

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환 환자에서 빈혈의 관리

김경옥

영남대학교 의과대학 내과학교실

Management of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Kyeong Ok Kim

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Anemia is one of the commonest extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD). The pathogenesis of anemia in IBD is complex but iron deficiency combined with inflammation is the most common factor related to the development of anemia. However, other causes such as vitamin B12 and folate deficiency, hemolysis, myelosuppression and drug also should not be overlooked. In addition to ferritin, inflammatory markers and new biochemical parameters such as hepcidin and ferritin index are being tested as diagnostic a tool. First step for treatment is disease activity control and iron supplementation. Although oral iron is widely used, intravenous iron therapy should be considered in patients who are intolerant to oral iron therapy, have severe and refractory anemia or are in active disease state. Recently, new intravenous iron formulations have been introduced and due to their safety and easy usage, they have become the standard treatment modality for managing anemia in IBD. Erythropoietin and transfusion can be considered in specific situations. Vitamin B12 and folate supplementation is also important in patients who are deficient of these micronutrients. Since anemia in IBD patients could significantly influence the disease outcome, further studies and standard guideline for IBD are needed. (Korean J Gastroenterol 2015;65:145-150)

Key Words: Anemia; Inflammatory bowel diseases; Iron deficiency; Inflammation

서론

염증성 장질환은 아직 명확하게 그 병인이 알려져 있지 않지만 만성적으로 장에 염증을 유발하여 이로 인한 증상 및 합병증을 초래하며, 장 뿐만이 아니라 다양한 장외증상이 발생할 수 있다고 알려져 있다.^{1,2} 염증성 장질환과 관련된 장외 증상 중 빈혈은 가장 흔하면서 환자의 삶의 질에 중요한 영향을 미치게 된다.³ 염증성 장질환에서 빈혈은 다양한 원인에 의해 발생하며 이 자체가 입원 및 사망의 원인이 될 수 있음에도 불구하고 최근까지도 이에 대한 진단 및 치료에 대한 관심이 적었다. 최근 연구에서 보면 염증성 장질환 환자에서 빈혈이 진단되어도 1/3에서만 추가 검사가 이루어졌고, 철 결핍

빈혈로 진단된 환자 중 54.3%만이 철분제를 복용 중이었다고 보고하고 있다.³ 그러나 최근 서구의 가이드라인에서, 염증성 장질환 환자에서 빈혈은 빈도가 높으며 삶의 질이나 이환율에 중요한 영향을 미치므로 정기적인 검사를 하고 정주용 철분 공급을 고려해야 한다고 권고하고 있는 등 빈혈에 대한 관심이 모아지고 있다.⁴ 이에 이 글에서는 염증성 장질환 환자에서의 빈혈의 진단 및 적절한 관리에 대해서 논의하고자 한다.

본론

1. 역학 및 병인

염증성 장질환에서 빈혈의 빈도에 대한 보고는 다양한데

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김경옥, 705-703, 대구시 남구 현충로 170, 영남대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Kyeong Ok Kim, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea. Tel: +82-53-620-3835, Fax: +82-53-623-8038, E-mail: kokim@yu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

최근의 문헌에 의하면 입원환자의 경우 68%, 외래 환자의 경우 16%로 평균 17% 정도로 알려져 있으며 궤양성 대장염보다는 크론병에서 더 흔한 것으로 나타났다.^{5,6} 하지만 혈색소는 인종, 환경적 요인, 식습관 등에 따라 얼마든지 달라질 수 있기 때문에 다양한 염증성 장질환 환자에서 이러한 기준만으로 완벽하게 실제 유병률을 반영할 수는 없다.^{7,8} 또한 혈색소 수치가 질병활동도 척도의 하나이기 때문에 질병의 경과 중 계속적으로 변하게 되며 치료 및 관리의 개선으로 경증 혹은 중등증 빈혈의 빈도는 감소하지만 중증 빈혈의 경우 지난 10년간 크게 감소하지 않았다.⁹

