

Efecto agudo y subagudo de la carboximaltosa férrica sobre la inflamación y moléculas de adhesión en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis

Merche Prats¹, Ramon Font¹, Carmen García-Ruiz¹, Carmen Cabré¹, Mónica Muñoz-Cortés², M. Rosa Nogués², Manel Jarrod³, Marta Romeu², Alberto Martínez-Vea¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

² Unidad de Farmacología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat Rovira i Virgili. Reus, Tarragona

³ Unidad de Sistemas de Información de la Gestión. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Nefrologia 2013;33(3):355-61

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Jan.11774

RESUMEN

Antecedentes: El tratamiento con hierro parenteral provoca estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial. La carboximaltosa férrica (CMF) es un nuevo preparado de hierro no dextrano que, por sus características farmacocinéticas y estabilidad, podría inducir menor toxicidad que otras moléculas de hierro. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la CMF sobre la inflamación y moléculas de adhesión en la enfermedad renal crónica (ERC). **Métodos:** Cuarenta y siete pacientes con ERC prediálisis y anemia ferropénica recibieron una dosis única de CMF (15 mg/kg, dosis máxima 1 gramo). De forma basal, a los 60 minutos (efecto agudo), y a las 3 semanas y 3 meses (efecto subagudo), se determinaron marcadores de inflamación: proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL-6), y de disfunción endotelial: moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y vascular (VCAM). **Resultados:** El tratamiento con CMF se asoció a un incremento significativo de los niveles de hemoglobina: 10 (0,7) vs. 11,4 (1,3) g/dl, $p < 0,0001$. Los niveles de PCR, IL-6, ICAM y VCAM no se correlacionaron con los niveles basales de hemoglobina ni ferritina, y no se observó ninguna relación entre los cambios en estos marcadores y los de hemoglobina después de la administración de CMF. No se observaron cambios significativos ni de forma aguda o subaguda en ninguno de los marcadores inflamatorios o endoteliales estudiados. El tratamiento con estatinas se asoció a menores concentraciones de VCAM. **Conclusiones:** El tratamiento con dosis elevadas de CMF en pacientes con ERC prediálisis no tiene efecto proinflamatorio ni modifica los niveles de moléculas de adhesión ICAM y VCAM en esta población.

Palabras clave: Carboximaltosa férrica. Insuficiencia renal crónica. Inflamación. Moléculas de adhesión.

Acute and sub-acute effect of ferric carboxymaltose on inflammation and adhesion molecules in patients with predialysis chronic renal failure

ABSTRACT

Background: Treatment with parenteral iron causes oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. Ferric carboxymaltose (FCM) is a new preparation of non-dextran iron which, due to its pharmacokinetics and stability, may induce less toxicity than other iron molecules. The aim of this study was to analyse the effect of FCM on inflammation and adhesion molecules in chronic kidney disease (CKD). **Methods:** Forty-seven patients with predialysis CKD and iron-deficiency anaemia received a single dose of FCM (15mg/kg, maximum dose 1 gram). At baseline and after 60 minutes (acute effect) and after 3 weeks and 3 months (sub-acute effect), we determined inflammatory markers: C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and endothelial dysfunction: intercellular adhesion molecule (ICAM) and vascular adhesion molecule (VCAM). **Results:** Treatment with FCM was associated with a significant increase in haemoglobin levels: 10 (0.7) vs. 11.4 (1.3)g/dl, $p < .0001$. CRP, IL-6, ICAM and VCAM levels did not correlate with baseline haemoglobin or ferritin levels and there was no relationship between changes in these markers and those of haemoglobin after administration of FCM. No significant, acute or sub-acute changes occurred in any of the inflammatory or endothelial markers studied. Statin therapy was associated with lower VCAM concentrations. **Conclusions:** Treatment with high doses of FCM in patients with predialysis CKD has no proinflammatory effect and does not alter levels of adhesion molecules ICAM and VCAM in this population.

Keywords: Ferric carboxymaltose. Chronic kidney disease. Inflammation. Adhesion molecules.

