

ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ
ΤΜΗΜΑ : ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ
ΑΝΑΙΜΙΑ

Οκτώβριος
2019

Γιάννης Βέρρος
Α.Μ. 14815

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	
ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ.....	
ABSTRACT.....	
KEY - WORDS.....	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
1. ΣΙΔΗΡΟΣ.....	4
1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.....	4
1.2 Ο ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ.....	6
1.3 ΑΠΩΛΕΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	7
1.4 ΠΕΨΗ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	8
1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	9
1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΝΙΣΧΥΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	10
1.7 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	11
1.8 ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	12
1.9 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΙ ΠΗΓΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	13
1.10 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	13
1.11 ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	14
1.12 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	16
1.13 ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΕΨΙΔΙΝΗ.....	17
1.14 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	18
1.15 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	19
1.16 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	20
2. ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	22
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	22
2.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	22
2.3 ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ.....	23
2.4 ΕΜΜΗΝΟΣ ΡΥΣΗ.....	23
2.5 ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....	24
2.6 ΘΗΛΑΣΜΟΣ.....	25
2.7 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	25
2.8 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ – ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	27
2.9 ΓΛΩΣΣΑ ΚΑΙ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ.....	28
2.10 ΥΠΟΦΑΡΥΓΑΣ ΚΑΙ ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ.....	28
2.11 ΝΥΧΙΑ.....	29
2.12 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	29
2.13 ΒΑΚΤΗΡΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ.....	32
2.14 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	34
2.15 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΤΙΩΝ.....	35
2.16 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ.....	36
2.17 ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	37

3. B12 ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ.....	39
3.1 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ.....	39
3.2 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ.....	41
4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	
4.1 ΑΡΘΡΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΕΣ	
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	48
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ – ΠΗΓΕΣ.....	49

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναιμία δεν είναι νόσος, είναι σύμπτωμα και πρέπει να αντιμετωπίζεται. Αυτό σημαίνει, με απλά λόγια, ότι με τη διαπίστωση της ύπαρξής της σε έναν ασθενή, αρχίζει η αναζήτηση του αιτίου που την προκάλεσε. Ως αναιμία ορίζουμε την παθολογική κατάσταση εκείνη κατά την οποία έχουμε χαμηλή αιμοσφαιρίνη στο αίμα οφειλόμενη σε ελαττωμένη ποσότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων. Υπάρχουν πολλά είδη αναιμίας, όπως και αρκετοί τρόποι κατάταξης ανάλογα με την αιτία της, τη μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την ανταπόκρισή της στη θεραπεία. Υπάρχουν πολλές αιτίες που κάνουν την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης να γίνει τόσο μικρή. Η ανωμαλία μπορεί να αφορά είτε την παραγωγή της ίδιας αιμοσφαιρίνης είτε στην παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης χρειάζεται μια απαραίτητη ποσότητα σιδήρου έτσι ώστε η έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό να σημαίνει ότι δεν μπορεί να παραχθεί αρκετή αιμοσφαιρίνη (σιδηροπενική αναιμία). Η σιδηροπενική, όπως εύκολα συμπεραίνει κανείς από το όνομά της, χαρακτηρίζεται από την έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό. Η σιδηροπενική αναιμία χαρακτηρίζεται από ελάττωση του αποθηκευμένου σιδήρου στο μυελό των οστών, από χαμηλό σίδηρο ορού, χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης, μικροκυττάρωση και υπόχρωμα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ο σίδηρος είναι στοιχείο απαραίτητο για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, με την οποία συνδέεται το οξυγόνο για να επιτευχθεί η μεταφορά του μέσω του αίματος. Αν μπορούσαμε με απλά λόγια να περιγράψουμε τη λειτουργία του σιδήρου θα μπορούσαμε με απλά λόγια να περιγράψουμε μια ακόλουθη διαδικασία: Κάθε φορά που αναπνέουμε το οξυγόνο πηγαίνει στους πνεύμονες και στέκεται στις κυψελίδες των πνευμόνων. Εκεί τα μόρια του οξυγόνου θα περιμένουν το αίμα να περάσει να πάρει για να μεταφέρει στο υπόλοιπο σώμα. Η διαδικασία αυτή για να γίνει χρειάζεται το αίμα να έχει επάρκεια από σίδηρο γιατί ο τελευταίος είναι ο μόνος υπεύθυνος για να βουτήξει τα μόρια του οξυγόνου προκειμένου να γίνει η μεταφορά τους. Αν κάποιο άτομο έχει αναιμία τότε αυτό που συμβαίνει είναι ότι παρόλο που αναπνέουμε και το οξυγόνο μεταφέρεται στους πνεύμονες, λόγω της έλλειψης σιδήρου... δεν πάει κανείς να το πάρει.

ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ

σίδηρος, σιδηροπενική αναιμία, αιμορραγία γαστρεντερικού, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12

ABSTRACT

Anemia is not a disease, it is a symptom and should be treated. This means, in simple terms, that by establishing its existence in a patient, the search for the cause that caused it begins. As anemia we define the pathological condition that in which we have low hemoglobin in the blood due to a reduced amount of red blood cells. There are many types of anemia, as well as several ways of classification depending on its cause, the morphology of red blood cells and its response to treatment. There are many causes that make the amount of hemoglobin become so small. The anomaly may concern either the production of the same hemoglobin or the production of red blood cells. For the production of hemoglobin a necessary amount of iron is needed so that the iron deficiency in the body means that not enough hemoglobin (iron deficiency anemia) can be produced. Iron-Penic, as easily concludes by its name, is characterized by the deficiency in the organism. Iron deficiency anemia is characterized by a decrease in stored iron in the bone marrow, low serum iron, low hemoglobin, microcytosis and hypochromic red blood cells. Iron is a necessary element for the composition of the Hemoglobin, with which oxygen binds to achieve its transfer through the blood. If we could simply describe the function of iron we could simply describe a following procedure: Every time we breathe the oxygen goes into the lungs and stands in the alveoli of the lungs. There the oxygen molecules will wait for the blood to pass to get to transfer to the rest of the body. This process is needed for the blood to have iron sufficiency because the latter is the only person responsible for diving the oxygen molecules in order to make their transport. If a person has anemia then what happens is that although we breathe and oxygen is transported to the lungs, due to the lack of iron... No one's going to get it.

KEY - WORDS

iron, iron deficiency anemia, gastrointestinal bleeding, folate, vitamin B12

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σίδηρος είναι ένα κρίσιμο συστατικό πολλών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων ενζύμων, κυτοχρωμάτων, μυοσφαιρίνης, αιμοσφαιρίνης, η τελευταία μάλιστα μεταφέρει το οξυγόνο σε όλο το σώμα. Σχεδόν τα δύο τρίτα του σιδήρου του οργανισμού βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη που υπάρχει στα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια και εμπλέκονται στη μεταφορά του οξυγόνου από το περιβάλλον στους ιστούς σε όλο το σώμα για τον μεταβολισμό. Ο σίδηρος μπορεί να υπάρχει σε διάφορες οξειδωτικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου της τρισθενούς (Fe +3) και του δισθενούς (Fe +2) μορφής. Οι απαιτήσεις για το σίδηρο βασίζονται σε ένα παραγοντικό μοντέλο που χρησιμοποιεί τους ακόλουθους παράγοντες: βασικές απώλειες σιδήρου, απώλειες κατά την έμμηνο ρύση, οι απαιτήσεις του εμβρύου κατά την εγκυμοσύνη, αυξημένες απαιτήσεις κατά την διάρκεια της ανάπτυξης για την αύξηση του όγκου αίματος και αύξηση ιστού και αποθήκευση σιδήρου. Η σιδηροπενική αναιμία είναι η πιο συχνή διατροφική ανεπάρκεια στην κόσμο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υπερβολική πρόσληψη σιδήρου περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, δευτεροπαθή υπερφόρτωση σιδήρου και οξεία τοξικότητα.

1. ΣΙΔΗΡΟΣ

1.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ο σίδηρος είναι το πιο άφθονο χημικό στοιχείο στον πλανήτη Γη, σχηματίζοντας ένα μεγάλο μέρος του εξωτερικού και του εσωτερικού πυρήνα της Γης, ενώ αποτελεί το τέταρτο κατά σειρά πιο άφθονο στοιχείο του φλοιού της. Η ζωή στη Γη εκτιμάται ότι άρχισε πριν από περίπου 3,5 δισεκατομμύρια χρόνια όταν στην ατμόσφαιρα δεν υπήρχε σχεδόν καθόλου οξυγόνο. Ένας βασικότατος παράγοντας στον οποίο οφείλεται η δυνατότητα ανάπτυξης ζωής σε αυτές τις συνθήκες ήταν η μεταφορά ηλεκτρονίων από ορυκτές πηγές (κυρίως δισθενούς σιδήρου, σουλφιδίου και υδρογόνου) σε αποδέκτες ηλεκτρονίων οδηγώντας στην κατήλωση των οξειδίων του άνθρακα, που εξαντλούσαν την κλίση οξειδοαναγωγής και ταυτόχρονα δημιουργούσαν οργανικές ενώσεις. Σύμφωνα με τον Günter Wächtershäuser, βασικό υποστηρικτή της θεωρίας του κόσμου του σιδήρου-θείου, αυτή η πρώιμη βιοχημεία αφορούσε περιοχές με ορυκτές επιφάνειες, κοντά σε βαθιές υδροθερμικές αναβλύσεις. Η θεωρία αυτή προϋποθέτει ότι, μια πρώιμη μορφή μεταβολισμού υπήρχε ήδη και ότι θα μπορούσαν να παραχθούν όλο και πιο σύνθετες ενώσεις. Αρκετά δισεκατομμύρια χρόνια μετά, φτάσαμε στην εξελιγμένη μορφή του Homo Sapiens. Υπάρχουν καταγραφές ότι στην Εποχή του Σιδήρου (1200-1000 π.Χ.) οι Ασσύριοι και κάποιοι Μεσογειακοί λαοί, άρχισαν να χρησιμοποιούν το σίδηρο για φαρμακευτικούς σκοπούς. Φαντάζει αδιανόητο ότι οι "σοφοί" της εποχής είχαν ήδη παρατηρήσει κάποιες απ'τις χρησιμότητες του σιδήρου σε κάποιες ασθένειες, μια και η συνειδητοποίηση της βιολογικής αξίας του σιδήρου ήρθε πολύ μετά. Το έτος 1713, ανακαλύφθηκε η ύπαρξη αυτού του μετάλλου στο σώμα από τους Lemmery και Geofgroy. Αναφορά θα μπορούσε να γίνει και στον γιατρό Nicholas Monarde, ο οποίος τον 16ο αιώνα χρησιμοποιούσε σίδηρο για μια σειρά παθήσεων όπως η ουρική αρθρίτιδα, η ακμή και η αλωπεκία, που σήμερα γνωρίζουμε ότι δεν σχετίζονται με την ομοιόσταση του σιδήρου.¹

Τον 18ο αιώνα ο μεγάλος χημικός Lavoisier ανακάλυψε πως η αλληλεπίδραση μορίων σιδήρου και οξυγόνου μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία τοξικών ριζών, αλλά οι οργανισμοί έχουν καταφέρει να δημιουργήσουν μια σειρά μηχανισμών αντιμετώπισής

¹ Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Perinatol. 2019

τους, χρησιμοποιώντας παράλληλα την αντίδραση των δύο αυτών στοιχείων προς όφελος τους. Ο Vincenzo Menghini ήταν ο πρώτος που διαπίστωσε ότι, η ποσότητα του σιδήρου στο αίμα συγκεντρώνεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η ανακάλυψη αυτή κοινοποιήθηκε στην Ακαδημία των Επιστημών του Ινστιτούτου της Μπολόνια στις 21 Απριλίου, 1746. Αυτός και οι συνάδελφοι του, Ercole Lelli και Giandomenico Campedelli, εξέτασαν δείγματα αίματος από θηλαστικά, πουλιά, ψάρια και άνθρωπο. Αφού χώρισαν τα διάφορα τμήματα και τα παρατήρησαν με το μικροσκόπιο, τα αποξήραναν, τα έκαψαν και αναζήτησαν την ύπαρξη σιδήρου χρησιμοποιώντας ένα απλό μαχαίρι με μαγνητική λεπίδα. Έτσι ταυτοποίησαν την ύπαρξη του σιδήρου. Αναφορά, επίσης, πρέπει να γίνει και για τη νόσο "χλώρωση", μια ασθένεια των θηλυκών εφήβων μέχρι περίπου τη 2η δεκαετία του περασμένου αιώνα, με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, απώλεια όρεξης και έντονη κόπωση. Ο σίδηρος χρησιμοποιούνταν ευρέως για τη θεραπεία της, χωρίς όμως να είχε αποδειχθεί κάποια θεωρία πίσω απ' αυτή τη χρήση. Σήμερα γνωρίζουμε ότι, μία από τις αιτίες της νόσου ήταν η έλλειψη σιδήρου. Κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα, έγιναν τα μεγαλύτερα βήματα για την ανακάλυψη της ομοιόστασης και των λειτουργιών του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό. Στη δεκαετία του 20' ταυτοποιήθηκε ότι ο σίδηρος βρίσκεται στο πλάσμα του ανθρώπινου αίματος, αντίθετα με τις μέχρι τότε αντιλήψεις ότι, δείγματα σιδήρου που είχαν βρεθεί στο αίμα προέρχονταν από την αιμοσφαιρίνη ή την αιμόλυση. Το 1937 ο Τσέχος φυσιολόγος Vilém Laufberger, ανακάλυψε την φερριτίνη. Το 1945, οι Holmberg και Laurell ανακάλυψαν τη σιδηροδεσμευτική πρωτεΐνη πλάσματος (Tf). Δεκαετίες μετά, πραγματοποιήθηκαν κάποιες σημαντικές μελέτες που αφορούσαν στη ρύθμιση της απορρόφησης του σιδήρου. Φάνηκε πως κατά την αναιμία, προερχόμενη από αιμοραγία ή αιμολυτικούς παράγοντες, η απορρόφηση του σιδήρου αυξάνεται σημαντικά. Το ίδιο συνέβαινε σε περιπτώσεις υποξίας ή έλλειψης σιδήρου, ενώ σε περίπτωση πολυκυτταραιμίας βρέθηκε πως καταστέλεται η απορρόφηση, όπως και κατά την παρεντερική φόρτιση με σίδηρο. Όλα τα παραπάνω δείχνουν τη χρησιμότητα του σιδήρου στη ζωή του ανθρώπου. Είναι ένα στοιχείο που, όπως έχει φανεί είχε κινηήσει το ενδιαφέρον όσων ασχολούνταν με την υγεία από την αρχαιότητα. Έναν αιώνα πριν, άρχισαν να γίνονται μεγάλες ανακαλύψεις για το ρόλο και τις λειτουργίες του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό. Πλέον γνωρίζουμε πολλά γύρω από την ομοιόσταση, τη μεταφορά, την πρόσληψη σιδήρου, καθώς και την περιεκτικότητα όλων των τροφίμων σε αυτόν. Πολλές είναι και οι γνωστές