염증성 장질환에서 빈혈의 원인은 여러 가지가 있는데, 출혈 및 흡수장애로 인한 철 결핍, 염증으로 인한 철 항상성 장애, 골수억제 및 흡수장애로 인한 비타민 B12 및 엽산 결핍 등이 주된 원인으로 알려져 있다.^{5,10} 이 중에서도 철 결핍성 빈혈과 만성적인 염증이 가장 대표적인 원인이라 할 수 있는데, 특히 철 결핍성 빈혈은 염증성 장질환 환자 빈혈의 90%까지 보고될 정도로 가장 흔한 형태이다.¹¹

여기서 철 결핍은식이섭취 감소와 병변으로 인한 출혈에 의한 절대적 부족에 의한 것뿐만 아니라 상부위장관을 침범한 경우와 같이 흡수장애나 기능적인 부족까지 포함한다. 철 항상성 유지에 있어 펩타이드 호르몬인 헵시딘(hepcidin)이 가장 중요한 조절인자가 되는데 이것은 철이 과부하되거나 lipopolysaccharide나 interleukin (IL)-6과 같은 염증성 자극에 반응해 생성되어 순환하고 있는 철분의 양을 감소시키는 역할을 하며, 장내 염증은 철의 흡수를 방해하고 이로 인해 헵시딘이 증가하여 철분이 내재화(internlizatoin)되거나 분해된다.^{12,13} 뿐만 아니라 흡수된 철분이 장관세포에서 순환으로 이동이 원활하지 않게 되면서 결국 철분이 대식세포 혹은 단핵구에 정체되며, 염증기간 동안 이러한 현상이 지속되고 적혈구 세포는 산화스트레스나 지질 과산화로 인해 반감기가 줄어서 체내에 철분이 충분한데도 부족해지는 상태가 초래된다.^{14,15}

만성적인 염증에서는 interferon (IFN)- γ , IFN- α , tumor necrosis factor (TNF)- α 등과 같은 염증성 사이토카인이 골수에 직접적으로 작용하여 적혈구 생성을 감소시키고, 이러한 염증성 사이토카인은 헵시딘과 함께 적혈구 생성 촉진인자(erythropoietin)의 합성과 활성도를 감소시키기도 한다.¹⁶⁻¹⁸ 실제 염증성 장질환을 포함한 몇몇 만성질환에서 적혈구 생성 촉진인자가 충분하지 않은 것으로 나타났는데, 이것은 IL-1, TNF- α 등에 의해 적혈구 생성 촉진인자의 프로모터의 활성도가 억제되기 때문이다.¹⁹ 적혈구 생성 촉진인자의 생물학적 활성도가 감소하기 때문에 골수에서 적혈구 생성을 유지하기 위해서는 더 많은 양의 적혈구 생성 촉진인자를 필요로 하게 되며, 염증성 사이토카인에 의해 적혈구 생성 촉진인자와 그 수용체 간의 신호전달체계를 방해함으로써 적혈구 전구세포

에서 그 수용체를 하향 조절시켜 세포저항성이 생기고 결국은 헴(heme) 합성에 필요한 철분의 효용성을 떨어뜨려 기능적, 절대적 철분 부족을 초래하게 된다.¹⁶

철분뿐 아니라 크론병 환자의 48%, 궤양성 대장염 환자의 5%에서 비타민 B12의 부족이 관찰되며 엽산의 경우도 67%, 34-40%의 빈도로 각각 보고되는데, 이것은 섭취의 부족뿐 아니라 만성적인 장점막의 염증으로 상피세포의 회전이율이 높아지고 흡수가 감소하기 때문이다.²⁰⁻²⁵

