIOLOGIQUES DISPONIBLES

Plusieurs marqueurs biologiques ont été proposés pour mettre en évidence soit une réelle diminution des réserves en fer (CM « vraie »), soit une carence martiale fonctionnelle (ou CM en présence d'inflammation) [6, 17, 21, 32]. Cette dernière s'observe lorsqu'il existe un déséquilibre entre les besoins en fer de

l'érythroïèse médullaire et les apports plasmatiques. Ce déséquilibre est à l'origine d'une hémoglobinisatation insuffisante des globules rouges, mise en évidence par plusieurs paramètres [7, 21, 33].

3.2.1. LE POURCENTAGE DE GLOBULES ROUGES HYPOCHROMES (% HYPO)

Ce paramètre est donné par les analyseurs de numération sanguine (par 2 des 3 fabricants) et peut donc être obtenu sans surcoût ! Il est présent en cas de CM ancienne, datant de 2 à 3 mois et capable de retentir sur l'ensemble des globules rouges. Une valeur > 10 % est indicative de CM [22].

3.2.2. LE CONTENU RÉTICULOCYTAIRE EN HB (RETHe)

Là encore, ce paramètre est disponible sur l'analyseur de numération, à condition de réaliser un dosage de réticulocytes. A la différence du % HYPO, le RetHe est beaucoup plus rapidement altéré, la durée de vie des réticulocytes n'étant que de 2 jours. Un contenu < 29 pg indique une CM [23].

3.2.3. LE RÉCEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE (RSTf)

Ce marqueur est utilisé de longue date pour rechercher la CM [34]. Il a pour intérêt majeur de ne pas être influencé par l'inflammation. C'est un reflet de la demande érythroïétique en fer. Il s'agit d'un dosage par méthode ELISA, simple, reproductible, même s'il n'existe pas de standard permettant de comparer les différents kits de dosages. Il est au mieux utilisé sous la forme d'un index (l'index de ferritine). Ainsi un ratio RsTf/(log ferritine) élevé (> 0,7 ou 2 selon la trousse de dosage) est indicateur de CM [7, 35].

3.2.4. LA ZINC-PROTOPORPHYRINE ÉRYTHROCYTAIRE (ZPP)

Il s'agit d'un dosage spécifique, relativement simple (plusieurs méthodes sont disponibles). C'est là encore le marqueur d'un défaut d'hémoglobinisatation des globules rouges (qui incorporent un atome de Zinc au lieu du Fer lors de la synthèse de l'hème). Les seuils diagnostics sont variables selon les méthodes de dosages utilisées. Au mieux, le taux de ZPP est rapporté au taux d'Hb ou au volume de globule rouge. Un ratio élevé indique une CM [36].

3.2.5. L'HEPCIDINE

C'est l'hormone qui régule le métabolisme du fer. C'est très probablement le meilleur marqueur de CM en situation inflammatoire [6, 24]. Malheureusement, son dosage reste du domaine de la recherche, même si de nombreuses méthodes de dosage sont en voie de développement [37]. En présence de CM, il est attendu une diminution de l'hepcidine.

Aucun de ces marqueurs ne peut être utilisé individuellement, en dehors de l'hepcidine qui n'est pas encore disponible largement, et il convient de les utiliser au sein d'algorithmes.

3.3. LES ALGORITHMES DIAGNOSTIQUES

Plusieurs algorithmes ont été proposés pour faire le diagnostic de CM dans les situations complexes. Ils reposent sur l'association des différents marqueurs décrits ci-dessus [7, 21, 35, 38]. L'utilisation de ces algorithmes dépend évidemment du contexte : bilan d'une anémie, étude observationnelle, recherche d'indication de traitement ? Surtout, ils ne sont pour le moment pas validés.

Nous proposons un algorithme simple, opérationnel, pour décider de traiter un patient en présence d'inflammation « sans excès » (figure 2) [7]. Cet algorithme peut être adapté localement en fonction du marqueur biologique disponible.