συνέπειες έλλειψης ή υπερπλήρωσης σιδήρου στην ανθρώπινη υγεία. Τα παραπάνω, όπως και ο ρόλος του σιδήρου κατά την άσκηση θα αναλυθούν στη συνέχεια.²

1.2. Ο ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ

Το σώμα ενός μέσου ατόμου περιέχει μεταξύ 3-5 g σιδήρου ή 38 mg/kg σωματικού βάρους για τις γυναίκες ή 50 mg/kg σωματικού βάρους για τους άνδρες. Ο περισσότερος σίδηρος στο ανθρώπινο σώμα βρίσκεται στις πρωτεΐνες αιμοσφαιρίνη και μυοσφαιρίνη. Πιο συγκεκριμένα, περίπου το 65% του σιδήρου βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη και κοντά στο 10% βρίσκεται στη μυοσφαιρίνη, αντίστοιχα. Επίσης, ένα μέρος του σιδήρου (1-5% συνολικά) αποτελεί συστατικό ενζύμων και βιολογικών συστημάτων (όπως της μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια), ενώ ο υπόλοιπος σωματικός σίδηρος βρίσκεται στο αίμα ή είναι αποθηκευμένος. Ο σίδηρος αποθηκεύεται στο ανθρώπινο σώμα με τη μορφή της φερριτίνης και της αιμοσιδηρίνης στο ήπαρ, στον μυελό των οστών και στους μύες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ερυθροποίηση, όταν χρειάζεται. Τέλος, πολύ μικρή ποσότητα (0,1-0,2%) υπάρχει στην τρανσφερίνη, την εξωκυτταρική μεταφορική πρωτεΐνη. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ποσότητα σιδήρου στον ανθρώπινο σώμα πέρα από το σωματικό βάρος αποτελούν η ηλικία, το στάδιο ανάπτυξης, το φύλο και ένα πλήθος άλλων καταστάσεων.³

Ο Σίδηρος είναι ένα στοιχείο μετάπτωσης που μπορεί να βρίσκεται στις οξειδωμένες μορφές που κυμαίνονται από -2 έως +6. Σε βιολογικά συστήματα, όπως του ανθρώπινου οργανισμού, συναντάμε κυρίως τις καταστάσεις +2, +3 και πιο σπάνια τη +4. Η αλληλομετατροπή των καταστάσεων οξείδωσης του σιδήρου αποτελεί όχι μόνο ένα μηχανισμό μέσω του οποίου ο σίδηρος συμμετέχει στη μεταφορά ηλεκτρονίων, αλλά και ένα μηχανισμό με τον οποίο, ο σίδηρος μπορεί να δεσμεύσει αντιστρεπτά διάφορους υποκαταστάτες. Ο σίδηρος μπορεί να συνδεθεί με πολλούς υποκαταστάτες (κυρίως οξυγόνο, άζωτο και θείο) λόγω των κενών "d τροχιακών" του. Αυτή η ικανότητα του σιδήρου τον κάνει να έχει τόσο σημαντικό ρόλο για τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς δρα ως καταλύτης

² Mashlab S, Large P, Laing W, Ng O, D'Auria M, Thurston D, Thomson S, Acheson AG, Humes DJ, Banerjee A., Nottingham Colorectal Service. Anaemia as a risk stratification tool for symptomatic patients referred via the two-week wait pathway for colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2018

³ Mashlab S, Large P, Laing W, Ng O, D'Auria M, Thurston D, Thomson S, Acheson AG, Humes DJ, Banerjee A., Nottingham Colorectal Service. Anaemia as a risk stratification tool for symptomatic patients referred via the two-week wait pathway for colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2018

διαφόρων μεταβολικών αντιδράσεων, αλλά και ως δεσμευτής ελευθέρων ριζών. Επιπλέον, ο σίδηρος έχει σημαντικό ρόλο και σε κάποιες άλλες λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα. Συντελεί στη σωστή λειτουργία του ανασοποιητικού συστήματος, στη σωματική και διανοητική ανάπτυξη, αλλά και στην σωστή ανάπτυξη του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.⁴

1.3. ΑΠΩΛΕΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος αποβάλλεται από το ανθρώπινο σώμα κυρίως από τρία διαφορετικά σημεία: το γαστρεντερικό σωλήνα, το δέρμα και τους νεφρούς. Σημαντικός παράγοντας απώλειας σιδήρου, αποτελεί επίσης η έμμηνος ρύση στις γυναίκες. Οι ημερήσιες απώλειες σιδήρου ενός μέσου ενήλικου άνδρα (με φυσιολογικά αποθέματα σιδήρου) υπολογίζονται περίπου 0,9-1 mg/ημέρα (12-14mg/kg σωματικού βάρους). Διαφορές στην απώλεια μπορεί να υπάρξουν λόγω διαφορετικού φύλου, φυλής και ηλικίας. Από τη συνολική ποσότητα σιδήρου που χάνεται καθημερινά από έναν ανθρώπινο οργανισμό, η περισσότερη χάνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Περίπου 0,6 mg σιδήρου χάνονται με αυτό τον τρόπο, περίπου 0,45 mg οφείλονται σε φυσιολογική μικροσκοπική απώλεια αίματος, ενώ 0,15 mg σε απώλειες στη χολή. Σίδηρος χάνεται επίσης από το δέρμα (0,2-0,3 mg) λόγω απώλειας νεκρών επιφανειακών κυττάρων. Η απώλεια σιδήρου στα ούρα εκτιμάται περίπου 0,05 mg/ημέρα σε φυσιολογικές συνθήκες, αλλά μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε περιπτώσεις αιμόλυσης. Τέλος, μια μικρή ποσότητα σιδήρου υπάρχει στον ανθρώπινο ιδρώτα (6-12μg/L) και οι απώλειες επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως η θερμοκρασία και η φυσική δραστηριότητα. Σημαντική διαφορά στη μέση ημερήσια απώλεια σιδήρου παρατηρείται στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, εξαιτίας της απώλειας αίματος κατά την έμμηνο ρύση. Η μέση απώλεια ανέρχεται σε 1,3-1,4 mg/ημέρα ενώ σε κάποιες περιπτώσεις φθάνει ακόμα μεγαλύτερα επίπεδα. Κατά τον καταμήνιο κύκλο, χάνονται περίπου 35-80 mL αίματος το οποίο έχει περιεκτικότητα σε σίδηρο 0,5 mg/100 mL. Έτσι, χάνονται πάνω από 17,5 mg σιδήρου ανά έμμηνο ρύση.⁵

⁴ Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ershler WB, Ghiglione M, Glaspy J, Lew I. Iron deficiency anemia--bridging the knowledge and practice gap. *Transfus Med Rev.* 2014

⁵ Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. *Mech. Ageing Dev.* 2018

1.4 ΠΕΨΗ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος που λαμβάνεται από τα τρόφιμα, συναντάται σε δύο μορφές: τον αιμικό και τον μη αιμικό σίδηρο. Ο αιμικός ή δισθενής (Fe^{2+}) σίδηρος προέρχεται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη, οπότε βρίσκεται στο κρέας και τα ψάρια. Ο μη αιμικός ή τρισθενής σίδηρος (Fe^{3+}) υπάρχει στα φυτικά προϊόντα, στο γάλα και τα αυγά. Τα δύο είδη σιδήρου διαφέρουν σε κάποια σημεία όσον αφορά την πέψη και την απορρόφησή τους. Ο αιμικός σίδηρος εκτιμάται ότι αντιστοιχεί στο 10-15% του συνολικού σιδήρου που λαμβάνει ένα μέσο άτομο (για άτομα που καταναλώνουν κανονικά κρέας), αλλά μπορεί τελικά να συνεισφέρει σε ποσοστό άνω του 40% στον συνολικά απορροφούμενο σίδηρο, λόγω της μεγαλύτερης απορρόφησής του. Ο μη αιμικός σίδηρος αποτελεί αρκετά μεγαλύτερο μέρος του συνολικού σιδήρου που λαμβάνεται από τη διατροφή, αλλά απορροφάται πολύ λιγότερο σε σχέση με τον αιμικό. Η διαδικασία της απορρόφησης του αιμικού σιδήρου ξεκινά από την υδρόλυση του από το πρωτεϊνικό τμήμα, δηλαδή τη σφαιρίνη. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται στο στομάχι και στο λεπτό έντερο από πρωτεάσες. Ο αιμικός σίδηρος παραμένει διαλυτός στο λεπτό έντερο, λόγω αποικοδόμησης της σφαιρίνης και του αλκαλικού pH. Η διαδικασία της απορρόφησης έχει τη μέγιστη αποτελεσματικότητα στο δωδεκαδάκτυλο του λεπτού εντέρου. Εκεί γίνεται υδρόλυση της αίμης από το σίδηρο, μέσω του ενζύμου της οξυγονάσης της αίμης, σε ανόργανο, δισθενή σίδηρο και πρωτοπορφυρίνη. Ο σίδηρος που έχει απελευθερωθεί, μπορεί πλέον να χρησιμοποιηθεί απ' τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου ή να μεταφερθεί για χρήση σε άλλους ιστούς. Ο μη αιμικός σίδηρος βρίσκεται συνδεδεμένος με συστατικά των τροφίμων. Διάφορα ένζυμα, όπως η πρωτεάση πεψίνη και το υδροχλωρικό οξύ, συντελούν στην απελευθέρωση του σιδήρου από αυτά τα συστατικά. Το μεγαλύτερο ποσοστό του απελευθερωμένου μη αιμικού σιδήρου έχει τη μορφή τρισθενούς σιδήρου. Στο περιβάλλον με χαμηλό pH, που επικρατεί στο στομάχι, αρκετή ποσότητα του τρισθενούς σιδήρου ανάγεται σε δισθενή, ενώ ο υπόλοιπος παραμένει σε διαλυτή μορφή. Ο δισθενής σίδηρος, όμως, που περνά στο λεπτό έντερο μπορεί να οξειδωθεί εκ νέου σε τρισθενή σίδηρο, λόγω του αλκαλικού περιβάλλοντος. Στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων στο δωδεκαδάκτυλο, με τη βοήθεια του κυτοχρώματος b, ανάγεται επιπλέον ποσότητα τρισθενούς σιδήρου σε δισθενή. Ο σίδηρος στη δισθενή του μορφή, απορροφάται πλέον από τα βλεννογόνα κύτταρα της ψηκτροειδούς παρυφής, αφού συνδεθεί με διάφορους πρωτεϊνικούς μεταφορείς, που υπάρχουν σε αυτά τα κύτταρα. Τέτοιοι μεταφορείς είναι οι πρωτεΐνες DCT1 και DMT1. Είναι πιθανό, η σύνθεση των δύο αυτών μεταφορέων να επηρεάζεται από την κατάσταση των αποθηκών σιδήρου

στον οργανισμό. Ο σίδηρος στα εντερικά κύτταρα μπορεί να αποθηκευτεί με τη μορφή της φερριτίνης και να αποβληθεί με την απόπτωση των κυττάρων, ή να εξέλθει στο πλάσμα. Ο σίδηρος πριν εξέλθει στο πλάσμα, οξειδώνεται εκ νέου στην τρισθενή μορφή με τη βοήθεια ενδοοξειδασών. Επειδή η ποσότητα σιδήρου που αποβάλλεται καθημερινά από τον οργανισμό δεν μπορεί να είναι απόλυτα ρυθμισμένη, η ποσότητα που τελικά θα απορροφηθεί αποτελεί μια κρίσιμη ελεγχόμενη διαδικασία. Σε κανονικές συνθήκες, ένα μέσο άτομο απορροφά τελικά περίπου 1-2g σιδήρου ανά ημέρα (ίσως μόλις το 10-15% αυτού που λαμβάνει συνολικά). Με αυτόν τον τρόπο, αντισταθμίζονται απώλειες που μπορεί να υπάρξουν από: καταστροφή εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, απολέπιση του δέρματος, απώλεια ούρων, αίματος ή ιδρώτα. Σε περιπτώσεις όπου οι ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο είναι αυξημένες, όπως στην εγκυμοσύνη ή όταν απαιτείται αύξηση της ερυθροποίησης, η απορρόφηση του σιδήρου ενισχύεται. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις μεγάλης πρόσληψης σιδήρου, η απορρόφηση μπορεί να μειωθεί. Παρόλα αυτά, επειδή δεν υπάρχει ένα ενεργό σύστημα απέκκρισης του περιττού σιδήρου, σε περιπτώσεις υπερπρόσληψης ή όταν η διαδικασία απορρόφησης σιδήρου είναι ελαττωματική ή παρακάμπτεται (μεταγγίσεις αίματος), μπορεί να γίνει υπερφόρτωση του οργανισμού σε σίδηρο. Στη συνέχεια θα αναλυθούν κάποιοι βασικοί παράγοντες και συστατικά που επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου.⁶

1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.