그 외에도 궤양성 대장염 환자에서 자가면역성 용혈성 빈혈이 발생할 수 있는데 이는 적혈구에 대한 교차반응을 보이는 항체에 의한 것으로 궤양성 대장염 진단 전후 모두 발생할 수 있다.²⁶ 뿐만 아니라 염증성 장질환 환자에서 골수 이형성증이 동반되는 경우가 있는데 실제 두 가지 질환을 같이 가지는 환자에서는 장기간의 면역억제제 사용, 염색체 이상 등이 관찰되며 이와 함께 밝혀지지는 않았으나 둘 사이 공통적인 병태생리기전이 존재할 가능성이 있다.^{27,28}

2. 염증성 장질환에서 빈혈의 진단

환자의 혈색소가 가장 먼저 확인되어야 하므로 혈색소를 포함한 전체 혈구수치 검사가 이루어져야 하며 추가로 망상적혈구세포(reticulocyte), 평균적혈구용적(mean corpuscular volume), 평균 적혈구혈색소(mean corpuscular hemoglobin) 등이 같이 확인되어야 한다.⁴ 일반적으로 세계보건기구의 정의에 의하면 남자의 경우 혈색소 13 g/dL, 여자의 경우 12 g/dL 이하의 경우 빈혈이라 정의를 하는데 염증성 장질환에서도 똑같이 적용되며, 이러한 경우 빈혈의 종류와 원인을 확인하기 위한 검사를 고려해야 한다.⁷ 염증성 장질환 환자는 대부분 만성적인 염증이 있기 때문에 단순한 철 결핍만 있는 환자는 드물고 좀더 복잡할 수 있다.

먼저 철 결핍 빈혈의 경우, 염증성 장질환 환자에서는 단일 검사만으로 철 결핍성 빈혈을 진단하기는 어려우므로 철분상태와 함께 CRP와 같은 염증상태도 같이 확인해야 한다. 일반적으로 철 결핍성 빈혈의 경우 평균 적혈구 용적이 80 fL 이하로 감소되어 있으며 절대적인 저장철(ferritin)의 농도가 감소되어 있어야 하지만, 염증성 장질환의 경우 염증으로 인해 저장철의 농도가 감소되어 있지 않은 경우도 있기 때문에 트랜스페린 포화율을 같이 고려해야 하며 이것이 16% 이하로 감소되어 있으면서 저장철이 100 ng/mL 이상으로 증가된 상태라면 염증으로 인한 기능적 철분부족을 고려해야 한다. 트랜스페린 포화율은 감소되어 있으면서 저장철이 30-100 ng/mL로 확인될 경우에는 절대적인 철 부족과 염증상태가 동반되어 있을 수 있다.²⁹ 그 외 철분 부족상태를 파악할 수 있는 방법으로 ferritin index가 있는데 이것은 실제 적혈구 형성을 위한 철분 공급상태를 반영하는 것으로, 수용성 트랜

스페린 수용체(soluble transferrin receptor, sTfR)를 저장철의 로그값으로 나눈 것이며 이것이 3.2 이상인 경우 철 부족이라 할 수 있다.³⁰ 망상적혈구 혈색소량(reticulocyte hemoglobin content, CHr)은 망상적혈구내 혈색소 측정을 통해 적혈구 생성에 실제 사용이 가능한 철분을 직접 측정하는 것으로 철 결핍성 빈혈과 만성질환에 의한 빈혈의 구분에 유용한 것으로 알려져 있으나 아직 염증성 장질환에서의 유용성에 대한 데이터는 없다.³⁰

CRP 상승이나 명백한 염증의 임상증상이 있는 빈혈환자의 경우 만성질환에 의한 빈혈을 고려해 볼 수 있으며 앞서 언급한 저장철과 트랜스페린 포화율의 관계가 진단에 중요한 근거가 되므로 염증성 장질환에서 최소한 이 세 가지 검사는 시행되어야 한다. 만성질환에 의한 빈혈은 ferritin index가 1 미만으로 감소되어 있고 CHr은 28보다 높게 나타난다.³⁰ 하지만 경우에 따라서는 철 결핍성 빈혈과 만성질환에 의한 빈혈을 감별하기 위한 추가검사를 요하게 되기도 한다. 아직은 연구 단계에 있지만 혈중 헵시딘이 유용한 지표가 될 것으로 기대되는데, 헵시딘은 만성 염증상태나 철이 과부하되는 상태에서 증가되므로 만성염증 상태에서는 증가되며, 반대로 철이 부족할 경우 감소되므로 순수 철 결핍 상태에서는 감소되어 있는 것으로 알려져 있다.³¹