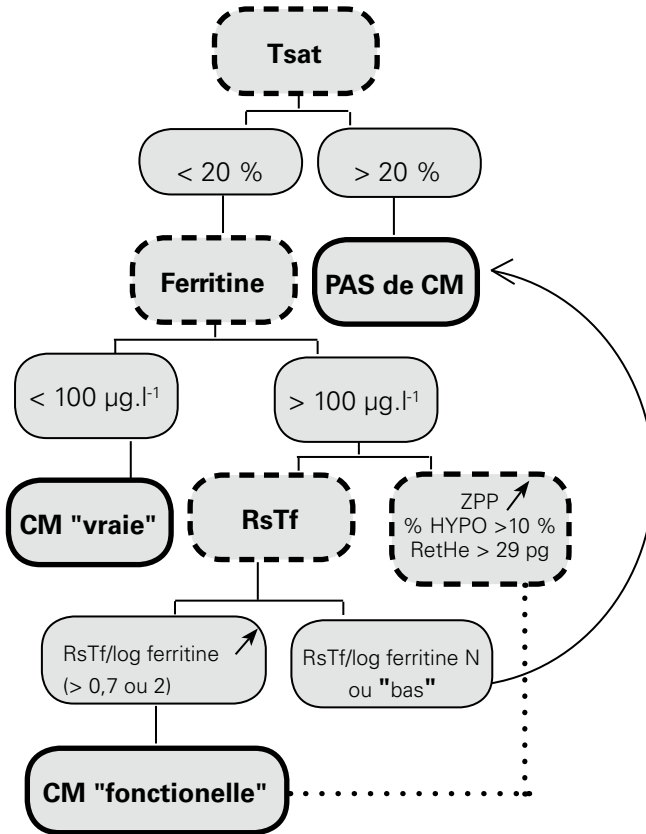


Figure 2 : Algorithme pour le diagnostic de la carence martiale en situation inflammatoire.

Même en situation inflammatoire, la ferritine peut être basse, indiquant une carence martiale (CM) « vraie ». En dehors de cette situation, c'est le dosage du récepteur soluble de la transferrine (RsTf) qui permet le diagnostic de CM « fonctionnelle ». Il existe deux méthodes de dosage ayant des valeurs seuils différentes.

D'autres marqueurs sont également disponibles et peuvent être proposés : ZPP, % HYPO et RetHe.

Dans toutes les situations, il faut garder en mémoire que :

- Ferritinémie < 100 µg.l⁻¹ = carence martiale.
- Saturation de la transferrine > 20 % = absence de défaut d'apport du fer.

CONCLUSION

La carence martiale est une pathologie fréquente et probablement sous estimée en anesthésie et en réanimation. Ses conséquences ne sont pas uniquement hématologiques. Le diagnostic de la CM est variable en fonction du contexte : simple dosage de ferritine en situation préopératoire, évaluation

des pertes sanguines et mesure du taux d'Hb en postopératoire et diagnostic plus complexe sous forme d'algorithme en situation inflammatoire (i.e. en réanimation).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104(8):2263-2268
- [2] Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378(9800):1396-1407
- [3] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama* 2002;288(12):1499-1507
- [4] Kräyenbühl PA, Battegay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011;118(12):3222-3227
- [5] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361(25):2436-2448
- [6] Lasocki S, Longrois D, Montravers P, et al. Hepcidin and anemia of the critically ill patient. *Anesthesiology* 2011;114(3):688-694
- [7] Heming N, Montravers P, Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit Care* 2011;15(2):210
- [8] Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *Jama* 1997;277(12):973-976
- [9] Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, et al. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000;140(1):98-104
- [10] Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, et al. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007;107(6):923-927
- [11] Piednoir P, Allou N, Driss F, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(11):796-801
- [12] Jankowska EA, Rozentritt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31(15):1872-1880
- [13] McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12(4):444-454
- [14] Andres E, Federici L, Serraj K, et al. Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *Eur J Intern Med* 2008;19(7):488-493
- [15] Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010;113(2):482-495
- [16] Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348(9034):1055-1060
- [17] Darveau M, Denault AY, Blais N, et al. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care* 2004;8(5):356-362
- [18] Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011;106(1):13-22
- [19] Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, et al. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100(5):599-604
- [20] van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, et al. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998;85(1):41-45
- [21] Pieracci FM, Barie PS. Diagnosis and management of iron-related anemias in critical illness. *Crit Care Med* 2006;34(7):1898-1905
- [22] Bellamy MC, Gedney JA. Unrecognised iron deficiency in critical illness. *Lancet* 1998;352(9144):1903

- [23] Fernandez R, Tubau I, Masip J, et al. Low reticulocyte hemoglobin content is associated with a higher blood transfusion rate in critically ill patients: a cohort study. *Anesthesiology* 2010;112(5):1211-1215
- [24] Lasocki S, Baron G, Driss F, et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 2010;36(6):1044-1048
- [25] Munoz M, Romero A, Morales M, et al. Iron metabolism, inflammation and anemia in critically ill patients. A cross-sectional study. *Nutr Hosp* 2005;20(2):115-120
- [26] Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10(1):9-19
- [27] Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16(1):36-41. t&artType=abs&id=ajcr0160036&target=
- [28] Patteril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, et al. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesth Intensive Care* 2001;29(5):473-478
- [29] Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med* 2009;37(6):1906-1912
- [30] von Ahsen N, Muller C, Serke S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27(12):2630-2639
- [31] Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006;32(1):100-109
- [32] Goodnough LT. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis. *Transfusion* 2012; epub of print
- [33] Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 2005;11(1):14-23
- [34] Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44(1):45-51
- [35] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-1023
- [36] Das S, Philip KJ. Evaluation of iron status: zinc protoporphyrin vis-a-vis bone marrow iron stores. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51(1):105-107
- [37] Kroot JJ, Kemna EH, Bansal SS, et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica* 2009;94(12):1748-1752
- [38] Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, et al. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 2006;23(1):23-36