Τα φυτικά ή το φυτικό οξύ: Είναι άφθονα σε χορτοφαγικές δίαιτες και μειώνουν την απορρόφηση μετάλλων όπως ο σίδηρος, το ασβέστιο και ο ψευδάργυρος. Δημιουργούν σύμπλοκα με τα μέταλλα τα οποία απορροφούνται ελάχιστα. Πολλές διαδικασίες επεξεργασίας τροφίμων όπως η ζύμωση ή η θέρμανση φαίνεται να μειώνουν σε σημαντικό βαθμό την παρουσία φυτικών σε αυτά. Η ιδανική αναλογία φυτικού οξέος/σιδήρου σε τρόφιμα για βέλτιστη απορρόφηση αυτού, εκτιμάται στο 0,4-1/1. Οι πολυφαινόλες: Είναι ουσίες που βρίσκονται σε φυτικές τροφές, ενώ υπάρχουν σε αφθονία στο τσάι και τον καφέ, καθώς και το κρασί. Έχει φανεί ότι ταυτόχρονη κατανάλωση πολυφαινόλων με σίδηρο, μπορεί να περιορίσει την απορρόφησή του ακόμα και κατά 60%. Η κατανάλωση καφέ μαζί με ένα γεύμα, φαίνεται να μειώνει κατά 40% την ποσότητα σιδήρου που θα απορροφηθεί

⁶ Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. Mech. Ageing Dev. 2018

από αυτό. Το ασβέστιο: Έχει φανεί ότι, το ασβέστιο επηρεάζει αρνητικά την απορρόφηση τόσο του μη αιμικού όσο και του αιμικού σιδήρου, που συνήθως δεν επηρεάζεται από άλλες ουσίες. Το ασβέστιο αλληλεπιδρά με το σίδηρο καθώς και το φώσφορο στο εντερικό βλεννογόνο, δημιουργώντας μια χηλική ένωση ($\text{Fe}:\text{Ca}:\text{PO}_4$). Διάφορες έρευνες έχουν δείξει ότι πρόσληψη ποσοτήτων ασβεστίου 300-600mg με ταυτόχρονη χορήγηση σιδήρου ή κατανάλωση γεύματος πλούσιου σε αυτόν, μειώνει την απορρόφησή του έως και 70%.⁷

Επομένως πρέπει να δίνεται προσοχή σε ταυτόχρονη κατανάλωση γαλακτοκομικών και τροφών πλούσιων σε ασβέστιο, όταν είναι σημαντική η επαρκής κάλυψη των αναγκών σε σίδηρο. Πρωτεΐνες: Παρότι τα ζωικά τρόφιμα είναι αυτά που περιέχουν την πιο απορροφήσιμη μορφή σιδήρου, τον αιμικό σίδηρο, έχει παρατηρηθεί ότι οι ζωικές πρωτεΐνες μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου. Αυτό φάνηκε σε μεγάλο βαθμό να γίνεται από τις δύο πρωτεΐνες του γάλακτος, την καζεΐνη και την πρωτεΐνη ορού γάλακτος, καθώς και από την αλβουμίνη του αυγού. Το ίδιο αποτέλεσμα φαίνεται να έχει και η αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών σόγιας. Τέλος, υπάρχει ακόμα ένα πλήθος μικροστοιχείων που μπορούν να αναστείλουν την απορρόφηση του σιδήρου από τον οργανισμό. Αυτά είναι κυρίως κάποια μέταλλα, όπως το νικέλιο, το μαγγάνιο, ο ψευδάργυρος, κάποια άλατα και τα οξαλικά οξέα.⁸

1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΝΙΣΧΥΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.

Ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C): Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει τη δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης του ασκορβικού οξέος και της απορρόφησης του σιδήρου. Η σχέση αυτή οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ικανότητα του ασκορβικού οξέος να ανάγει τον τρισθενή σε δισθενή σίδηρο, καθώς και στη δημιουργία χηλικής ένωσης με τον μη αιμικό σίδηρο σε συνθήκες όξινου pH. Το ασκορβικό οξύ μπορεί ακόμη να αναστείλει την δράση των προαναφερθέντων παραγόντων που μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου, όπως το φυτικό οξύ, τα οξαλικά και το ασβέστιο. Το ασκορβικό οξύ φέρεται να συμβάλλει σε μέγιστο βαθμό στην αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου σε άτομα που ακολουθούν χορτοφαγικές δίαιτες. Χρειάζεται, όμως, προσοχή όταν είναι επιθυμητή η αύξηση πρόσληψης βιταμίνης C, καθώς πολλές διαδικασίες όπως το μαγείρεμα, η βιομηχανική επεξεργασία, ο τεμαχισμός των υλικών και η μακροχρόνια αποθήκευση των τροφίμων υποβαθμίζουν την ποσότητά της, καθώς και την ενισχυτική της δράση στην απορρόφηση του σιδήρου. Διάφορα άλλα οξέα

⁷ Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. Expert Rev Hematol. 2018

⁸ McClung JP. Iron, Zinc, and Physical Performance. Biol Trace Elem Res. 2019

όπως: το κιτρικό, το γαλακτικό και το τρυγικό οξύ μπορούν να συντελέσουν θετικά σε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου, αλλά όχι σε τόσο μεγάλο βαθμό όσο το ασκορβικό. Μυϊκός ιστός ζώων: Εδώ ο ρόλος δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Φαίνεται ότι προϊόντα πέψης ζωικών ιστών που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ακτίνης και μυοσίνης δρουν ευεργετικά στην απορρόφηση σιδήρου. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες, όταν διασπώνται, δίνουν πεπτίδια που περιέχουν πολύ μεγάλες ποσότητες ενός αμινοξέος, της κυστεΐνης. Τα πεπτίδια αυτά μπορούν να δεσμεύσουν το σίδηρο, καθώς και να δημιουργήσουν χηλικές ενώσεις μαζί του, βοηθώντας έτσι στην επιπλέον απορρόφησή του. Τέλος, έχουν παρατηρηθεί κάποιες αυτούσιες χηλικές ενώσεις αμινοξέων-σιδήρου στο κρέας, οι οποίες απορροφώνται ως έχουν.⁹

1.7 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Ο σίδηρος που έχει απορροφηθεί στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων μπορεί να ακολουθήσει τις παρακάτω πορείες: ¹⁰

- Να αποθηκευτεί εκεί για μετέπειτα χρήση ή να αποβληθεί.
- Να χρησιμοποιηθεί από τα εντεροκύτταρα για κάποιες λειτουργίες (κύριος ρόλος
- είναι η χρήση του σιδήρου ως συμπράγοντα ενζύμων σε διάφορες διαδικασίες).
- Να μεταφερθεί από τα εντεροκύτταρα στο αίμα, και από εκεί προς διάφορους ιστούς.

Πολύ μικρό μέρος του σιδήρου που διαχέεται στο αίμα διαμέσου των εντεροκυττάρων βρίσκεται σε ελεύθερη (οξειδωμένη) μορφή. Αυτό γίνεται για να αποτραπεί η οξειδωτική βλάβη που προκαλεί ο ελεύθερος σίδηρος, λόγω της ικανότητάς του να δεσμεύει ή να αποδίδει ηλεκτρόνια. Έτσι λοιπόν, ο σίδηρος συνδέεται με διάφορες μεταφορικές πρωτεΐνες ή αμινοξέα (όπως η ιστιδίνη και η κυστεΐνη) για τη μεταφορά του. Η πρωτεΐνη μεταφορέας του σιδήρου στο αίμα, είναι η τρανσφερίνη (Tf), μια γλυκοπρωτεΐνη

⁹ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

¹⁰ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

που συντίθεται στο ήπαρ και έχει δύο θέσεις πρόσδεσης σιδήρου στο μόριο της. Ο σίδηρος πρέπει να βρίσκεται στην οξειδωμένη του μορφή (Fe^{3+}) για να μπορέσει να συνδεθεί στη θέση πρόσδεσης της τρανσφερίνης. Η τρανσφερίνη μεταφέρει σίδηρο περνώντας απ' το πλάσμα, έχοντας περίπου κατά το 1/3 κορεσμό σε τρισθενή σίδηρο. Δεσμεύει και μεταφέρει τόσο διαιτητικό σίδηρο που μόλις έχει απορροφηθεί, όσο και σίδηρο που προέρχεται από αποικοδόμηση ήδη υπαρχουσών ενώσεων στο σώμα. Η τρανσφερίνη έχει χρόνο ημιζωής περίπου 8-10 ημέρες. Η πρόσληψη του σιδήρου από τα διάφορα κύτταρα-στόχους, ξεκινά με την πρόσδεση κάθε μορίου τρανσφερίνης (που θα έχει 1 ή 2 μόρια τρισθενούς σιδήρου) στους υποδοχείς τρανσφερίνης (TfR). Κάθε υποδοχέας τρανσφερίνης αποτελείται από δύο υποομάδες, καθεμία από τις οποίες δεσμεύει ένα μόριο τρανσφερίνης. Τα σχηματιζόμενα σύμπλοκα υποδοχέων-τρανσφερίνης εισέρχονται στο εσωτερικό των κυττάρων με ενδοκυττάρωση. Ο σίδηρος που εισέρχεται στα κύτταρα απελευθερώνεται από το μόριο της τρανσφερίνης και ανάγεται σε δισθενή σίδηρο λόγω όξινου pH. Πλέον μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το κύτταρο ή να αποθηκευτεί. Το σύμπλοκο Tf/TfR επιστρέφει στην επιφάνεια του κυττάρου και από εκεί η τρανσφερίνη απελευθερώνεται στο πλάσμα.¹¹

1.8 ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος που δεν χρειάζεται άμεσα για κάποια λειτουργία αποθηκεύεται σε τρία μέρη: στο σπλήνα, στο ήπαρ (περίπου 60% του συνολικά αποθηκευμένου σιδήρου) και στο μυελό των οστών. Ο σίδηρος αποθηκεύεται στα κύτταρα κυρίως με τη μορφή της φερριτίνης. Η φερριτίνη συντίθεται στους προαναφερθέντες ιστούς και αποτελείται από την αποφερριτίνη ενωμένη με μόρια σιδήρου. Η αποφερριτίνη έχει 24 πρωτεϊνικές ομάδες που διαχωρίζονται σε δύο τύπους αναλόγως το βάρος τους, Η (heavy) και L (light), και έχει το σχήμα άδειας σφαίρας. Ένα μόριο της μπορεί να χωρέσει στον πυρήνα έως και 4500 μόρια σιδήρου. Η φερριτίνη δεν έχει σταθερή μορφή, αποικοδομείται και επανασυντίθεται συνεχώς, όντας έτσι μια άμεσα διαθέσιμη πηγή σιδήρου εντός των κυττάρων. Επιπλέον, η σύνθεση της ρυθμίζεται αναλογικά από την ενδοκυτταρική συγκέντρωση σε σίδηρο. Αυτό καθιστά την φερριτίνη έναν αρκετά αξιόπιστο δείκτη των επιπέδων σιδήρου του οργανισμού (στις περισσότερες περιπτώσεις). Ισχύει ότι 1 ng φερριτίνης/1mL ορού αντιστοιχεί σε 10mg αποθηκευμένου σιδήρου στο σώμα, ενώ οι φυσιολογικές και επιθυμητές τιμές είναι πάνω

¹¹ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

από 12 ng/L. Τέλος, υπάρχει και άλλη μια πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου, η αιμοσιδηρίνη. Η αιμοσιδηρίνη θεωρείται προϊόν αποικοδόμησης της φερριτίνης και μπορεί να περιέχει σίδηρο σε ποσοστό έως και 50%. Ο λόγος της προς τη φερριτίνη αυξάνεται όσο υψηλότερα είναι τα αποθέματα σιδήρου, καθώς αποδίδει σίδηρο με μικρότερο ρυθμό σε σχέση με τη φερριτίνη.¹²