요약하면 빈혈소견을 보이는 염증성 장질환 환자의 경우 먼저 질병 활성도나 CRP 등을 평가하고 트랜스페린 포화율을 구하여 16% 미만일 경우 먼저 다른 원인에 의한 빈혈을 배제한다. 이때 저장철이 30 ng/mL 미만으로 감소되어 있다면 철 결핍 빈혈로 진단할 수 있고, 30-100 ng/mL라면 ferritin index를 구하여 1 미만으로 감소되어 있거나, 저장철 농도가 100 ng/mL 이상으로 증가되어 있으면 만성질환에 의한 빈혈로 진단할 수 있다(Table 1).

Table 1. Useful Markers for Differentiation of Anemia in Inflammatory Bowel Disease

Parameter	IDA	ACD	IDA+ACD
MCV (fL)	< 80	Reduced or normal	Reduced or normal
CRP	Normal	Increased	Increased
Ferritin (ng/mL)	< 30	> 100	30-100
Transferrin	Increased	Reduced or normal	Reduced
Tsat (%)	< 16	< 16	< 16
Ferritin index	> 3.2	< 1	> 2
Hepcidin (nmol/L)	Reduced	> 4	> 4
CHr (pg)	< 28	> 28	< 28

IDA, iron deficiency anemia; ACD, anemia of chronic disease; MCV, mean corpuscular volume; Tsat, transferrin saturation; CHr, reticulocyte hemoglobin content.

3. 염증성 장질환에서 빈혈의 치료

염증성 장질환에서 빈혈은 다양한 원인에 의해 발생하므로 이들에 따른 개별적인 접근방식이 필요하겠지만 질병 활성도를 조절하고 철분을 조절하는 것이 모든 환자에서 우선적으로 고려되어야 할 것이다. 일단 빈혈이 진단되면 목표 혈색소 수치를 정해두고 치료 초기에 반응을 평가할 필요가 있으며, 관해 상태의 환자의 경우는 적어도 6-12개월 간격으로, 활성기 환자의 경우에는 최소 3개월 간격으로 추적검사를 해야 한다.³² 빈혈 자체가 질병 활성도와 양의 상관관계를 가지기 때문에 적절한 약제를 통한 질병의 조절이 우선적으로 고려되어야 하는데, 실제 최근 연구에서 항TNF 제제가 크론병에서 빈혈을 호전시켰으며 실제 반응을 보인 환자는 빈혈도 함께 호전되고 적혈구 생성촉진인자의 농도가 증가했다고 보고하기도 하였다.⁶

염증성 장질환에서 철 결핍 빈혈의 치료의 목표는 혈색소 수치 및 철분의 정상화이지만, 이에 대한 표지자로 많은 연구에서는 4주 이내 2 g/dL 이상의 혈색소 증가 여부를 이용한다.³³ 이를 위해서는 우선 질병의 활성도와 빈혈의 정도가 고려되어야 하는데, 대략적으로 혈색소 수치가 10 g/dL 이상이고 비 활동성기일 경우에는 경구 철분제로 시작할 수 있다.^{34,35} 사용할 수 있는 경구 철분제로는 ferrous fumarate, ferrous sulphate, ferrous gluconate 등의 inorganic ferrous salt가 있는데 이들은 각각 33%, 20%, 12%의 철을 포함하고 있으며 대부분의 제제가 하나의 정제에 충분한 양의 철분을 함유하고 있다.^{36,37} 권장 용량(200 mg/일)의 철분을 충분히 보충하기 위해서는 하루 ferrous sulfate 3정을 복용해야 하는데 실제 십이지장에서의 최대 흡수량은 10-20 mg 정도밖에 되지 않는다.³⁸ 고용량이 더 효과적이라는 근거는 없으며 반대로 지나치게 과한 용량은 내약성이 떨어질 뿐만 아니라 설사, 변비, 오심, 복통 등의 소화기 부작용으로 순응도가 떨어져 염증성 장질환 유무에 관계없이 20%의 환자에서 치료를 중단하는 일이 발생하기 때문에, 실제 하루 60-120 mg을 복용하도록 권고하고 있다.^{36,39,40}

