

Мареев В.Ю.^{1,2}, Беграмбекова Ю.А.^{1,2}, Мареев Ю.В.^{1,3}, Кобалава Ж.Д.^{4,5}, Карапетян Л.В.^{4,5}, Галочкин С.А.^{4,5}, Казахмедов Э.Р.^{4,5}, Лапшин А.А.^{4,5}, Гарганеева А.А.⁶, Кужелева Е.А.⁶, Ефремушкина А.А.^{7,8}, Киселева Е.В.⁸, Барбараш О.Л.⁹, Печерина Т.Б.⁹, Галявич А.А.¹⁰, Галеева З.М.¹⁰, Балева Л.В.¹⁰, Козиолова Н.А.¹¹, Веклич А.С.¹¹, Дупляков Д.В.^{12,13}, Максимова М.Н.¹³, Якушин С.С.^{14,15}, Смирнова Е.А.¹⁴, Седых Е.В.^{14,15}, Шапошник И.И.¹⁶, Макарова Н.А.¹⁶, Землянухина А.А.¹⁷, Скибицкий В.В.¹⁸, Фендрикова А.В.¹⁸, Скибицкий А.В.¹⁸, Спиропулос Н.А.¹⁹, Середенина Е.М.^{1,2}, Орлова Я.А.^{1,2}, Ерусланова К.А.²⁰, Котовская Ю.В.²⁰, Ткачева О.Н.²⁰, Федин М.А.^{20,21}

¹ Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² МГУ им. М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ», Москва, Россия

⁶ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», НИИ кардиологии, Томск, Россия

⁷ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

⁸ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия

⁹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, Казань, Россия

¹¹ ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹² НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия

¹³ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова», Самара, Россия

¹⁴ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

¹⁵ ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», Рязань, Россия

¹⁶ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия

¹⁷ Челябинская городская клиническая больница №1, Челябинск, Россия

¹⁸ ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

¹⁹ Клиническая больница скорой медицинской помощи Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

²⁰ ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

²¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ДАННЫЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ОДНОМОМЕНТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Оценить распространенность дефицита железа (ДЖ) у российских пациентов с сердечной недостаточностью (СН).
Материал и методы	Показатели обмена железа были исследованы у 498 (198 женщин, 300 мужчин) пациентов с СН. Данные оценивались во время госпитализации по поводу СН (97%) или амбулаторного визита (3%). ДЖ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов.
Результаты	У 83,1% больных имелся ДЖ; только 43,5% пациентов с ДЖ страдали анемией. Пациенты с ДЖ были старше: 70,0 [63,0;79,0] против 66,0 лет [57,0;75,2] ($p=0,009$). Число пациентов с ДЖ увеличивалось параллельно повышению функционального класса (ФК) СН. Среди пациентов с ДЖ меньше людей в прошлом или настоящем употреблявших алкоголь ($p=0,002$), и у большего количества пациентов была фибрилляция предсердий (60,1 против 45,2%, $p=0,016$). Множественная логистическая регрессия показала, что большая тяжесть СН (ФК СН) была ассоциирована с более частым выявлением ДЖ, а употребление алкоголя в прошлом ассоциировалось с менее выраженным ДЖ. Увеличение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) на 100 пг/мл было ассоциировано с возрастанием шансов на выявление ДЖ (отношение шансов 1,006, 95% доверительный интервал: 1,002–1,011, $p=0,0152$).

Заключение	Частота ДЖ среди больных СН в Российской Федерации высока (83,1%). Только у 43,5% из этих пациентов выявлена анемия. Распространенность ДЖ в популяции исследования увеличивалась параллельно с увеличением ФК СН и NT-proBNP.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; дефицит железа; анемия
Для цитирования	Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(5):4–8. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. <i>Кардиология</i> . 2022;62(5):4–8]
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Введение

Дефицит железа (ДЖ) с анемией или без нее часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Существует четкая связь между ДЖ и снижением функциональной способности и качества жизни пациентов [1, 2], а также с увеличением риска госпитализации [3] и смерти у пациентов с СН и низкой фракцией выброса (СНнФВ) [4]. Эта связь сохраняется независимо от наличия анемии. В настоящее время в России лабораторные исследования необходимые для диагностики ДЖ согласно общепризнанным в мире критериям, не включены в Стандарт специализированной медицинской помощи при СН. Более того, у большинства врачей общей практики отсутствует настороженность в отношении высокой вероятности наличия ДЖ у пациентов с СН, если у них не диагностирована анемия. Однако снижение уровня гемоглобина можно рассматривать как завершающую стадию процесса, начинающегося с постепенного истощения запасов железа, поэтому, даже если у пациентов с хронической СН нет анемии, ДЖ может присутствовать. Насколько нам известно, в Российской Федерации нет данных о распространенности ДЖ на основании многоцентрового исследования когорты пациентов с СН. Таким образом, цель исследования состояла в том, чтобы оценить распространенность дефицита железа среди российских пациентов с СН.