1.9 **ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΙ ΠΗΓΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ**

Οι απαιτήσεις σε σίδηρο διαφέρουν αναλόγως την ηλικία, το φύλο και διάφορες άλλες φυσιολογικές καταστάσεις, όπως η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός. Από μια μέση δίαιτα τελικά απορροφάται περίπου το 10% του συνολικά προσλαμβανόμενου σιδήρου, ο οποίος πρέπει να καλύπτει τη μέση ημερήσια απώλεια. Οι γυναίκες γενικά έχουν υψηλότερες απαιτήσεις, λόγω της εμμήνου ρύσεως. Μερικές ομάδες ανθρώπων που έχουν ιδιαίτερες ανάγκες σε σίδηρο είναι οι ακόλουθες: Οι γυναίκες στην εγκυμοσύνη έχουν αυξημένες ανάγκες και χρειάζονται επιπλέον σίδηρο για την αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και για να παρέχουν σίδηρο στο έμβryo μέσω του πλακούντα. Οι ανάγκες αυξάνονται στα δύο τελευταία τρίμηνα, ενώ παραμένουν αυξημένες και κατά το θηλασμό. Τα βρέφη μετά το πρώτο τρίμηνο της ζωής τους, όπου το μητρικό γάλα καλύπτει επαρκώς τις ανάγκες τους, και έως το τρίτο έτος της ηλικίας τους, χρειάζονται επαρκή πρόσληψη σιδήρου για να έχουν σωστά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Στα παιδιά και τους εφήβους, οι ημερήσιες ανάγκες σε σίδηρο είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων. Πέρα από την ανάγκη διατήρησης σωστών επιπέδων αιμοσφαιρίνης, ο σίδηρος παίζει σπουδαίο ρόλο σε αυτές τις ηλικίες στη σωματική ανάπτυξη. Τέλος, στους ηλικιωμένους, δεν αναφέρονται αυξημένες ανάγκες για σίδηρο σε σχέση με τους ενήλικες, ενώ και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι ανάγκες πέφτουν στα επίπεδα των ανδρών.

1.10 **ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ**

Ο δισθενής σίδηρος έχει μεγάλη ευαισθησία στο οξυγόνο. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η ίδια η ζωή εξαρτάται από τον συνδυασμό αυτών των δύο. Είναι μέγιστης σημασίας για τον οργανισμό ο έλεγχος της συγκέντρωσης των δύο αυτών στοιχείων. Η αντίδραση $\text{Fe}^{2+} - \text{O}_2$ απελευθερώνει, τοξικές για τον οργανισμό, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, η αύξηση των οποίων οδηγεί σε οξειδωτικό stress και κυτταρικές βλάβες. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν και οι

¹² Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

αντιδράσεις σιδήρου με ρίζες υπεροξειδίου όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂). Οι ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου που δημιουργούνται μπορούν να οδηγήσουν σε υπεροξειδωση λιπιδίων και βλάβες στο DNA. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το οξειδωτικό stress είναι κάτι αναμενόμενο και περιορισμένο στον οργανισμό. Η τρανσφερίνη στον εξωκυττάριο χώρο δεν είναι ποτέ πλήρως κορεσμένη και έτσι μπορεί να δεσμεύσει περιττό σίδηρο όποτε χρειάζεται, για να αποτραπούν οι παραπάνω αντιδράσεις. Εντός του κυττάρου η συσσώρευση χαμηλού μοριακού βάρους μορίων σιδήρου είναι αναπόφευκτη. Γι αυτό το λόγο, υπάρχει ένα σύνολο ενζυμικών και μη ενζυμικών συστημάτων (υπεροξειδάση GSH, vit C, E κλπ.) με σκοπό να αποτρέπεται η δημιουργία ελευθέρων ριζών. Η αύξηση των ελευθέρων ριζών στο σώμα έχει συσχετισθεί με διάφορες σοβαρές νόσους όπως η αθηροσκλήρωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, πολλά είδη καρκίνου, ισχαιμία και βλάβες στο DNA. Πολλά μπορεί να είναι τα προβλήματα για τον οργανισμό σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης σε σίδηρο. Η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να οριστεί η κατάσταση, στην οποία η συγκέντρωση του σιδήρου στο πλάσμα ξεπερνά κατά πολλές φορές την χωρητικότητα σύνδεσης της τρανσφερίνης με αυτόν, και συμβαίνει στις ακόλουθες περιπτώσεις: 1) Υπερβολική διαιτητική πρόσληψη σιδήρου, με κύριο παράδειγμα τη σιδήρωση της φυλής Μπαντού, όπου καταναλώνουν μύρα σε σιδερένια κύπελα. 2) Κληρονομικές ασθένειες όπως η ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση, στην οποία η εντερική απορρόφηση του σιδήρου είναι ασυνήθιστα υψηλή. 3) Στην ιατρική αντιμετώπιση της θαλασσαιμίας λόγω υπερβολικά συχνών μεταγγίσεων αίματος. Υπό αυτές τις συνθήκες τα επίπεδα του σιδήρου αυξάνονται δραματικά στο πλάσμα. Η παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου αυξάνεται, ενεργοποιείται η υπεροξειδωση των φωσfolιπιδίων και η τρανσφερίνη γίνεται εντελώς κορεσμένη σε σίδηρο. Τα γεγονότα αυτά επιφέρουν βλάβες σε πολλούς ιστούς (ήπαρ, σπλήνα, καρδιά) και μπορούν να προκαλέσουν καρδιακές ανωμαλίες, σκελετικά ελαττώματα έως και θάνατο.¹³

1.11 ***ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ-ΑΝΑΙΜΙΑ***

Παγκοσμίως, η έλλειψη σιδήρου προκαλεί αναιμία σε πάνω από 500 εκατ. ανθρώπους. Ο επιπολασμός της αναιμίας εκτιμάται έως 1% στους άνδρες και 14% στις γυναίκες σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική, 27% και 48% σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα στην Αφρική, και 40% και 57% στην Ασία. Στις περισσότερες των 22 περιπτώσεων αναιμίας, βασική αιτία είναι η έλλειψη σε σίδηρο. Η σιδηροπενική αναιμία είναι ένα αποτέλεσμα μη επαρκούς

¹³ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

διαθεσιμότητας σε σίδηρο, σε σχέση με αυτόν που απαιτείται για παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στις υποανάπτυκτες χώρες βασικές αιτίες έλλειψης σιδήρου είναι: α) η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου λόγω κατανάλωσης, κατά κύριο λόγο, τροφών υψηλών σε ίνες και φυτικά και ελάχιστων ζωικών (αιμικός σίδηρος) και β) η χρόνια απώλεια αίματος εξαιτίας νόσων όπως η ελονοσία και η σχιστοσωμίαση. Μερικά όργανα υπεύθυνα για την ανάπτυξη σιδηροπενικής αναιμίας είναι: η μήτρα (απώλεια αίματος σε εμμηνόρροια, εγκυμοσύνη), ο οισοφάγος (κίρσοι σε κίρρωση του ήπατος) , το λεπτό έντερο (σε νόσους όπως η κοιλιοκάκη και η εκκολπωμάτωση), το παχύ έντερο και το ορθό (καρκίνωμα, κολίτιδα κ.ά.). Αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο και πιθανώς μη καλυπτόμενες υπάρχουν σε πρόωρα βρέφη, στην εγκυμοσύνη και μέχρι να τελειωποιηθεί πλήρως η ανάπτυξη ενός ατόμου. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η κακή διατροφή μπορεί να είναι μια βασική αιτία έλλειψης σιδήρου. Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να προκληθεί από μεγάλη απώλεια αίματος, όπου εμφανίζεται αναιμία χωρίς τα κλασσικά συμπτώματα ανεπάρκειας σε σίδηρο. Ο σίδηρος που απελευθερώνεται από ηπατοκύτταρα και μακροφάγα, μαζί με τον προσλαμβανόμενο, είναι ανεπαρκής για την σωστή επίτευξη ερυθροποίησης. Αυτό είναι το πρώτο στάδιο αναιμίας, που θα μπορούσε να ονομαστεί "σιωπηλή αναιμία" λόγω φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών. Κατά το δεύτερο στάδιο, της λανθάνουσας ανεπάρκειας σιδήρου, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης παραμένει φυσιολογική, ωστόσο υπάρχουν εμφανή διαγνωστικά κριτήρια: χαμηλή φερριτίνη και σίδηρος ορού, υψηλή τρανσφερίνη ορού (και κατά συνέπεια χαμηλός κορεσμός σε σίδηρο), αυξημένα επίπεδα διαλυτών υποδοχέων τρανσφερίνης (sTfR). Στο τρίτο στάδιο, αρχικά μειώνεται η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) και η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα, σε χρόνια φάση όμως, μπορούν να μειωθούν σε μεγάλο βαθμό, παράλληλα με την εμφάνιση παθολογικών ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών και παθολογική μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μερικά συμπτώματα και δείγματα ανεπάρκειας σιδήρου περιλαμβάνουν τα παρακάτω: κόπωση, ζάλη, μειωμένη φυσική ικανότητα, κεφαλαλγία, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, καθυστέρηση της ανάπτυξης κ.ά. Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι απλή και φθηνή. Γίνεται χορήγηση αλάτων δισθενούς σιδήρου. Αποτυχία της θεραπείας υπάρχει κυρίως όταν η δόση είναι ανεπαρκής, αλλά και όταν είναι έντονη η δυσασπορρόφηση ή υπάρχει έντονη αιμορραγία. Αιτίες δυσασπορρόφησης μπορεί να

είναι η κοιλιοκάκη, φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου ή γενετικά ελαττώματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, γίνεται παρεντερική χορήγηση συμπλόκων σιδήρου-σακχαρώδης.¹⁴

1.12 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για να εκτιμηθεί εργαστηριακά η κατάσταση των επιπέδων σιδήρου στον οργανισμό. Ακολουθεί ανάλυση των βασικότερων. Αιμοσφαιρίνη και ερυθροκύτταρα: Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης, εξαρτάται από τη μετατροπή της σε κυανομεθαιμοσφαιρίνη και την τιμή απορρόφησης που δίνει στα 540nm. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) και η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCH), αντικατοπτρίζουν την έλλειψη σιδήρου στο μυελό των οστών όταν είναι σε χαμηλά επίπεδα. Με αυτούς τους δείκτες μπορεί να φανεί η ύπαρξη μικροκυτταρικής αναιμίας, που μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη παροχή σιδήρου στο μυελό των οστών ή σε ελλειμματική σύνθεση αιμοσφαιρίνης, όπως στη θαλασσαιμία. Περαιτέρω δοκιμές είναι απαραίτητες, για να διακριθεί απλή ανεπάρκεια σιδήρου με ανεπάρκεια οφειλόμενη σε κάποια νόσο. Πρωτοπορφυρίνη ερυθρών: Η συγκέντρωση της ελεύθερης μορφής της αυξάνει σε ανεπάρκεια σιδήρου. Η μέτρηση συχνά γίνεται μέσω υπολογισμού της ψευδαργυρούχου πρωτοπορφυρίνης (ZPP). Τα επίπεδα της μπορεί να είναι αυξημένα σε χρόνιες παθήσεις, όπου μειώνεται η συγκέντρωση σιδήρου ορού αλλά όχι τα αποθέματά του. Υποδοχείς τρανσφερίνης ορού: Αντανακλούν τα επίπεδα ερυθροποίησης στο μυελό των οστών. Σε φυσιολογικά άτομα, μπορούν να δώσουν ένδειξη λειτουργικής έλλειψης σιδήρου σε άτομα με μειωμένα επίπεδα σιδήρου, που δεν έχουν όμως ακόμα αναπτύξει σιδηροπενική αναιμία. Πιο αξιόπιστος δείκτης φαίνεται να είναι ο λόγος υποδοχέων τρανσφερίνης προς φερριτίνη ορού. Έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τα επίπεδα σιδήρου και τιμές >500 υποδηλώνουν εξάντληση των αποθεμάτων. Σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού (TIBC): Δίνει πολύ πιο αξιόπιστες πληροφορίες σε συνδυασμό με την τιμή συγκέντρωσης σιδήρου ορού, απ' όσο θα έδινε η συγκέντρωση 24 μόνη της. Από τις δύο αυτές τιμές, μπορεί να υπολογιστεί και το ποσοστό κορεσμού της τρανσφερίνης σε σίδηρο ως ο λόγος της συγκέντρωσης σιδήρου προς την TIBC. Ποσοστό κορεσμού κάτω του 16% συνήθως υποδηλώνει ανεπαρκή παροχή σιδήρου για ερυθροποίηση. Τέλος, η TIBC εμφανίζεται αυξημένη (>70μmol/L) όταν υπάρχει έλλειψη αποθεμάτων σιδήρου. Φερριτίνη ορού: Έχει φυσιολογικά επίπεδα μεταξύ 15-300 μg/L και αντανακλά με ακρίβεια τα επίπεδα αποθηκευμένου σιδήρου. Σε περιπτώσεις σιδηροπενικής

¹⁴ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

αναιμίας παίρνει τιμές λιγότερο από 12-15 µg/L. Υψηλές τιμές μπορεί να πάρει σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης σιδήρου, ηπατική νόσο και κακοήθειες.¹⁵