경구제제의 경우 생체이용률(bioavailability)이 낮은 데다가 염증성 장질환 환자의 경우 헵시딘 증가와 관련하여 흡수에 더 장애가 생기기 때문에 활동성 염증이 있거나 만성질환에 의한 빈혈이 동반된 환자라면 경구제제보다는 정주를 고려해야 한다. 흡수되지 않는 철분염은 장점막 자극을 증가시킬 수 있으며 동물모델에서는 활성화 산소를 유도하여 대장암을 유발할 수 있다고 보고하고 있다.⁴¹⁻⁴³ 최근 한 메타분석에서 정주 철분제제가 반응률과 내약성이 높고 경구제제에 비해 부작용으로 인한 중단율이 낮다고 하였으므로⁴⁴ 혈색소 10 g/dL 미만의 빈혈이 있으면서 활성기인 환자, 혈색소 수치에

관계없이 경구제 복용이 어렵거나 적절한 반응을 보이지 않는 환자, 빠른 반응을 요하거나 적혈구 생성 촉진인자 치료를 요하는 환자라면 정주용 제제가 우선적으로 추천된다.⁴⁵ 하지만 정주 철분제제의 이러한 장점에도 불구하고 과거에는 사망을 포함한 심각한 부작용에 대한 우려로 사용을 주저하는 경우도 있었다.^{46,47} 하지만 최근에 아나필락시스양상의 합병증을 현저히 감소시킨 효과적인 새로운 제제들이 많이 보급되고 있는데, 이러한 제제로는 iron carboxymaltose, iron ferumoxytol, iron maltoside 등이 있다.⁴⁴ 이들 제제의 장점들로는 시험용량으로 위험도를 평가할 필요가 없고, 고용량 사용이 가능하다는 것이다.¹⁰

485명의 염증성 장질환 환자를 대상으로 한 연구에서 iron sucrose에 비해 ferric carboxymaltose가 목표 혈색소 수치에 도달하는 비율이 유의하게 높았고(65.8% vs. 53.6%; $p=0.004$) 빈혈 교정률도 유의하게 높았으며(83.8% vs. 75.9%; $p=0.033$) 사용하기에 훨씬 간편하고 주입횟수가 유의하게 적었다(2.1회 vs. 5.8회; $p=0.001$).⁴⁸ 이 연구의 의의는 첫째, 기존에 주로 이용되던 Ganzoni 공식(Equation 1)에⁴⁹ 비해 아주 간편하게 혈색소와 체중에 근거하여 혈색소가 10 g/dL를 초과하는 경우 체중 70 kg 미만은 1,000 mg을, 70 kg 이상은 1,500 mg을 공급하고, 혈색소가 7-10 g/dL일 경우는 각각 150 mg, 2,000 mg을 공급할 것을 제시하였다.⁴⁸

Total iron dose (mg)=weight (kg)×(ideal hemoglobin [Hb]—actual Hb)(g/dL)×2.4+iron store (500 mg)

.....[Equation 1]

둘째, 저인혈증과 같은 부작용이 거의 일어나지 않았으며 효과를 고려하였을 때 전통적 제제에 비해 25%의 비용절감을 증명하였다는 것이다.