Материал и методы

Исследуемая популяция

Это наблюдательное одномоментное исследование было организовано Российским обществом специалистов по сердечной недостаточности. В исследовании приняли участие врачи, имеющие компетенции и опыт ведения пациентов с СН (кардиологи и гериатры) в 13 клинических центрах по всей России. В исследование включались: взрослые пациенты с ранее существовавшей или впервые развившейся СН, независимо от ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ), которые наблюдались в амбулаторной клинике (3%) или были госпитализиро-

ваны в стационары участвующих центров (97%) в период проведения исследования. Критерии исключения: возраст <18 лет; переливание эритроцитов (или других компонентов крови) или терапия эритропоэтином в течение трех месяцев до включения в исследование; препараты железа, витамина В12 или фолиевой кислоты для лечения анемии в течение трех месяцев до включения в исследование; известный гематологический или другой активный неопластический процесс; иммуносупрессивная терапия, химиотерапия или лучевая терапия в течение трех месяцев до включения в исследование; беременность или период лактации. Хроническую СН определяли в соответствии с Рекомендациями Российского кардиологического общества 2020 года и рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) 2016 [5, 6] на основании типичных симптомов и признаков СН, сопровождающихся повышением уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 125 пг/л, с любой ФВ ЛЖ.

Лабораторные исследования

Сбор, анализ и отчет о результатах таких параметров, как ферритин, насыщение трансферрина, железо, NT-proBNP, проводился в центральной лаборатории. Гемоглобин и другие показатели общего анализа крови измерялись в лабораториях участвующих центров. Лабораторные показатели у госпитализированных пациентов оценивались при поступлении. Наличие анемии определялось по критериям Всемирной Организации Здравоохранения, как уровень гемоглобина <12,0 г/дл у женщин и <13,0 г/дл у мужчин [7]. Для ДЖ использовалось определение, принятое ESC, т. е. ферритин <100 мкг/л или насыщение трансферрина (TSAT) <20% при ферритине 100–299 мкг/л [5].

Статистический анализ

Категориальные переменные приводятся в виде абсолютных значений и процентов. Для анализа категориальных переменных используется критерий хи-квадрат. Для непрерывных переменных приводятся медианы

с 25 по 75 процентиля. Критерий Уилкоксона использовался для анализа непрерывных переменных, а множественная логистическая регрессия – для выявления переменных, влияющих на вероятность наличия ДЖ.

Результаты

С сентября 2020 г. по июль 2021 г. было обследовано 510 пациентов с СН в 13 центрах, у 97,6% (498) было проведено полное обследование на наличие ДЖ (рис. 1). Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

97,0% (483) пациентов с СН были включены в стационаре, 3,0% (15) – при амбулаторном приеме. ДЖ присутствовал у 83,1% пациентов и отсутствовал у 16,9%. Только у 43,5% пациентов с ДЖ также была диагностирована анемия. Среди 84 пациентов без ДЖ у 25,0% была диагностирована анемия. Только 4,2% всех пациентов имели анемию без ДЖ, 36,1% имели ДЖ и анемию, 47,0% имели ДЖ без анемии и 12,7% не имели ни ДЖ, ни анемии (рис. 2).

Различий в распространенности ДЖ в зависимости от типа СН не было (табл. 1), но число пациентов с ДЖ возрастало с увеличением функционального класса (ФК) СН ($p=0,003$) и NT-proBNP ($p<0,001$) (табл. 1).

Пациенты с ДЖ были старше 70,0 [63,0;79,0] против 66,0 [57,0;75,2] лет ($p=0,009$). Среди пациентов с ДЖ было меньше пациентов с анамнезом злоупотребления алкоголем в прошлом или настоящем ($p=0,002$) и больше пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) (60,1 против 45,2%, $p=0,016$).

Поскольку более высокая распространенность ДЖ может быть связана с наличием у пожилых пациентов как ДЖ, так и ФП, мы провели множественный логистический регрессионный анализ, который включал ФП, пол, возраст и взаимодействие между ФП и возрастом. Эта модель подтвердила взаимосвязь между возрастом и ФП и показала, что ФП не является независимым предиктором ДЖ.