1.13 ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΕΨΙΔΙΝΗ

Η ομοιόσταση και η ρύθμιση του μεταβολισμού του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό φαίνεται να εξαρτώνται άμεσα από την πρωτεΐνη εψιδίνη. Η εψιδίνη είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται στο ήπαρ, αποτελούμενο από 20, 22 ή 25 αμινοξέα προερχόμενη από μια πρόδρομη πρωτεΐνη 84 αμινοξέων. Η εψιδίνη ασκεί τη ρυθμιστική δράση της στο μεταβολισμό του σιδήρου ως απάντηση σε αλλαγές στα ηπατικά επίπεδα σιδήρου, στην ανάγκη για ερυθροποίηση και ως απόκριση στη φλεγμονή. Η εψιδίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό του σιδήρου, κατά κύριο λόγο, μέσω της έκφρασης της φερροπορτίνης (Fpn), του μόνου γνωστού "εξαγωγέα" του σιδήρου από το κύτταρο. Οι δίοδοι φερροπορτίνης εκφράζονται σε ένα πλήθος διαφορετικών κυττάρων, όπως εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου, ηπατοκύτταρα και δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα. Η λειτουργία τους είναι η έξοδος και απελευθέρωση του σιδήρου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Η εψιδίνη ασκεί τη δράση της, υποβαθμίζοντας και μπλοκάροντας τις διόδους της φερροπορτίνης, αναστέλλοντας την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και την ικανότητα απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα. Ο κύριος ρυθμιστής της αύξησης της έκφρασης και δράσης της εψιδίνης φαίνεται να είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), μια κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορα κύτταρα όπως άλλες κυτταροκίνες, μονοκύτταρα και μακροφάγα, ως απάντηση στη φλεγμονή. Η εψιδίνη έχει φανεί ότι βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα μετά από τρεις ώρες κορύφωσης των επιπέδων της IL-6. Τα αποτελέσματα της διαμεσολαβούμενης από μόλυνση/φλεγμονή υπερέκφρασης της εψιδίνης, είναι η μειωμένη εντερική απορρόφηση του σιδήρου και η παγίδευση σιδήρου στα μακροφάγα, που τελικά μπορούν να οδηγήσουν σε αναιμία. Αντίθετα αποτελέσματα μπορεί να έχει η μειωμένη έκφραση της εψιδίνης, που μπορεί να είναι και μία από τις αιτίες υπερφόρτωσης με σίδηρο διάφορων ιστών, σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση. Η συγκέντρωση του σιδήρου στο πλάσμα αυξάνεται πέραν της σιδηροδεσμευτικής ικανότητας της τρανσφερίνης και πλέον, μη δεσμευμένος σίδηρος μπορεί να εναποτεθεί σε ιστούς όπως η καρδιά και το πάγκρεας. Τέλος, η εψιδίνη, εκτός των άλλων, έχει συνδεθεί και με την έλλειψη σιδήρου σε αθλητές λόγω διαφόρων μηχανισμών που ακόμα δεν έχουν διερευνηθεί

¹⁵ Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. Mech. Ageing Dev. 2018

πλήρως. Η έντονης διάρκειας ή έντασης άσκηση είναι μία διαδικασία που συχνά επιφέρει ένα πολύ μεγάλο βαθμό αύξησης της φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού, κάτι που όπως προειπώθηκε είναι δραστηκής σημασίας στην έκφραση και ρύθμιση της εψιδίνης.¹⁶

1.14 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια, η αιμοσφαιρίνη, ο μυελός των οστών και οι νεφροί είναι βασικοί παράγοντες, οι οποίοι ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη αναιμίας. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία αποτελούν ένα από τα συστατικά του αίματος που παράγονται στον μυελό των οστών, έχοντας αρχικά μορφή πρωτογενών κυττάρων που ωριμάζουν σταδιακά σε πλήρως λειτουργικά κύτταρα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια παράγονται και αποσυντίθενται συνεχώς. Η διάρκεια ζωής τους στην κυκλοφορία του αίματος είναι περίπου 120 ημέρες και μετά απομακρύνονται μέσω της σπλήνας. Η έλλειψη υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων έχει σαν αποτέλεσμα την αναιμία. Η αιμοσφαιρίνη, το κύριο συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μπορεί να μεταβληθεί από πολλές τοξικές ουσίες ώστε να μην μπορεί να δεσμεύσει σωστά το οξυγόνο. Εάν κάποιος παράγοντας προκαλέσει την μείωση της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, και συνεπώς ελάττωση της αιμοσφαιρίνης, μπορεί να εμφανιστεί αναιμία. Ο μυελός των οστών του οργανισμού παράγει τα έμμορφα συστατικά του αίματος, παρέχοντας έτσι τον απαιτούμενο αριθμό απ' όλα τα είδη (ερυθρά, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια). Για παράδειγμα, η παραγωγή των ερυθρών 14 αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων από τον μυελό των οστών αυξάνεται όταν υπάρχει αιμορραγία. Εάν παρουσιαστεί μείωση στην παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων εμφανίζονται συμπτώματα αναιμίας. Οι υγιείς νεφροί παράγουν την ορμόνη ερυθροποιητίνη, που διεγείρει το σχηματισμό νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η ερυθροποιητίνη ελέγχει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας μειώνεται η παραγωγή ερυθροποιητίνης, μειώνεται και η παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα να παρουσιαστεί αναιμία.¹⁷

¹⁶ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

¹⁷ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

1.15 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η αναιμία μπορεί να οφείλεται σε απώλεια αίματος, σε έλλειψη ενός βασικού συστατικού που συμβάλλει στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, σε ανωμαλίες παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τέλος σε ασθένειες όπου υπάρχει υπερβολική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η κούραση στην αναιμία οφείλεται στο γεγονός ότι μειώνεται η μεταφορά οξυγόνου στην καρδιά και σε άλλα ζωτικά όργανα. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αδυναμία και εξάντληση. Νιώθουν ότι δεν έχουν ενέργεια και χρειάζονται περισσότερη προσπάθεια παρά ότι συνήθως για τις δραστηριότητές τους. Όταν η αναιμία αναπτύσσεται αργά, ο οργανισμός βρίσκει τρόπους προσαρμογής. Έτσι στα αρχικά στάδια οι ασθενείς στις περιπτώσεις αυτές δεν αντιλαμβάνονται ότι πάσχουν από αναιμία. Το πρόβλημα ανακαλύπτεται όταν για κάποιο λόγο γίνει ανάλυση αίματος ή όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και η αιμοσφαιρίνη παρουσιάσουν σημαντική πτώση. Όταν η αναιμία εγκατασταθεί απότομα λόγω ξαφνικής πτώσης της αιμοσφαιρίνης, τότε τα συμπτώματα είναι άμεσα. Η σοβαρότητά τους θα εξαρτηθεί από το βαθμό και την ταχύτητα πτώσης της αιμοσφαιρίνης. Εκτός από την αδυναμία και την κούραση, οι ασθενείς παρουσιάζουν ωχρότητα δέρματος, δίψα, βοή στα αυτιά, δύσπνοια, λαχάνιασμα, ταχυκαρδία, πονοκέφαλο και ζαλάδες ιδιαίτερα όταν στέκονται. Επίσης έχουν δυσκολίες στο να ανέβουν σκαλιά ή να κάνουν άλλες συνήθειες σωματικές δραστηριότητες. Στις σοβαρές περιπτώσεις αναιμίας, οι ασθενείς μπορούν να έχουν σύγχυση και ληθαργία. Όταν προϋπάρχει καρδιακή ή αναπνευστική πάθηση, τότε αυξάνονται οι κίνδυνοι για επιπλοκές που απειλούν τη ζωή όπως καρδιακή ανεπάρκεια, στηθάγχη ή καρδιακή προσβολή. Εκτός από τα πιο πάνω γενικά συμπτώματα που είναι δυνατόν να εμφανιστούν σε όλες τις μορφές αναιμίας, υπάρχουν και συμπτώματα που είναι χαρακτηριστικά ορισμένων παθήσεων. Ο ίκτερος, δηλαδή η κίτρινη χροιά του δέρματος, παρατηρείται στις αιμολυτικές αναιμίες. Οι αιμολυτικές αναιμίες είναι εκείνες που οφείλονται σε υπερβολική, παθολογική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέως μπορεί να προκαλέσει πόνο και έντονη χαρακτηριστική κοκκινάδα στη γλώσσα με διάρροια και απώλεια βάρους. Επίσης η έλλειψη βιταμίνης B12 μπορεί να δημιουργήσει νευρολογικά προβλήματα όπως μουδιάσματα, παραισθήσεις, αδυναμία, δυσκολίες στο περπάτημα, ευερεθιστικότητα, απώλεια μνήμης, κατάθλιψη και σύγχυση.¹⁸

¹⁸ Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ershler WB, Ghigliione M, Glaspy J, Lew I. Iron deficiency anemia--bridging the knowledge and practice gap. Transfus Med Rev. 2014

1.16 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Με τη μορφολογική ταξινόμηση, χρησιμοποιώντας τις αιματολογικές παραμέτρους και κυρίως το μέσο όγκο ερυθροκυττάρων (MCV), τη μέση πυκνότητα ή την περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCHC, MCH), και τη μελέτη επιχρίσματος αίματος, οι αναιμίες κατατάσσονται σε τέσσερις μεγάλες ομάδες: 1. νορμοκυτταρικές νορμόχρωμες 2. μικροκυτταρικές υπόχρωμες και 3. μακροκυτταρικές νορμόχρωμες αναιμίες. Η νορμοκυτταρική νορμόχρωμη αναιμία έχει φυσιολογικό MCV (80-100 fl) και φυσιολογικό MCHC (32-36%). Οι νορμοκυτταρικές αναιμίες συνήθως οφείλονται σε αιμόλυση, οξεία αιμορραγία, κακοήθεια (λευχαιμία, λέμφωμα, νεόπλασμα), υπερσπληνισμό, τοξική καταστροφή ερυθροκυττάρων (ακτινοβολία, κυτταροτοξικά φάρμακα), χρόνια νοσήματα, λοιμώξεις, ρευματοειδή αρθρίτιδα και νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Τα χρόνια νοσήματα, τα νεοπλάσματα, ο υπερσπληνισμός και οι τοξικοί παράγοντες είναι δυνατό να προκαλέσουν και μικροκυτταρική υπόχρωμη αναιμία. Οι μικροκυτταρικές υπόχρωμες αναιμίες χαρακτηρίζονται από $MCV < 100 \text{ fl}$ και $MCHC < 32\%$. Οι αναιμίες αυτές γενικά οφείλονται σε μη επαρκή σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (σιδηροπενική αναιμία, αναιμία χρόνιας νόσου), ανεπάρκεια σύνθεση της αίμης (σιδηροβλαστική αναιμία) ή ανεπάρκεια σύνθεσης της σφαιρίνης (μεσογειακή αναιμία). Οι μακροκυτταρικές νορμόχρωμες αναιμίες χαρακτηρίζονται από $MCV > 100 \text{ fl}$ και $MCHC > 32\%$. Είναι δυνατόν να είναι μεγαλοβλαστικές (ωοειδή μακροκύτταρα στην εξέταση επιχρίσματος) ή μη-μεγαλοβλαστικές (μακροκύτταρα). Μακροκυτταρικές αναιμίες, εκτός από τις κλασσικές μεγαλοβλαστικές αναιμίες, παρατηρούνται σε χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, χρόνια αιμολυτική αναιμία με υψηλό αριθμό Δ.Ε.Κ., μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, κ.ά.¹⁹

Η παθοφυσιολογική ταξινόμηση προέρχεται από το συνδυασμό της αιτιολογίας και του μηχανισμού ανάπτυξης της αναιμίας και βοηθάει περισσότερο τον κλινικό ιατρό στην κατανόηση και προσέγγιση της νόσου. Στην ταξινόμηση αυτή, οι αναιμίες που οφείλονται σε ελαττωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων (όπως π.χ. ελλιπής σύνθεση του DNA) διαχωρίζεται από εκείνες που οφείλονται σε αυξημένη καταστροφή ερυθροκυττάρων (από ενδό ή εξωερυθροκυτταρικά αίτια) ή σε απώλεια αίματος. Η αυξημένη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτικές αναιμίες) συμβαίνει όταν εμφανίζεται λοίμωξη σε ασθενείς που κάνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο, σε αυτοάνοσες παθήσεις όπως η ρευματοειδής

¹⁹ Kemper AR, Fan T, Grossman DC, Phipps MG. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. Am. J. Clin. Nutr. 2017

αρθρίτιδα, ή το HIV/AIDS, σε μεταβολικές παθήσεις και ανωμαλίες αιμοσφαιρίνης (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία). Η αιμορραγία μπορεί να προκύψει λόγω τραύματος, υπερβολικής εμμηνορρυσίας, χειρουργικής επέμβασης ή λόγω ελαφράς αιμορραγίας για παρατεταμένο χρονικό διάστημα π.χ. από στομαχικό έλκος.²⁰