드물지만 비타민 B12 부족이 있는 경우에는 비타민 B12를 근육 주사하는데, 처음 8주간 1,000 µg을 매주 주입 후 지속적으로 월 1회 같은 용량을 주입할 것을 권고하고 있다.^{39,50} 더불어 약제로 인한 빈혈이나 용혈의 가능성도 항상 염두에 두어야 하겠다.

염증성 장질환에서 빈혈은 전형적인 만성 철 결핍과 만성 질환에 의한 빈혈이 동반되어 있는 형태로, 장 염증은 사이토카인에 의해 중개되고 이 사이토카인은 만성질환에 의한 빈혈의 원인이 되며 이로 인해 적혈구 생성 촉진인자의 부적절한 생산이 동반되게 된다.⁵¹ 인간 재조합 적혈구 생성 촉진인자는 최초로 만성신부전 환자에서 사용된 이래 기능적 철 부족이 동반된 몇몇 만성질환에서 효과적인 것으로 알려져 있다.^{52,53} 염증성 장질환에서도 고무적인 연구결과들이 보고되지만 비용적인 문제 때문에 우선적으로 고려되지는 못하고, 정주 철분제에 반응을 보이지 않는 환자에서는 고려해 볼 수 있겠다.⁵⁴ 이러한 제제를 사용하기 전에는 반드시 다른 원인의 가

능성을 고려해 보아야 하며 대부분의 환자에서 기능적 철분 부족이 발생하기 쉽기 때문에 정주용 철분제와 함께 사용해야 한다.⁵⁵

염증성 장질환 환자는 흔히 수혈을 받게 되지만 수혈은 치료 효과면에서 한계가 있고 비용이나 부작용이 문제가 될 수 있다.^{55,56} 이러한 점을 고려한다면 수혈은 다른 치료에 효과가 없고 빈혈 자체가 위험한 상황일 때 고려되어야 하겠다. 수혈을 고려해야 할 상황에 대한 정확한 기준은 없으나 몇몇 가이드라인에서는 혈색소가 6-8 g/dL 정도일 때 환자의 상황에 따라 고려해 볼 수 있다고 하고 있다.^{55,57}

결론

빈혈은 염증성 장질환에서 흔하고 여러 가지 요인에 의해 발생하여 질환과 관련된 여러 가지 이환율을 높일 수 있는 합병증 중 하나이다. 소화기외과사가 이를 인지할 때 이러한 환자에서 적절한 진단 및 치료가 이루어질 수 있다. 한 명의 환자에서 출혈, 흡수장애, 염증, 세균 과다증식 등의 여러 가지 원인이 동시에 작용할 수 있으며 비타민 B12나 엽산 부족, 용혈 및 약제에서 기인한 빈혈의 가능성도 항상 염두에 두어야 한다. 원인에 따른 치료적 접근이 필요한데, 염증상태의 조절과 적절한 철분의 공급이 치료에서 우선적으로 고려되어야 할 사항으로, 철분은 환자의 상태와 빈혈의 정도에 따라 공급방법을 결정하게 된다. 경미한 빈혈을 가진 환자의 경우 경구제제를 우선적으로 고려하겠지만 혈색소가 10 g/dL 미만이거나 염증상태가 심하고 경구제제 복용이 어려운 경우 정주를 고려하는 것이 좋으며, 전통적인 정주제제에 비해 최근에는 안전성과 효과면에서 우수한 제제들이 많이 소개되고 있다. 최근 빈혈에 대한 관심이 증가하고 있지만 빈혈의 재발을 줄이고 질병을 호전시킬 수 있는 적절한 진료 기준을 제시하기 위해서는 좀더 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Kim NH, Jung YS, Moon CM, et al. Long-term clinical outcomes of Korean patient with Crohn's disease following early use of infliximab. *Intest Res* 2014;12:281-286.
- Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:307-327.
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-1197.
- Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1545-1553.
- Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4659-4665.

6. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica* 2010;95:199-205.
7. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5-37.
8. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747-1750.
9. Vijverman A, Piront P, Belaiche J, Louis E. Evolution of the prevalence and characteristics of anemia in inflammatory bowel diseases between 1993 and 2003. *Acta Gastroenterol Belg* 2006;69:1-4.
10. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol* 2014;20:3542-3551.
11. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1507-1523.
12. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2166-2172.
13. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-2093.
14. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood* 2006;107:4142-4148.
15. Knutson MD, Oukka M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:1324-1328.
16. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116-121.
17. Dallaglio G, Law E, Means RT Jr. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood* 2006;107:2702-2704.
18. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996;87:4824-4830.
19. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555-559.
20. Dieleman LA, Heizer WD. Nutritional issues in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:435-451.
21. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:2081-2088.
22. Guagnozzi D, González-Castillo S, Oliveira A, Lucendo AJ. Nutritional treatment in inflammatory bowel disease. An update. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:479-488.
23. Lambert D, Benhayoun S, Adjalla C, et al. Crohn's disease and vitamin B12 metabolism. *Dig Dis Sci* 1996;41:1417-1422.
24. Shaw S, Jayatilake E, Meyers S, Colman N, Herzlich B, Herbert V. The ileum is the major site of absorption of vitamin B12 analogues. *Am J Gastroenterol* 1989;84:22-26.
25. Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997;314:430-433.
26. Yates P, Macht LM, Williams NA, Elson CJ. Red cell autoantibody production by colonic mononuclear cells from a patient with ulcerative colitis and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1992;82:753-756.
27. Eng C, Farraye FA, Shulman LN, et al. The association between the myelodysplastic syndromes and Crohn disease. *Ann Intern Med* 1992;117:661-662.
28. Nakamura F, Watanabe T, Hori K, et al. Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome due to chromosomal abnormalities in bone marrow cells. *Digestion* 2009;79:215-219.
29. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011;64:281-286.
30. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-1076.
31. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis* 2011;5:381-391.
32. Gasche C, Evstatiev R, Haas T, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Consensus of the Austrian IBD Working Party. *Z Gastroenterol* 2011;49:627-632.
33. Goldberg ND. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6: 61-70.
34. de la Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:285-293.
35. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:123-130.
36. Rimón E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-1147.
37. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001;108:613-616.
38. Rockey DC. Treatment of iron deficiency. *Gastroenterology* 2006;130:1367-1368.
39. Mullin GE. Micronutrients and inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract* 2012;27:136-137.
40. de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1097-1105.
41. Werner T, Wagner SJ, Martínez I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut* 2011;60:325-333.
42. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with

- inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22: 831-838.
43. Dostal A, Chassard C, Hilty FM, et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J Nutr* 2012;142:271-277.
44. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2012;6:267-275.
45. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15: 4666-4674.
46. Goetsch AT, Moore CV, Minnich V. Observations on the effect of massive doses of iron given intravenously to patients with hypochromic anemia. *Blood* 1946;1:129-142.
47. Nilssim JA. Toxic reactions after intravenous saccharated iron oxide in man; suggestions for improved preparations. *Br Med J* 1954;1:352-356.
48. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al; FERG Study Group. FERGcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:846-853.e1-2.
49. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970;100: 301-303.
50. Majumder S, Soriano J, Louie Cruz A, Dasanu CA. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:1013-1019.
51. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010;95:175-178.
52. Gasché C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:782-787.
53. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol* 2007;13:4798-4806.
54. Moreno López R, Sicilia Aladrén B, Gomollón García F. Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4675-4685.
55. García-Erce JA, Gomollón F, Muñoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4686-4694.
56. Goodnough LT. Blood management: transfusion medicine comes of age. *Lancet* 2013;381:1791-1792.
57. Shander A, Fink A, Javidroozi M, et al; International Consensus Conference on Transfusion Outcomes Group. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfus Med Rev* 2011;25:232-246.e53.