Чтобы исключить возможность влияния большей распространенности чрезмерного употребления алкоголя среди мужчин, мы рассмотрели другую модель, которая включала возраст, употребление алкоголя в прошлом или настоящем, пол и их взаимодействие. Эта модель не показала взаимодействия между полом и потреблением алкоголя, но продемонстрировала, что прошлое, а не текущее потребление алкоголя ассоциировано с меньшей частотой ДЖ.

Третья модель включала возраст, пол, потребление алкоголя и ФК СН. Модель показала, что IV ФК по сравнению с I ФК ассоциировался с более высокой частотой ДЖ (отношение шансов (ОШ) 5,6, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,51–21,63, $p=0,01$), а употребление алкоголя в прошлом было ассоциировано с меньшей рас-

Рисунок 1. Пациенты, включенные в окончательный анализ



пространенностью ДЖ (ОШ 0,38, 95% ДИ: 0,18–0,81, $p=0,01$). При замене в модели ФК на NT-proBNP мы обнаружили, что увеличение NTpro-BNP на 100 пг/мл было связано с увеличением шансов ДЖ (ОШ 1,006, 95% ДИ: 1,002–1,011, $p=0,0152$).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что ДЖ имеет очень высокую распространенность у российских пациентов с СН, даже среди пациентов без анемии. Это исследование, насколько нам известно, является первой оценкой ДЖ в большой многоцентровой когорте российских пациентов с СН. Предыдущие одноцентровые исследования показали аналогичную распространенность ДЖ у пациентов с СН [8].

Международные исследования показали, что 30–69% амбулаторных и 60–85% госпитализированных пациен-

Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от наличия анемии и дефицита железа

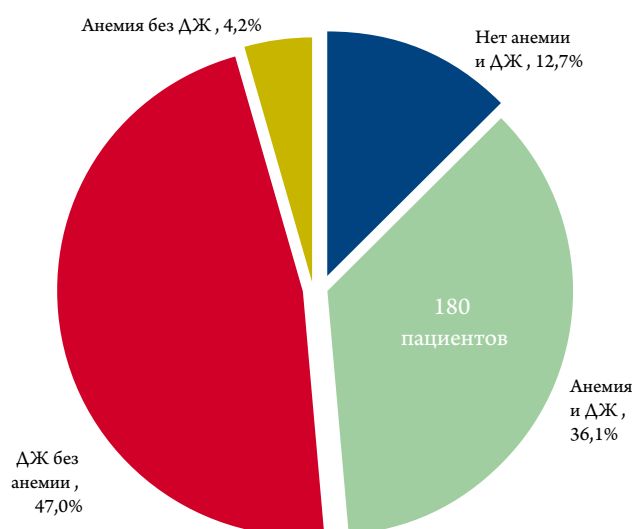


Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Все, n=498	ДЖ, n=414	Без ДЖ, n=84	p, ДЖ vs без ДЖ
Возраст, лет	69,0 [61,0;79,0]	70,0 [63,0;79,0]	66,0 [57,0;75,2]	0,009
ИМТ, кг/м ²	30,3 [26,0;35,0]	30,7 [26,1;35,2]	29,1 [25,4;33,1]	0,061
Мужчины	300 (60,2%)	240 (58,0%)	60 (71,4%)	0,030
ФП	287 (57,6%)	249 (60,1%)	8 (45,2%)	0,016
Избыточное потребление алкоголя:				0,002
В настоящее время	36 (7,23%)	27 (6,52%)	9 (10,7%)	–
В прошлом	40 (8,03%)	26 (6,28%)	14 (16,7%)	–
Никогда	422 (84,7%)	361 (87,2%)	61 (72,6%)	–
Избыточное потребление алкоголя в настоящее время	36 (7,23%)	27 (6,52%)	9 (10,7%)	0,262
Хирургические операции	35 (7,03%)	25 (6,04%)	10 (11,9%)	0,092
СД	157 (31,5%)	134 (32,4%)	23 (27,4%)	0,442
Гипотиреоз*	19 (3,82%)	17 (4,11%)	2 (2,38%)	0,534
Гипертиреоз*	3 (0,60%)	2 (0,48%)	1 (1,19%)	1,000
Тип СН:				0,745
СНсФВ	202 (40,6%)	165 (39,9%)	37 (44,0%)	–
СНнФВ	213 (42,8%)	180 (43,5%)	33 (39,3%)	–
СНпФВ	83 (16,7%)	69 (16,7%)	14 (16,7%)	–
ФВ, %	45,0 [32,0;55,0]	45,0 [32,0;55,0]	46,0 [31,8;60,0]	0,197
ФК СН:				0,003
I	19 (3,82%)	12 (2,90%)	7 (8,33%)	–
II	142 (28,5%)	110 (26,6%)	32 (38,1%)	–
III	261 (52,4%)	222 (53,6%)	39 (46,4%)	–
IV	76 (15,3%)	70 (16,9%)	6 (7,14%)	–
NT-proBNP pg/ml	3231 [995;7723]	3744 [1219;8446]	1402 [378;3544]	<0,001
Гемоглобин, г/дл	13,1 [11,6;14,4]	12,9 [11,4;14,3]	13,8 [12,7;15,9]	<0,001
TSAT, %	13,8 [8,18;22,4]	12,1 [7,10;17,5]	28,0 [21,2;35,2]	<0,001
Ферритин, нг/мл	67,3 [35,5;129]	52,7 [30,0;90,8]	182 [139;324]	<0,001
Железо сыворотки крови, нг/мл	9,10 [5,56;14,3]	8,30 [5,12;12,1]	16,3 [11,0;20,6]	<0,001
Трансферрин, мг/мл	2,71 [2,29;3,17]	2,82 [2,40;3,25]	2,19 [1,94;2,58]	<0,001
Анемия	201 (40,4%)	180 (43,5%)	21 (25,0%)	0,002
Эритроциты, 106/мкл	4,47 [4,00;4,91]	4,46 [3,99;4,89]	4,47 [4,10;5,07]	0,232
Лейкоциты, 109/л	7,43 [6,22;9,10]	7,43 [6,20;9,05]	7,53 [6,54;9,22]	0,628
МСН, пг/кка	29,2 [26,9;30,9]	28,9 [26,7;30,5]	30,5 [29,4;32,0]	<0,001
MCV, фл	89,3 [83,9;94,1]	88,4 [83,0;93,4]	91,9 [89,0;97,4]	<0,001
6 МТХ (м)	252 [175;329]	250 [170;320]	299 [210;358]	<0,001