²⁰ McClung JP. Iron, Zinc, and Physical Performance. Biol Trace Elem Res. 2019

2. ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η αναιμία ορίζεται ως μια κατάσταση όπου τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (Hb) στο σώμα είναι χαμηλότερα από τα φυσιολογικά, το οποίο μειώνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Ο ορισμός του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την αναιμία διαφέρει από την ηλικία, το φύλο και την κατάσταση εγκυμοσύνης ως εξής: για τα παιδιά 6 μηνών έως 5 ετών η αναιμία ορίζεται σε επίπεδο Hb 50%, ακόμη προσεγγίζει και το 100% σε ορισμένες περιοχές. Στις ίδιες περιοχές, 40% -50% του πληθυσμού παραμένουν αναιμικοί σε όλες τις ηλικίες, με εξαίρεση τους μη ηλικιωμένους άνδρες. Συγκριτικά, η επιβάρυνση της νόσου είναι πολύ λιγότερο στα αναπτυγμένα έθνη. Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της αναιμίας, ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας σιδήρου μειώνεται μεταξύ όλων των ηλικιακών ομάδων και φύλου. Ωστόσο, περίπου 10 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από έλλειψη σιδήρου στις Ηνωμένες Πολιτείες, συμπεριλαμβανομένων των 5 εκατομμυρίων που έχουν σιδηροπενική αναιμία.²¹

2.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σιδηροπενία με ή χωρίς αναιμία μπορεί να προκύψει σε φυσιολογικές καταστάσεις με αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο που παρατηρούνται α) κατά την περίοδο της ανάπτυξης, β) μετά την έναρξη της εμμηνου ρύσεως στις γυναίκες, γ) κατά την κύηση και δ) κατά την περίοδο του θηλασμού. Όπως ήδη αναφέρθηκε, από τις τροφές απορροφάται μόνο το 10% του σιδήρου και είναι συνήθως ανεπαρκής για να καλύψει τις ανάγκες σε σίδηρο στις παραπάνω καταστάσεις. Ο οργανισμός εξαντλεί τον αποθηκευμένο σίδηρο και οδηγείται σε σιδηροπενική ερυθροποίηση. Αυξημένες ανάγκες σιδήρου παρατηρούνται επίσης σε παθολογικές καταστάσεις είτε λόγω περιορισμένης πρόσληψης ή απορρόφησης του σιδήρου είτε λόγω αυξημένων αναγκών σαν αποτέλεσμα απώλειας αίματος. Η κακή θρέψη και ο υποσιτισμός, ιδιαίτερα σε παιδιά, οδηγούν σε σιδηροπενία. Η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου μπορεί να οφείλεται σε ελνοσσία ή σε παρασιτική λοίμωξη. Άλλες παθολογικές καταστάσεις είναι η ατροφική γαστρίτιδα, η γαστρεκτομή ή χειρουργική παράκαμψη δωδεκαδακτύλου, η νηστιδεκτομή και σε δυσαπορρόφηση λόγω κοιλιοκάκης ή νόσου του

²¹ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

Crohn. Αναφέρεται ότι η κοιλιοκάκη απαντά σε 5-6% των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία. Είναι γνωστή, επίσης, η συσχέτιση της λοίμωξης από *H. Pylori* και της ελαττωμένης απορρόφησης του σιδήρου. Επτά επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης κατέδειξαν, τουλάχιστον, διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης σιδηροπενικής αναιμίας σε άτομα με λοίμωξη *H. Pylori* σε σχέση με άτομα χωρίς λοίμωξη. Πιο εκτενής αναφορά σε αυτές τις παθολογικές καταστάσεις θα γίνει σε επόμενη ενότητα του κεφαλαίου αυτού.²²

2.3 ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Στο έμβρυο και κατά τη βρεφική ηλικία, ο σίδηρος απαιτείται για την ανάπτυξη του βρέφους και την ανάπτυξη όλων των ιστών. Ο ρυθμός ανάπτυξης του ανθρώπου είναι σχεδόν λογαριθμική κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι απαιτήσεις σε αιμοσφαιρίνη και μυοσφαιρίνη πρέπει να πληρούνται πριν από τη αποθήκευση σιδήρου. Κατά τη γέννηση, τα εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα είναι ~ 50 mL / 27 kg, σε σύγκριση με 25-30 mL / kg στους ενήλικες. Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της μεταγεννητικής ζωής, ολόκληρος ο σίδηρος του σώματος αυξάνεται κατά ~ 240 mg. Περίπου το 80% αυτού του σιδήρου χρησιμοποιείται για την αυξημένη παραγωγή αιμοσφαιρίνης (50%) και για τις αποθήκες σιδήρου (30%). Μετά από το πρώτο έτος, η πρόσληψη σιδήρου ή οι αποθήκες πρέπει να επαρκούν για να υποστηρίξουν την εν εξελίξει ανάπτυξη και την αύξηση της μάζας των ερυθρών κυττάρων. Στα παιδιά και τους νέους ενήλικες, η ανεπάρκεια σιδήρου παραμένει μία από τους τρεις κορυφαίους συντελεστές για τη συνολική επιβάρυνση της νόσου σε αυτούς τους πληθυσμούς.²³

2.4 ΈΜΜΗΝΟΣ ΡΥΣΗ

Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας, ο χρόνος μεταξύ εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, η έμμηνος ρύση είναι μια φυσική και φυσιολογική μηνιαία διαδικασία. Ωστόσο, η μη- φυσιολογικής έντασης αιμορραγία, η μηνορραγία ουσιαστικά μειώνει την ποιότητα ζωής των γυναικών. Η μηνορραγία, η οποία ορίζεται ως μια υπερβολική αιμορραγία μήτρας (> 80 ml της απώλειας αίματος ανά κύκλο) που συμβαίνει σε τακτά χρονικά διαστήματα, ή παρατεταμένη αιμορραγία της μήτρας που διαρκεί περισσότερο από επτά ημέρες, είναι ένα σύνθετο κλινικό πρόβλημα μεταξύ των γυναικών της

²² Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

²³ Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. Mech. Ageing Dev. 2018

αναπαραγωγικής ηλικίας και συχνά οδηγεί σε αναιμία, φθείροντας τις καθημερινές δραστηριότητες των γυναικών, και συχνά διαχειρίζεται με υστερεκτομή. Η σιδηροπενική αναιμία, η πιο κοινή μορφή αναιμίας σε όλο τον κόσμο, έχει μια σύνθετη αιτιολογία και είναι το αποτέλεσμα του μακροχρόνιου αρνητικού ισοζυγίου του σιδήρου στο σώμα. Μια σειρά από παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας του διαιτητικού σιδήρου και τις υψηλές απαιτήσεις σιδήρου συμβάλλουν στο πρόβλημα αυτό. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία αποτελούν μια σημαντική ομάδα κινδύνου λόγω των πρόσθετων απαιτήσεων σιδήρου της εμμήνου ρύσεως και της εγκυμοσύνης.²⁴

2.5 ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι απαιτήσεις για σίδηρο είναι μεγαλύτερες κατά την περίοδο της γέννησης. Υψηλή ζήτηση σιδήρου υπάρχει, επίσης, τις ημέρες της έμμηνου ρύσης, καθώς και στις έγκυες γυναίκες. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτιμάται ότι ~1200 mg σιδήρου απαιτούνται από την σύλληψη μέχρι τον τοκετό. Η πρόσληψη του σιδήρου 28 και οι αποθήκες του στην μητέρα πρέπει να ικανοποιούν την ανάπτυξη του εμβρύου και την απώλεια αίματος κατά την γέννα. Επιπλέον, η μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην μητέρα θα πρέπει να αυξηθεί από 350 σε 450 mL. Συγκριτικά, οι έγκυες γυναίκες χωρίς να λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου αυξάνουν την μάζα των ερυθρών κυττάρων τους μόνο από 180 σε 250 ml. Μια ερμηνεία αυτής της διαφοράς είναι ότι οι απαιτήσεις του εμβρύου σε σίδηρο έχουν προτεραιότητα σε σχέση με την αύξηση της μάζα των ερυθροκυττάρων της μητέρας. Μετά τον τοκετό, ο σίδηρος χάνεται ως λακτοφερίνη στο μητρικό γάλα. Αυτές οι απώλειες αντισταθμίζονται από την απουσία της εμμηνόρροια στις θηλάζουσες γυναίκες. Η μητρική σιδηροπενική αναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περιγεννητική περίοδο έχουν καταστροφικές συνέπειες τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί. Εκτός από τις άμεσες επιδράσεις της αναιμίας, η μειωμένη ωρίμανση του εγκεφάλου του εμβρύου, τις παιδιατρικές γνωστικές ελλείψεις και η μητρική κατάπτωση σχετίζεται με σιδηροπενική αναιμία. Η αντιστρεψιμότητα των γνωστικών ελλείψεων που προκαλούνται σε νεαρή ηλικία από έλλειψη σιδήρου είναι ασαφής. Σημαντικό είναι ότι, η αθεράπευτη ανεπάρκεια σιδήρου σε έγκυες γυναίκες θα περάσει στο βρέφος. Αν αφεθεί χωρίς θεραπεία κατά τη βρεφική ηλικία, την παιδική ηλικία και την εφηβεία, η αναιμία και οι σχετιζόμενες -με τον σίδηρο- με τις γνωστικές ελλείψεις, μπορεί ενδεχομένως να περάσει από γενιά σε γενιά σαν γενετικό

²⁴ Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Anemia. Emerg. Med. Clin. North Am. 2018

χαρακτηριστικό. Αν όμως, η ανεπάρκεια σιδήρου θεραπευτεί σε κάποιο στάδιο της ζωής, ο κύκλος της ανεπάρκειας σιδήρου από τη μητέρα στο παιδί μπορεί να παραμείνει αδιάσπαστη για πολλές γενιές.²⁵

2.6 ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Σε αντίθεση με άλλες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, η περιεκτικότητα του σιδήρου στο μητρικό γάλα δεν επηρεάζεται από την θρεπτική κατάσταση της μητέρας. Η περιεκτικότητα σιδήρου στο μητρικό γάλα δεν είναι επαρκής για να διατηρήσει τα αποθέματα σιδήρου του βρέφους κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, αλλά και χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου στην μητέρα κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν μπορεί να διορθώσει αυτή την κατάσταση. Η γενική σύσταση παρέχει συμπληρώματα σιδήρου σε βρέφη μετά τον 6ο μήνα της ηλικίας, και μετά από 2ο μήνα της ηλικίας, σε περίπτωση πρόωρου τοκετού ή / και χαμηλού βάρους γέννησης. Μια ανησυχία έχει διατυπωθεί σχετικά με το αν τα συμπληρώματα σιδήρου για τα βρέφη και για τα μικρά παιδιά αυξάνουν την νοσηρότητα και την 29 θνησιμότητα από μολύνσεις, ειδικά για εκείνους που δεν παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου. Η ερυθροποιητική απάντηση στον σίδηρο ίσως να είναι ανώριμη σε νεαρά βρέφη, και μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στον σχηματισμό ελεύθερων ριζών και του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από συμπληρώματα σιδήρου. Επομένως, μπορεί να είναι ασφαλέστερο στα βρέφη να παρέχεται ο σίδηρος μέσω των τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων των εμπλουτισμένων τροφίμων, και μόνο αν έχουν έλλειψη σιδήρου ή ζουν σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό σιδηροπενικής αναιμίας.²⁶

2.7 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η διατροφή, από μόνη της, σπάνια προκαλεί σιδηροπενική αναιμία σε απουσία σοβαρού υποσιτισμού ή συννοσηρότητας. Μια χορτοφαγική διατροφή συνήθως είναι αρκετή για να αποτρέψει την αναιμία, ακόμη και αν τα αποθέματα σιδήρου του ξενιστή είναι χαμηλά. Η δίαιτα γίνεται πολύ πιο σχετική όταν χάνονται τα αποθέματα σιδήρου ή η αναιμία έχει ήδη αναπτυχθεί και ο ξενιστής απαιτεί επιπλέον απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο για την αποκατάσταση. Αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω απώλεια αίματος, της ταχείας