INTRODUCCIÓN

La anemia en la enfermedad renal crónica (ERC) tiene un origen multifactorial, siendo el déficit de hierro uno de los

Correspondencia: Merche Prats

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

pfk21@hotmail.com

mecanismos más importantes, con una prevalencia de alrededor del 50 % según los estudios¹. Este déficit constituye, además, un factor de riesgo de arteriosclerosis^{2,3}, ya que existe un defecto de producción de proteínas contenedoras de hierro con capacidad antioxidante.

Se ha observado como pacientes con déficit de hierro presentan mayor nivel de moléculas de adhesión, moléculas que de *per se* constituyen un factor de riesgo de desarrollar arteriosclerosis⁴ y son factores independientes de muerte cardiovascular⁵. En la ERC, los marcadores de inflamación y la expresión de moléculas de adhesión está aumentada, existiendo una relación inversa con la función renal: cuanto menor es el filtrado glomerular (FG) mayor es su expresión⁶, manteniéndose esta relación en hemodiálisis⁷. En población con función renal normal, la corrección de la deficiencia de hierro disminuye la expresión de estas moléculas⁸, aunque no existen estudios en pacientes con ERC prediálisis.

El tratamiento con hierro endovenoso es seguro y eficaz en la corrección de la anemia de pacientes con ERC en los que las necesidades de hierro están aumentadas. No obstante, existen algunos estudios, sobre todo en diálisis, en los que se demuestra que dicho tratamiento aumenta el estado inflamatorio⁹⁻¹¹; sin embargo, en otros estudios en los que se utilizan distintos preparados, a distintas dosis y frecuencias de administración no se evidencia dicho aumento¹²⁻¹⁶. Existe poca evidencia de la acción del hierro sobre la expresión de moléculas de adhesión. Estudios experimentales que analizan el efecto de distintas moléculas de hierro sobre las células mononucleares de pacientes en hemodiálisis demuestran que existe una lesión y activación de estas células^{17,18}.

Se ha sugerido que diferencias en las características farmacológicas de los preparados de hierro, así como la posología de administración (dosis, intervalos de administración) del hierro administrado, podrían comportar variaciones en el efecto inflamatorio^{19,22} y sobre las moléculas de adhesión.

La carboximaltosa férrica (CMF) es una nueva generación de hierro no dextrano, que puede administrarse de forma rápida y a dosis elevadas; comporta una liberación controlada del hierro a los tejidos y tiene mínimos efectos secundarios²³⁻²⁵. Por estas características se ha sugerido que esta molécula de hierro tendría menor efecto sobre la inflamación y menor efecto sobre las moléculas de adhesión. De hecho, de forma experimental, se ha demostrado que la CMF, en comparación con otros preparados de hierro de menor peso molecular, no induce estrés oxidativo ni aumenta la inflamación²².

El objetivo de nuestro estudio fue analizar el efecto de la administración de CMF en pacientes con ERC prediálisis con déficit de hierro sobre las moléculas de adhesión y la inflamación.

MÉTODOS

Población de estudio

Se reclutaron 50 pacientes de las consultas externas del Servicio de Nefrología del Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, mayores de 18 años, con ERC prediálisis que presentaban los siguientes criterios de inclusión: hemoglobina sérica < 11 g/dl, ferritina sérica < 100 ng/ml y/o índice de saturación de la transferrina < 20 %. Se excluyeron aquellos pacientes que en los tres meses previos hubieran recibido hierro oral o una transfusión sanguínea o que presentaran sangrado, infección o proceso inflamatorio agudo activo, así como historia de hipersensibilidad al tratamiento con hierro endovenoso.

De los 50 pacientes iniciales, 3 fueron excluidos (2 por sangrado digestivo y 1 por infección activa durante el seguimiento); así, la población final estudiada estaba constituida por 47 pacientes.

Este estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo que duró 18 meses (inicio en abril de 2010 y finalización en octubre de 2011). Los pacientes recibieron una dosis única de CMF (Ferinject®) a razón de 15 mg/kg (máximo 1 g) diluido en 250 cc de suero salino con un tiempo de infusión de 30 minutos.

Determinación de variables clínicas

Se determinaron algunos factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión, dislipemia y obesidad.