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов, или медианы с 25-м, 75-м перцентилем, или как среднее значение ± стандартное отклонение. ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ФВ – фракция выброса; TSAT – насыщение трансферрина; МСН – средний корпускулярный гемоглобин; MCV – средний корпускулярный объем; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид pro b-типа; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности; 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы.

* – анализ медицинской документации.

тов с СН имеют ДЖ [9], частота ДЖ возрастает с увеличением ФК СН и уровня NTproBNP, а также что большее число пациентов имеют ДЖ без анемии [10].

В последние годы в ряде исследований показано, что коррекция ДЖ внутривенным введением препаратов железа у пациентов с хронической СН может улучшить функцию миокарда ЛЖ и качество жизни [11–13]. Этот факт, а также подтвержденная высокая распространенность ДЖ в России, подчер-

кивают важность скрининга и коррекции этого состояния.

Заключение

Частота ДЖ среди госпитализированных больных СН в Российской Федерации очень высока и составляет 83,1%. Только 43,5% этих пациентов также имеют анемию. Встречаемость ДЖ возрастает с увеличением ФК СН и уровня NTproBNP.

Этика

Данное исследование соответствует Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комитетами по этике в каждом центре. От пациентов было получено информированное согласие.

Ограничения

Некоторые центры, участвовавшие в исследовании, были специализированными центрами по лечению СН, и распространенность ДЖ и анемии могла несколько отличаться от таковой в условиях рутинной клинической практики. Поскольку в исследовании участвовало мало амбулаторных больных, не проводился анализ отдельно у амбулаторных и стационарных пациентов. Также не со-

бирались данные относительно наличия у пациентов хронической болезни почек. Терапия препаратами железа была критерием исключения из исследования, что не позволяет оценить долю пациентов с СН и ДЖ, получающих подобную терапию. Эти вопросы должны лечь в основу будущих исследований.

Финансирование

Это исследование частично финансировалось за счет неограниченного гранта Vifor Pharma.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.03.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
2. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(11):1933–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00425-X
3. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(5):625–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00740-9
4. Fitzsimons S, Yeo TJ, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD et al. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype. *ESC Heart Failure*. 2021;8(6):4572–83. DOI: 10.1002/ehf2.13617
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
6. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галаявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
7. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Av. at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22&isAllowed=y.
8. Smirnova M.P., Chizhov P.A., Baranov A.A., Ivanova Yu.I., Medvedeva T.V., Pegashova M.A. Iron deficiency associations in patients with chronic heart failure. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(4):27–34. [Russian: Смирнова М.П., Чижов П.А., Баранов А.А., Иванова Ю.И., Медведева Т.В., Пегашова М.А. Ассоциации дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(4):27–34]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).27-34
9. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):782–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.027
10. Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575–582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
11. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):103–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036
12. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015;36(11):657–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385
13. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–48. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355