²⁵ Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Perinatol. 2019

²⁶ Khan L. Anemia in Childhood. Pediatr Ann. 2018

ανάπτυξης κατά τη βρεφική ηλικία, της ελονοσίας ή παρασιτικής λοίμωξης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η διατροφή και τα συμπληρώματα σιδήρου είναι κρίσιμης σημασίας για τη διατήρηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Μπορεί να χρειάζεται συμπλήρωμα σιδήρου, επειδή η συνήθης Δυτική διατροφή δεν είναι επαρκής για να καλύψει τις ανάγκες της κύησης. Εκτός από το ίδιο το περιεχόμενο του σιδήρου, η βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου για την απορρόφηση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα διατροφικά συστατικά. Ο σίδηρος στην μορφή της αίμης είναι ιδιαίτερα βιοδιαθέσιμος και οι δίαιτες που περιέχουν κρέας είναι επίσης ευεργετικές. Η βιταμίνη C βελτιώνει την διαιτητική διαθεσιμότητα του σιδήρου. Πολλές είναι και οι προσεγγίσεις που προσπάθησαν να βελτιώσουν τη διαθεσιμότητα του σιδήρου στη διατροφή με στόχο το χαμηλό κόστος και πολιτισμικά αποδεκτές εφαρμογές μεταξύ των μη προνομιούχοι. Εκτός από τα διατροφικά συστατικά, το έντερο πρέπει να είναι σε θέση να απορροφήσει τον σίδηρο για την πρόληψη ή την θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας. Η απορρόφηση του ανόργανου σιδήρου απαιτεί πολλαπλούς μηχανισμούς για την είσοδο και την έξοδο του από τα επιθηλιακά κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας. Εάν η έκφραση εψιδίνης του ξενιστή αυξηθεί, ο ανόργανος σίδηρος από τη διατροφή δεν θα απορροφηθεί βέλτιστα από το έντερο στο αίμα. Αντ' αυτού, 30 ο σίδηρος θα παγιδευτεί στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, και στη συνέχεια αποβάλλονται μέσα στον αυλό και τα κόπρανα. Υπάρχουν όμως και κάποιες σπάνιες αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας όπως η μη αντιληπτή απώλεια αίματος οφειλόμενη σε παθολογικές καταστάσεις του ουροποιητικού ή του αναπνευστικού συστήματος. Σπανιότερα όμως η χρόνια ενδαγγειακή αιμόλυση ή θεραπεία με ερυθροποιητίνη σε χρόνια νεφρική νόσο, μπορούν να οδηγήσουν σε σιδηροπενική αναιμία. Η συχνή αιμοδοσία (>4 φορές ανά έτος) και οι συχνές αιμοληψίες σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, μπορεί να οδηγήσουν σε σιδηροπενία. Η κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία αποτελεί σπάνια αιτία σιδηροπενίας. Συγγενείς αιτίες σιδηροπενίας που μπορεί να οφείλονται σε ατρανσφερριναίμια ή γενετική έλλειψη του μεταφορέα DMT1 είναι εξαιρετικά σπάνιες. Η σιδηροπενική αναιμία η ανθεκτική στη θεραπεία με σίδηρο διαπιστώθηκε πρόσφατα ότι έχει γενετική βάση και χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα φερριτίνης, μικροκυτταρική αναιμία ανθεκτική στη θεραπεία με σίδηρο και παράδοξα υψηλά επίπεδα εψιδίνης. Είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο της ματριπτάσης-2 (TMPRSS6), μιας πρωτεΐνης σερίνης που ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης.²⁷

²⁷ Brissot P, Bernard DG, Brissot E, Loréal O, Troadec MB. Rare anemias due to genetic iron metabolism defects. Mutat. Res. 2018

2.8 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ – ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η σιδηροπενική αναιμία σχετίζεται με κάποια εντυπωσιακά νευρολογικά επακόλουθα. Μερικά άτομα έχουν την παρόρμηση να κινούν τα κάτω άκρα τους, ενώ είναι σε κατάσταση ηρεμίας. Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών αναγνωρίζεται σήμερα ως ένα αναστρέψιμο σύμπτωμα μειωμένων επιπέδων σιδήρου του εγκεφάλου που είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η διαταραχή Πίκα είναι άλλη μια σχετιζόμενη νευρολογική συννοσηρότητα. Η Πίκα ορίζεται ως διατροφική κατανάλωση για τα υλικά που συνήθως δεν καταναλώνονται στην διατροφή των ανθρώπων χωρίς ανεπάρκεια σιδήρου. Η μοριακή βάση για αυτή την ασυνήθιστη συμπεριφορά είναι άγνωστη. Η έλλειψη σιδήρου, είναι επίσης γνωστό, ότι προκαλεί γνωστική δυσλειτουργία. Οι νευρολογικές βλάβες είναι ιδιαίτερα 31 σημαντικές κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Ως εκ τούτου, η σιδηροπενική αναιμία κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά για να αποφευχθούν δυνητικά τα γνωστικά προβλήματα.²⁸

Τα συμπτώματα της σιδηροπενικής αναιμίας περιλαμβάνουν συμπτώματα αναιμίας και συμπτώματα από τη σιδηροπενία των ιστών. Οι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί και να διαπιστωθεί σε μια εξέταση ρουτίνας η ύπαρξη αναιμίας, ή να εκδηλώνουν ποικίλου βαθμού συμπτώματα. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, μειωμένη πνευματική απόδοση. Η κλινική εξέταση των βλεννογόνων, των επιπεφυκότων, της κοίτης των ονύχων και των παλαμών μπορεί να αποκαλύψει ωχρότητα. Η αυξημένη καρδιακή παροχή μπορεί να αποτελεί έναν επιπλέον αντισταθμιστικό μηχανισμό, αλλά εκδηλώνεται όταν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης μειωθούν κάτω των 7gr/dl. Τα κλινικά σημεία αυτής της αντιρρόπησης είναι ταχυκαρδία και φυσήματα ροής. Οι κλινικές εκδηλώσεις από τη σιδηροπενία των ιστών περιλαμβάνουν πολλαπλές αλλοιώσεις σε επιθηλιακούς ιστούς που μπορεί να εκδηλωθούν στα πλαίσια σιδηροπενίας. Ο ακριβής μηχανισμός αυτών των αλλοιώσεων δεν είναι γνωστός. Οι ιστοί που μπορεί να προσβληθούν

²⁸ Zohora F, Bidad K, Pourpak Z, Moin M. Biological and Immunological Aspects of Iron Deficiency Anemia in Cancer Development: A Narrative Review. Nutr Cancer. 2018

είναι η γλώσσα, η στοματική κοιλότητα, ο υποφάρυγγας, ο οισοφάγος, ο στόμαχος, τα νύχια και το τριχωτό της κεφαλής.²⁹

2.9 ΓΛΩΣΣΑ ΚΑΙ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ

Στο 5-10% των ασθενών παρατηρείται ατροφία των θηλών της γλώσσας. Στη γλωσσίτιδα της σιδηροπενίας η ατροφία αρχίζει από το πρόσθιο τριτημόριο της γλώσσας και ακολουθούν οι αλλαγές στην υπόλοιπη επιφάνεια. Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για καύσος στη γλώσσα. Με επαρκή λήψη σιδήρου, η γλωσσίτιδα αντιστρέφεται και οι θηλές επανεμφανίζονται μέσα σε λίγες εβδομάδες. Επίσης, χαρακτηριστικές εκδηλώσεις είναι η γωνιακή χειλίτιδα, τα έλκη και οι ραγάδες στόματος.³⁰

2.10 ΥΠΟΦΑΡΥΓΓΑΣ ΚΑΙ ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

Το 1919, οι Paterson και Kelly περιέγραψαν τη συσχέτιση σιδηροπενίας με δυσφαγία, γωνιακή χειλίτιδα και βλάβες στη γλώσσα. Το 1922, ο Vinson ανακοίνωσε 32 παρόμοιες περιπτώσεις και αναφέρθηκε σε προηγούμενες παρατηρήσεις που έγιναν από τον Plummer το 1912. Το σύνδρομο αποκαλείται Paterson- Kelly, PlummerVinson ή σιδηροπενική δυσφαγία. Το σύνδρομο εξακολουθεί να περιγράφεται στην ιατρική βιβλιογραφία αλλά πιο σπάνια. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι Καυκάσιοι στην 4η με 6η δεκαετία της ζωής τους. Η δυσφαγία είναι προοδευτική και περιορίζεται στις στερεές τροφές. Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι δυσφαγία πίσω από τον κρικοειδή χόνδρο και η πιο συχνή ανατομική βλάβη στους ασθενείς αυτούς είναι η εμφάνιση δακτυλίου, από βλεννογόνο φυσιολογικής εμφάνισης, στην μετάπτωση του υποφάρυγγα στον οισοφάγο. Ο μηχανισμός ανάπτυξης του δακτυλίου παραμένει άγνωστος. Σε ανέκδοτες περιγραφές αναφέρεται βελτίωση της δυσφαγίας μετά τη θεραπεία με σίδηρο. Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς η θεραπεία της δυσφαγίας απαιτεί μηχανική διαστολή.³¹

Ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία μπορεί να εμφανίζουν γαστρίτιδα, η οποία στη δεκαετία του '50 θεωρούνταν ότι αποτελεί κοινό εύρημα ή επιπλοκή της σιδηροπενίας. Ενώ έχει αναφερθεί ατροφική γαστρίτιδα σχετιζόμενη με σιδηροπενία, ο τύπος της γαστρίτιδας

²⁹ Eichner ER. Anemia in Athletes, News on Iron Therapy, and Community Care During Marathons. Curr Sports Med Rep. 2018

³⁰ Mashlab S, Large P, Laing W, Ng O, D'Auria M, Thurston D, Thomson S, Acheson AG, Humes DJ, Banerjee A., Nottingham Colorectal Service. Anaemia as a risk stratification tool for symptomatic patients referred via the two-week wait pathway for colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2018

³¹ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

δεν είναι ειδικός και μπορεί να μιμηθεί αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε άλλες τροφικές ελλείψεις και τη φυσιολογική γήρανση. Η γαστρική ατροφία σαν αιτία σιδηροπενικής αναιμίας αποτελούσε αμφισβητήσιμη οντότητα στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, σε περισσότερες από το ένα τέταρτο των περιπτώσεων της ανθεκτικής στη θεραπεία σιδηροπενίας, χωρίς συμπτώματα από το γαστρεντερικό, διαπιστώθηκε ατροφική γαστρίτιδα. Η συσχέτιση σιδηροπενικής και κακοήθους αναιμίας υπογραμμίζεται με βάση την παρατήρηση ότι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, χωρίς αιμορραγικές βλάβες πεπτικού, μπορεί να έχουν χρόνια λοίμωξη από *H. pylori*, σαν υποκείμενο μηχανισμό, που συνδέει τη σιδηροπενία με αυτοάνοση γαστρίτιδα. Έχει αναφερθεί, ότι θεραπεία του *H. Pylori* με αντιβιοτικά μπορεί να βελτιώσει την αναιμία και τις παραμέτρους του σιδήρου, σε ασθενείς με σιδηροπενία και συνυπάρχουσα λοίμωξη με *H. Pylori*.³²

2.11 NYXIA

Ακόμη ένας επιθηλιακός ιστός με ταχεία ανάπτυξη, που μπορεί να επηρεαστεί από τη σιδηροπενία, είναι τα νύχια. Χαρακτηριστική βλάβη είναι η κοιλονυχία. Λέπτυνση και επιπέδωση του νυχιού, ευθραυστότητα των νυχιών μπορεί να προϋπάρξουν της κοιλονυχίας. Αναφέρεται ότι κοιλονυχία εμφάνιζαν 20% των 33 ασθενών με σιδηροπενία στην εικοσαετία 1940-1960 ωστόσο φαίνεται ότι σήμερα είναι σπάνιο πιθανόν λόγω προϋμότερης διάγνωσης. Η κοιλονυχία δεν είναι ειδική της σιδηροπενίας και μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια πολλών άλλων συστηματικών ή γενετικών νοσημάτων. Τριχωτό κεφαλής• Η σιδηροπενία μπορεί να σχετίζεται με απώλεια τριχών στις γυναίκες, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα.³³

2.12 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στην σιδηροπενική αναιμία, η διάγνωση στηρίζεται στην διερεύνηση τριών επιμέρους παραμέτρων. Την λήψη ιατρικού ιστορικού, την κλινική εξέταση και την εργαστηριακή διάγνωση. Η λήψη του ιστορικού πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες που να αφορούν

³² Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ershler WB, Ghiglione M, Glaspy J, Lew I. Iron deficiency anemia--bridging the knowledge and practice gap. *Transfus Med Rev*. 2014

³³ Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018

συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα όπως: απώλεια αίματος ή κοιλιακό άλγος, αλλαγή στις κενώσεις, απώλεια βάρους ή δυσφαγία, καθώς επίσης και αιμορραγία από το ουροποιητικό σύστημα. Προσωπικό ιστορικό πεπτικού έλκους και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ή κοιλιοκάκης ή κληρονομικής αιμορραγικής διαταραχής (π.χ. κληρονομική τελαγγειεκτασία) θα πρέπει να διερευνηθούν. Στην περίπτωση των γυναικών θα πρέπει να συμπεριληφθούν το γυναικολογικό ιστορικό και τα συμπτώματα. Η συχνότητα αιμοδοσίας στα πλαίσια εθελοντικής αιμοδοσίας θα πρέπει επίσης να καταγράφεται. Η εξέταση συνήθως συμβάλλει ελάχιστα, αλλά μπορεί να αποκαλύψει μια κοιλιακή μάζα ή δερματικά σημάδια σπάνιων αιτιών απώλειας αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα (π.χ., το σύνδρομο Peutz-Jeghers και η κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία). Ακόμη, μπορεί να 34 διαπιστωθούν ωχρότητα, γωνιακή χειλίτιδα, γλωσσίτιδα και σπανιότερα δυσφαγία, κοιλωνυχία. Η δακτυλική εξέταση είναι ένας σπάνιος συντελεστής στους ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, και, κατά την απουσία συμπτωμάτων όπως αιμορραγία του ορθού και τεινεσμός, μπορεί να αναβληθεί μέχρι την κολονοσκόπηση. Η εξέταση ούρων για ύπαρξη αίματος συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, καθώς περίπου το 1% των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία θα έχουν κακοήθεια της νεφρικής οδού. Η αναιμία συμβαίνει περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με νεφρικό καρκίνωμα, και αυτό οφείλεται σε αιματοουρία και σε απόθεση αιμοσιδηρίνης στον όγκο. ³⁴