Hipertensión arterial (HTA): la tensión arterial fue determinada en tres ocasiones durante el procedimiento, (con tres mediciones en cada una de ellas) para valoración de tolerancia hemodinámica durante el proceso. Se utilizó un dispositivo validado automático (Omron 705 CP, Healthcare GmbH, Hamburg, Germany). La HTA fue definida como tensión arterial sistólica de 140 mmHg o superior, tensión arterial diastólica de 90 mmHg o superior, o estar en tratamiento con fármacos antihipertensivos.

Obesidad: se calculó el índice de masa corporal (IMC) expresada como peso (kg)/altura (metro cuadrado). Se definió obesidad para IMC > 30 kg/m².

Dislipemia: se definió como colesterol total superior a 240 mg/dl o estar en tratamiento con estatinas.

Diabetes mellitus: se definió como glucosa plasmática en ayunas por encima 126 mg/dl o pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina.

Determinaciones bioquímicas

De forma basal, a los 60 minutos de la administración de la CMF (efecto agudo), y a las 3 semanas y 3 meses del tratamiento (efecto subagudo), se procedió a la determinación de hemoglobina (Hb) y parámetros ferrocínicos (ferritina, índice de saturación de transferrina [IST] por métodos convencionales y marcadores de inflamación: proteína C reactiva (PCR) ultrasensible y la interleucina 6 (IL-6) y moléculas de adhesión: molécula-1 de adhesión intercelular soluble (sICAM-1) y molécula-1 de adhesión celular vascular soluble (sVCAM-1). Los niveles de IL-6 fueron determinados por el kit comercial Human IL 6 Quantikine HS High Sensivity (R&D Systems, Lille, France). Para la determinación de PCR fue utilizado el kit para PCR N High Sensivity (Dade Bering, Newark, EE. UU.). Los niveles de ICAM y VCAM fueron determinados mediante el kit ELISA de QuantiKine® (R&D Systems, Minneapolis, EE.UU.).

En todos los pacientes se determinaron, mediante métodos rutinarios, los niveles de creatinina y FG mediante fórmula MDRD-4.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v 15. Los valores de PCR ultrasensible no tuvieron una distribución normal, por lo que fueron transformados de forma logarítmica. La verificación o rechazo de la hipótesis de normalidad de las variables continuas se realizó con el test Shapiro-Wilk. La asociación entre variables nominales se estudió mediante tablas de contingencia y el test de la probabilidad exacta de Fisher. Para analizar la asociación entre una variable continua y otra nominal, se usó el test de la «U» de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis en función de si era dicotómica o no. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para medir la asociación lineal entre dos variables continuas. Para el análisis que implicaban medidas repetidas de variables continuas, se utilizó el análisis de la varianza de medidas repetidas con el criterio de la lambda de Wilks. El nivel de significación estadística se fijó al de una $p < 0,05$ en una prueba bilateral.

RESULTADOS

Características de la población

Se trata de una población de edad avanzada (edad media 72 años) con ERC: 13 pacientes en estadio 3, 27 pacientes en

estadio 4 (57,4 %) y 7 pacientes en estadio 5 no diálisis. La etiología de la ERC fue de origen vascular (48,9 %), seguida de la nefropatía diabética (25,5 %); otras causas fueron: intersticial/poliquistosis renal (6,4 %), glomerular (4,3 %) y no filiada (14,9 %).

Todos los pacientes eran hipertensos, presentaban sobrepeso (IMC medio de 29 kg/m²), el 75 % eran dislipémicos y el 40 %, diabéticos.

Las características de la población se resumen en la tabla 1.

Efecto de la carboximaltosa férrica sobre la anemia

Tras el tratamiento con CMF, observamos un incremento significativo en los niveles de Hb, ferritina e IST (tabla 2).

Efecto agudo de la carboximaltosa férrica sobre las moléculas de adhesión e inflamación

No se observaron diferencias significativas entre los niveles basales y a los 60 minutos del tratamiento de VCAM, ICAM ni en los marcadores de inflamación (tabla 3).

Tabla 1. Variables clínicas de la población

Edad (años)	72 (11,6)
Sexo (H/M)	23/24
IMC (kg/m ²)	29,3 (4,5)
HTA	47 (100 %)
TAS (mmHg)	150,5 (31,6)
TAD (mmHg)	71,3 (14,6)
Uso de IECA/ARA II	28 (59,6 %)
DM	19 (40,4 %)
Dislipemia	35 (74,5 %)
Uso de estatinas	26 (53,3 %)
Uso de AEE	23 (48,9 %)
Creatinina (mg/dl)	2,56 (0,95)
FG (ml/min/1,73 m ²)	26,1 (10,4)

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis;
ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II;
DM: diabetes mellitus; FG: filtrado glomerular;
H: hombre; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; M: mujer; TAD: tensión arterial diastólica;
TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla 2. Efecto de la carboximaltosa férrica sobre la anemia

	Basal	3 semanas	3 meses	p
Hemoglobina (g/dl)	10,0 (0,71)	10,8 (0,87)	11,4 (1,3)	< 0,0001
Ferritina (ng/ml)	67,8 (61,7)	502,5 (263,3)	230 (144,6)	< 0,0001
IST (%)	14,6 (6,4)	28,9 (10,0)	25,6 (12,7)	< 0,0001

IST: índice de saturación de transferrina.

EFFECTO SUBAGUDO DE LA CARBOXIMALTOSA FÉRRICA SOBRE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN E INFLAMACIÓN

No observamos cambios significativos en las moléculas de adhesión ni en los marcadores de inflamación ni a las 3 semanas ni a los 3 meses del tratamiento con CMF. En un análisis diferenciado según el estadio de ERC: estadio 3 vs. estadio 4 + 5, tampoco observamos cambios significativos en ninguno de los marcadores analizados. Los niveles de albúmina no se modificaron a lo largo del estudio.

Después de ajustar el efecto del tratamiento con CMF y diversos parámetros, como la presencia de diabetes mellitus, dislipemia, uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis, el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II y de estatinas, únicamente observamos que el uso de estatinas modificó la respuesta de las moléculas de adhesión al tratamiento con CMF. Los niveles de VCAM fueron más bajos en los pacientes tratados con estatinas que en los no tratados ($p = 0,02$). Además, aumentaron significativamente en los pacientes no tratados, mientras que no se modificaron en los tratados ($p = 0,02$) (tabla 4). No se apreciaron diferencias significativas en los niveles de ICAM.

Por último, se analizó la influencia del tratamiento con paricalcitol sobre el efecto de CMF en los marcadores in-

flamatorios y endoteliales, sin apreciarse diferencias significativas entre los pacientes tratados o no tratados.

El efecto de la CMF sobre las moléculas de adhesión e inflamación se resume en la tabla 3.

Relación entre la anemia, marcadores de inflamación y moléculas de adhesión

No se observó ninguna correlación entre los niveles basales de Hb, ferritina, PCR, IL-6, VCAM ni ICAM, ni entre el porcentaje de cambio de los niveles de Hb y de PCR, IL-6, VCAM ni ICAM a las 3 semanas ni a los 3 meses.

DISCUSIÓN

El resultado de nuestro estudio demuestra que, en pacientes con ERC prediálisis y anemia ferropénica, el tratamiento con CMF no induce inflamación ni provoca aumento de moléculas de adhesión.

La anemia ferropénica en pacientes con ERC constituye un problema de gran magnitud debido a su elevada prevalencia y a su contribución en la morbimortalidad asociada a la ERC⁵. Se considera uno de los factores de riesgo cardiovascular no tradicional²⁴ y, aunque menos conocido, también está considerada como factor de riesgo independiente en el desarrollo de arteriosclerosis, probablemente por un defec-

Tabla 3. Efecto agudo y subagudo de carboximaltosa férrica sobre los marcadores de inflamación y moléculas de adhesión

	Basal	1 hora	3 semanas	3 meses	p
VCAM(ng/ml)	1281,5 (695,1)	1325,2 (684,4)	1281,6 (698)	1262,4 (713,9)	ns
ICAM (ng/ml)	340,7 (112,0)	343,6 (123,5)	336,8 (117,8)	348,3 (104,2)	ns
Log PCR	0,60 (0,55)	0,48 (0,54)	0,59 (0,54)	0,57 (0,59)	ns
IL-6 (pg/ml)	4,74 (4,76)	4,57 (7,06)	4,49 (4,5)	4,0 (3,27)	ns

ICAM: moléculas de adhesión intercelular; IL-6: interleucina 6; ns: no significativa; PCR: proteína C reactiva; VCAM: moléculas de adhesión vascular.

Tabla 4. Influencia del tratamiento con estatinas en la respuesta de las moléculas de adhesión a carboximaltosa férrica

	Basal	3 semanas	3 meses
VCAM (ng/ml)			
no estatinas	1479,9 (883,7)	1481,5 (913,6)	1565,8 (984,5)
estatinas	1151,4 (482,3)	1150,6 (444,9)	1039,6 (222,6)
ICAM (ng/ml)			
no estatinas	344,5 (94,8)	351,1 (105,3)	366,8 (132,7)
estatinas	339,6 (127,2)	325,5 (129,6)	333,5 (76,8)

ICAM: moléculas de adhesión intercelular; VCAM: moléculas de adhesión vascular.

to en la producción de otras proteínas contenedoras de Fe²⁺ como peroxidases, catalasas que intervienen en la prevención de esta²⁵.

Los pacientes con anemia ferropénica presentan mayores niveles de moléculas de adhesión⁸. Estas moléculas están directamente implicadas en el inicio y agravamiento de las lesiones arterioscleróticas²⁶. En la ERC existe una sobreexpresión de dichas moléculas, mayor cuanto menor es el FG y manteniéndose elevadas en la población en tratamiento renal sustitutivo. Niveles elevados de estas moléculas están asociados a la malnutrición, a la inflamación y a la enfermedad cardiovascular, sugiriendo una relación entre la activación vascular, la inflamación sistémica y la toxicidad urémica. Finalmente, la ERC está considerada como un estado inflamatorio que se ha implicado en diversas complicaciones de la ERC, como la malnutrición y la arteriosclerosis acelerada²⁷⁻²⁹.

Carboximaltosa férrica e inflamación

Se ha sugerido que el tratamiento con hierro parenteral podría contribuir a la morbimortalidad de los pacientes con ERC a través de un aumento del estrés oxidativo y de la inflamación. En nuestro estudio, el tratamiento con CMF no tuvo un efecto proinflamatorio ni de forma aguda ni a corto plazo.

Uno de los posibles mecanismos responsables del efecto neutro de la CMF sobre la inflamación podría ser que, al corregir la anemia, mejoraría o más bien contrarrestaría el estímulo inflamatorio de la CMF. De hecho, existen estudios en pacientes con anemia tratados con agentes estimuladores de la eritropoyesis en los que, tras la mejora de las cifras de Hb, se produce una disminución de parámetros inflamatorios³⁰, incluso si se administra conjuntamente con hierro³¹. Por el contrario, en nuestro estudio, no observamos ninguna correlación entre los cambios en los niveles de Hb y los parámetros inflamatorios, lo que sugiere que el

efecto neutro del tratamiento con CMF sobre la inflamación no estaría mediado por la mejoría de la anemia.

Otra posible explicación podrían ser las características de la molécula de CMF. Los preparados de hierro de bajo peso molecular y poca estabilidad termocinética (hierro gluconato, hierro sucrosa) provocan una elevación abrupta del hierro sérico, con sobresaturación de la transferrina y mayor hierro libre que condiciona un aumento de moléculas inflamatorias. Por el contrario, la carboximaltosa férrica es un complejo macromolecular de carbohidrato-hidróxido de hierro, diseñado para permitir una liberación controlada de hierro dentro de las células del sistema reticuloendotelial, minimizando el riesgo de liberar grandes cantidades de hierro iónico en suero. En un trabajo realizado en ratas²², se comparó el efecto de distintos preparados de hierro, incluida la carboximaltosa, sobre la inflamación y el estrés oxidativo, concluyendo que dicha molécula induciría menor inflamación que los otros preparados.

Por último, hay que destacar la falta de un efecto proinflamatorio de la CMF con las elevadas dosis de esta molécula utilizadas en este estudio. En la mayoría de las publicaciones, las dosis administradas de hierro endovenoso son bajas en comparación con las de nuestro estudio, y en algunas, además, se aboga por la administración lenta del producto para minimizar dicho efecto proinflamatorio. Nosotros no hemos observado dicho efecto a pesar de utilizar grandes dosis (casi 1 gramo de media) en un intervalo corto de tiempo (máximo 30 minutos). No obstante, y dado que no existen estudios con un tiempo de seguimiento mayor de tres meses, las implicaciones del uso a largo plazo de CMF sobre el estado inflamatorio son desconocidas.

Carboximaltosa férrica y moléculas de adhesión

Existen pocos estudios que analicen el efecto de la administración de hierro parenteral sobre las moléculas de adhesión en pacientes con ERC y anemia ferropénica.

En población con función renal normal, se ha observado que la administración de hierro oral produce una disminución de VCAM, pero no de ICAM⁸.

El tratamiento con cuatro preparados de hierro endovenoso (gluconato férrico, hierro sucrosa, hierro dextrano y CMF) provoca un aumento en la expresión de ICAM-1, especies reactivas de oxígeno y apoptosis en las células mononucleadas de pacientes con ERC estadio 5 y en pacientes en hemodiálisis, independientemente del hierro utilizado. Por el contrario, en nuestro estudio, el tratamiento con CMF no tuvo ningún efecto sobre los niveles de las moléculas de adhesión, al igual que se ha descrito con el hierro sucrosa sobre la función endotelial en pacientes en hemodiálisis¹⁶ o en diálisis peritoneal¹⁵.

El mecanismo por el que la CMF no produciría lesión endotelial podría también estar relacionado con las características de la propia molécula, con una menor liberación de hierro iónico en suero y menor lesión endotelial.

Por último, debemos remarcar el efecto de las estatinas sobre las moléculas de adhesión. Es conocida la relación existente entre arteriosclerosis e inflamación³², y que las estatinas disminuyen la inflamación sistémica y mejoran la función endotelial^{33,34}. En nuestro estudio, hemos objetivado menores niveles de VCAM en aquellos pacientes que estaban en tratamiento hipolipemiante, sugiriendo que las estatinas podrían contrarrestar el estímulo del tratamiento con CMF sobre dicha molécula de adhesión.

Limitaciones del estudio

El número de pacientes incluido en el estudio fue pequeño, con un corto tiempo de seguimiento. Estudios con un mayor número de pacientes y más tiempo de seguimiento son necesarios para confirmar la falta de efecto de la CMF sobre la inflamación y las moléculas de adhesión en esta población.

En nuestro estudio no se evaluó la función endotelial. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de las moléculas de adhesión analizadas se correlacionan con la expresión de estas moléculas en la superficie de las células endoteliales³⁵, reflejan la activación endotelial y la inflamación vascular³⁶ y están consideradas como marcadores de disfunción endotelial.

En conclusión, el tratamiento con dosis elevadas de CMF en pacientes con ERC prediálisis no tiene efecto proinflamatorio ni modifica los niveles de moléculas de adhesión en estos pacientes. El tratamiento concomitante con estatinas se asocia a una menor concentración de estas moléculas.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401.
2. Akins PT, Glenn S, Nemeth PM, Derdeyn CP. Carotid artery thrombus associated with severe iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1996;27:1002-5.
3. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16:50-3.
4. De Caterina R, Basta G, Lazzarini G, Dell'Omo G, Petrucci R, Morale M. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2646-54.
5. Suliman M, Qureshi R, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Soluble adhesion molecules in end-stage renal disease: a predictor of outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1603-10.
6. Stingham AE, Gonçalves SM, Martines EG, Nakao LS, Riella MC, Aita CA, et al. Increased plasma and endothelial cell expression of chemokines and adhesion molecules in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009;111:c117-26.
7. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 1:S83-8.
8. Yuksel A, Kebapçilar L, Erdur E, Bozkaya G, Sari I, Alacacioglu A, et al. The Effect of iron treatment on adhesion molecules in patients with iron deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* 2010;137:317-23.
9. Agarwal R. Proinflammatory effects of iron sucrose in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:1259-63.
10. Kamanna VS, Ganji SH, Shelkovnikov S, Norris K, Vaziri ND. Iron sucrose promotes endothelial injury and dysfunction and monocyte adhesion/infiltration. *Am J Nephrol* 2012;35:114-9.
11. Jairam A, Das R, Aggarwal PK, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V, et al. Iron status, inflammation and hepcidin in ESRD patients: The confounding role of intravenous iron therapy. *Indian J Nephrol* 2010;20:125-31.
12. Malindretos P, Sarafidis PA, Rudenco I, Raptis V, Makedou K, Makedou A, et al. Slow intravenous iron administration does not aggravate oxidative stress and inflammatory biomarkers during hemodialysis: a comparative study between iron sucrose and iron dextran. *Am J Nephrol* 2007;27:572-9.
13. Borawski J, Gozdziakiewicz J, Abramowicz P, Naumnik B, Mysliwiec M. Endothelial injury markers with high-dose intravenous iron therapy in renal failure. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:403-6.
14. Kumbasar A, Gursu M, Kaya C, Ozturk S, Ergen A, Kemik A, et al. The effect of different doses and types of intravenous iron on oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2012;25(5):825-32.

15. Bolaños L, González-Juanatey C, Testa A, Ranero R. Intravenous iron sucrose does not impair sonographic brachial vasodilation in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2008;24:90-5.
16. Ozkurt S, Ozenc F, Degirmenci NA, Temiz G, Musmul A, Sahin G, et al. Acute and subacute effects of EV iron sucrose on endothelial functions in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2012;34:1-6.
17. Martin-Malo A, Merino A, Carracedo J, Alvarez-Lara MA, Ojeda R, Soriano S, et al. Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2465-71.
18. Sonnweber T, Theurl I, Seifert M, Schroll A, Eder S, Mayer G, et al. Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:977-87.
19. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3631-40.
20. Barton Pai A, Conner TA. Oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease: role of intravenous iron and vitamin D. *J Pharmacy Practice* 2008;21:214-24.
21. De Vecchi A, Novembrino C, Lonati S, Hipólito S, Bamonti F. Two different modalities of iron gluconate i.v. administration: effects on iron, oxidative and inflammatory status in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1709-13.
22. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Assessment of the extent of oxidative stress induced by intravenous ferumoxytol, ferric carboxymaltose, iron sucrose and iron dextran in a nonclinical model. *Arzneimittelforschung* 2011;61:399-410.
23. Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* 2010;60:345-53.
24. Sood MM, Oudit G, Mohammadi H, Huang H, Lok CE. Effects of parenteral iron on inflammation and the myocardium in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2008;12:362-8.
25. Aslan M, Kosecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *Atherosclerosis* 2007;191:397-402.
26. Ross R. Atherosclerosis is and inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:419-20.
27. Shen L, Lu G, Dong N, Jiang L, Ma Z, Ruan C. Von Willebrand factor, ADAMTS13 activity, TNF- α and their relationships in patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med* 2012;3:530-4.
28. Ozkok A, Elcioglu OC, Cukadar T, Bakan A, Sasak G, Atilgan KG, et al. Low serum pancreatic enzyme levels predict mortality and are associated with malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2012 Aug 2. [Epub ahead of print].
29. Yadav AK, Lal A, Jha V. Cytotoxic CD4CD28(null) T Lymphocytes, Systemic Inflammation and Atherosclerotic Risk in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c185-c193.
30. Kourea K, Parissis JT, Framakis D, Panou F, Paraskevidis I, Venetsanou K, et al. Effects of darbepoetin-alpha on plasma pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and soluble Fas/Fas ligand system in anemic patients with chronic heart failure. *Atherosclerosis* 2008;199:215-21.
31. Weiss G, Meusburger E, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, Mayer G. Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2003;64:572-8.
32. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol* 2012;28:631-41.
33. Hot A, Lavocat F, Lenief V, Miossec P. Simvastatin inhibits the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of IL-17 and TNF- α on endothelial cells. *Ann Rheum Dis* 2012 Aug 21. [Epub ahead of print].
34. Brili S, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Antoniadis C, Htazis G, Bakogiannis C, et al. Effects of atorvastatin on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young subjects with successfully repaired coarctation of aorta. *Heart* 2012;98:325-9.
35. Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TN, et al. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992;77:543-9.
36. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.