Η διάγνωση της αναιμίας είναι απλή και αντικειμενική: ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (2008) ορίζει ως την πτώση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα σε μία συγκέντρωση > 13 g/dL στους άνδρες και >12 g / dL στις γυναίκες. Ωστόσο, για να επιβεβαιωθεί ότι η ανεπάρκεια σιδήρου είναι προέλευση της αναιμίας, δεν είναι πάντα εύκολο. Η εκτίμηση της επάρκειας του σιδήρου στον οργανισμό στηρίζεται στη μελέτη κάποιων αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών. Οι δείκτες αυτοί είναι: α) Τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό, έχουν χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό. Αν και είναι χαμηλά σε καταστάσεις έλλειψης σιδήρου, παρουσιάζουν ημερήσιες διακυμάνσεις και επηρεάζονται από πολλές καταστάσεις όπως λοιμώξεις, φλεγμονές, κακοήθειες, αιμορραγία, χημειοθεραπεία, έμφραγμα μυοκαρδίου κ.ά. Τα επίπεδα σιδήρου στον ορό θα πρέπει να μετρώνται σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους για την εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου. (β) Η σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού (TIBC) υπολογίζεται από τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό και την μη κορεσμένη τρανσφερρίνη στο αίμα. Κορεσμός τρανσφερρίνης

³⁴ Kemper AR, Fan T, Grossman DC, Phipps MG. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. Am. J. Clin. Nutr. 2017

είναι ο λόγος σιδήρου του ορού προς TIBC. Στη σιδηροπενική αναιμία η TIBC είναι υψηλή και ο κορεσμός τρανσφερρίνης είναι συνήθως χαμηλότερος του 10%.³⁵

Η κοιλιοκάκη είναι μια αυτοάνοση εντεροπάθεια, που ενεργοποιείται σε γενετικά ευαίσθητα θέματα, από την πρόσληψη ορισμένων πρωτεϊνών του σιταριού, το κριθάρι και την σίκαλη, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα ατροφία των λαχνών του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Η αναιμία συχνά αναφέρεται ως η μόνη εκδήλωση ή το πιο συχνό έξωεντερικό σύμπτωμα της κοιλιοκάκης. Σε μία μελέτη, η σιδηροπενική αναιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό έως το 46% των ασθενών με υποκλινική κοιλιοκάκη, και ο επιπολασμός της ήταν υψηλότερος σε ενήλικες παρά σε παιδιά. Σε μια μελέτη 44 ασθενών μαρτύρων, μόνο η αναιμία και η διάρροια ταυτοποιήθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες μιας ενδεχόμενης διάγνωσης της κοιλιοκάκης. Παρομοίως, μεταξύ των ασθενών που προσδιορίζονται από τον πληθυσμιακό έλεγχο, το 50% ήταν αναιμικοί, ως κύριο σύμπτωμα. Ο σίδηρος απορροφάται στο εγγύς λεπτό έντερο και η απορρόφηση εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της άθικτης επιφάνειας του βλεννογόνου και της οξύτητας του εντέρου. Η ανεπάρκεια σιδήρου στην κοιλιοκάκη προκύπτει κυρίως από διαταραχή της απορρόφησης ως αποτέλεσμα της ατροφίας των λαχνών του εντερικού βλεννογόνου. Κατά συνέπεια, αναπτύσσεται σιδηροπενική αναιμία. Ο έννοια της διαταραγμένης απορρόφησης του σιδήρου υποστηρίζεται από την μη αύξηση του σιδήρου του ορού μετά από του στόματος χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου.³⁶

Η γαστρεκτομή, προηγουμένως είχε χρησιμοποιηθεί για το πεπτικό έλκος και τις επιπλοκές του, είναι η προτιμώμενη χειρουργική επέμβαση για την ανακούφιση του καρκίνου του στομάχου, είτε ως ολική ή μερική γαστρεκτομή. Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της γαστρεκτομής. Υπάρχουν πολλές αναφορές που αναφέρουν ανεπάρκεια σιδήρου, βιταμίνη B12 ή φυλλικού οξέος είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό μετά από γαστρική χειρουργική επέμβαση. Μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου μετά από γαστρεκτομή είναι πιθανή λόγω της χειρουργικής παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου και της ταχείας εντερικής διέλευσης. Η μείωση του γαστρικού οξέος (αναγκαίο για την απορρόφηση του σιδήρου των τροφίμων), είναι ένα συνηθισμένο επακόλουθο της σχεδόν ολικής γαστρεκτομής, που έχει επίσης ενοχοποιηθεί. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, η βραβιατρική χειρουργική έχει προταθεί ως μια αποτελεσματική θεραπεία για την

³⁵ Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. Mech. Ageing Dev. 2018

³⁶ Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Anemia. Emerg. Med. Clin. North Am. 2018

παχυσαρκία. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της γαστρικής παράκαμψης, ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος, η κάθετη γαστροπλαστική, χολοπαγκρεατική παράκαμψη με ή χωρίς δωδεκαδακτυλική εκτροπή. Όλες αυτές τις διαδικασίες μπορεί να σχετίζονται με μακροχρόνια επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένων της ανεπάρκειας σιδήρου, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος. Η ανεπάρκεια σιδήρου και η αναιμία μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής, ιδίως σε γυναίκες με έμμηνο ρύση, που αποτελούν την πλειοψηφία των ασθενών της βαραϊατρικής χειρουργικής. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι η ανεπάρκεια σιδήρου, κυμαίνεται από 6% έως 50% μέσα σε λίγους μήνες έως χρόνια της επαναληπτικής εξέτασης. Οι κύριες αιτίες της ανεπάρκειας σιδήρου μετά από βαραϊατρική χειρουργική είναι παρόμοιες με εκείνες που περιγράφονται μετά την γαστρεκτομή· μειώνεται η έκκριση γαστρικού οξέος και αποκλεισμός του δωδεκαδακτύλου. Στην γαστρική παράκαμψη, οι ασθενείς εμφανίζουν μειωμένη παραγωγή γαστρικού οξέος σε εγγύς ενδοθηλάκιο τους και, επιπλέον, το δωδεκαδάκτυλο εξαιρείται από την πεπτική συνοχή. Έτσι, οι διαδικασίες δακτυλίου που διατηρούν πεπτική συνοχή με το πυλωρικό άντρο και το δωδεκαδάκτυλο συνδέονται με χαμηλά ποσοστά ανεπάρκειας σιδήρου και άλλων διατροφικών ελλείψεων. Αντίθετα, στην χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική εκτροπή, η διαδικασία της γαστρικής παράκαμψης που μπορεί να διατηρήσει κάποια λειτουργία του εγγύς δωδεκαδάκτυλου, μπορεί να προσφέρει προστασία από την ανεπάρκεια σιδήρου σε σύγκριση με χολοπαγκρεατική παράκαμψη χωρίς δωδεκαδακτυλική εκτροπή (το οποίο αποκλείει το δωδεκαδάκτυλο).³⁷

2.13 ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ (H.PYLORI)

Τα τρέχοντα στοιχεία σχετικά με την συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από H.pylori και την ανεπάρκεια σιδήρου ή την σιδηροπενική αναιμία βασίζεται κυρίως στις μελέτες περίπτωσης, επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης και έναν πολύ περιορισμένο αριθμό μελετών παρέμβασης. Οι μηχανισμοί του H.pylori που σχετίζεται με την αναιμία δεν έχουν αποσαφηνιστεί καλώς και δεν είναι γνωστό γιατί μόνο ένας μικρό μέρος του πληθυσμού αναπτύσσει σιδηροπενική αναιμία παρά το σημαντικό ποσοστό μόλυνσης από H.pylori παγκοσμίως. Τα άτομα με αυξημένες απαιτήσεις σιδήρου που απαιτούνται για την ανάπτυξη και την κατασκευή των ιστών όπως είναι στα παιδιά, τις εγκυμονούσες γυναίκες, μετά τον τοκετό ή προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ή άτομα με χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως

³⁷ McClung JP. Iron, Zinc, and Physical Performance. Biol Trace Elem Res. 2019

η κοιλιοκάκη, πιστεύεται ότι είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν σιδηροπενική αναιμία σχετιζόμενη με λοίμωξη από *H. Pylori*. Η σχέση μεταξύ της σιδηροπενικής αναιμίας και της μόλυνσης από το *H. Pylori* μπορεί να εξηγηθεί από διάφορες υποθέσεις. Μία από τις πιθανές εξηγήσεις είναι η γαστρεντερική απώλεια αίματος που μπορεί να κυμαίνεται από χρόνιες λανθάνουσες αιμορραγίες από διακριτές διαβρώσεις του στομάχου μέχρι μαζική 46 αιμορραγία από πεπτικά έλκη και γαστρικά καρκινώματα. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς με μόλυνση από *H.pylori* που σχετίζεται με σιδηροπενική αναιμία δεν έχουν καμία απόδειξη για γαστρεντερική αιμορραγία. Τα δεδομένα που λαμβάνονται μέσω μια σειρά υποθέσεων αναφέρει ως επί το πλείστον ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία και μετά από μια ενδελεχή έρευνα, συμπεριλαμβανομένων εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές και ενδοσκοπικές εξετάσεις, και η γαστρίτιδα από *H.pylori* ήταν το μόνο παθολογικό εύρημα. Το ενδογαστρικό όξινο pH παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αναγωγή του τρισθενούς σιδήρου προς την δισθενή μορφή του. Αυτή η αντίδραση ενισχύεται με ασκορβικό οξύ. Οι συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος, στο γαστρικό οξύ και το βλεννογόνο, μείωσε σημαντικά την λοίμωξη από *H pylori* στα προσβεβλημένα άτομα, σε σύγκριση με εκείνα με τα μη-προσβεβλημένα οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις συσχετίστηκαν με πιο σοβαρή γαστρίτιδα. Αυτή η αρνητική επίδραση του *H pylori* στο γαστρικό ασκορβικό οξύ αντιστράφηκε μετά την εξάλειψη της μόλυνσης. Τα αποτελέσματα μερικών μελετών υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η μόλυνση από το *H. pylori* επηρεάζει άμεσα την απορρόφηση του σιδήρου, και ότι η απορρόφηση του σιδήρου βελτιώνεται σημαντικά μετά την εκκαθάριση της λοίμωξης. Έχει προταθεί ότι υπάρχει ένας ανταγωνισμός για τον σίδηρο μεταξύ του βακτηρίου και του ξενιστή. Ο σίδηρος είναι ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό για την βακτηριακή ανάπτυξη. Ως εκ τούτου, μια αποτελεσματική πρόσληψη σιδήρου είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τη διατήρηση της μολυσματικότητας. Πολλά παθογόνα χρησιμοποιούν το σύστημα απόκτησης σιδήρου που απομακρύνει τον σίδηρο από την λακτοφερρίνη ή την τρανσφερίνη. Η ρύθμιση της πρόσληψης σιδήρου στο *H pylori* είναι διαφορετικό από τα άλλα βακτήρια που αυτά εκφράζουν τα ίδια συστατικά, πιθανότατα ως μέρος της προσαρμογής του μικροβίου στις συνθήκες του ανθρώπινου στόμαχου, όπου η “πείνα” σιδήρου και η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να είναι συναντώνται συχνά.³⁸

³⁸ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

2.14 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα συμπτώματα της σιδηροπενικής αναιμίας περιλαμβάνουν: ³⁹

- (i) συμπτώματα αναιμίας
- (ii) (ii) συμπτώματα από τη σιδηροπενία των ιστών.

Οι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί (διαπίστωση αναιμίας σε έλεγχο ρουτίνας) ή να εκδηλώνουν ποικίλου βαθμού συμπτώματα όπως: αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, ευερεθιστότητα, κεφαλαλγία, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, μειωμένη πνευματική απόδοση. Η κλινική εξέταση των βλεννογόνων, των επιπεφυκότων, της κοίτης των ονύχων και των παλαμών μπορεί να αποκαλύψει ωχρότητα. Η αυξημένη καρδιακή παροχή μπορεί να αποτελεί έναν επιπλέον αντισταθμιστικό μηχανισμό, αλλά εκδηλώνεται όταν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης μειωθούν κάτω των 7gr/dl³⁹. Τα κλινικά σημεία αυτής της αντιρρόπησης είναι ταχυκαρδία και φυσήματα ροής. ⁴⁰

Πολλαπλές αλλοιώσεις σε επιθηλιακούς ιστούς μπορεί να εκδηλωθούν στα πλαίσια σιδηροπενίας. Ο ακριβής μηχανισμός αυτών των αλλοιώσεων δεν είναι γνωστός. Οι ιστοί που μπορεί να προσβληθούν είναι η γλώσσα, η στοματική κοιλότητα, ο υποφάρυγγας, ο οισοφάγος, ο στόμαχος, τα νύχια και το τριχωτό της κεφαλής. Στη γλωσσίτιδα της σιδηροπενίας η ατροφία αρχίζει από το πρόσθιο τριτημόριο της γλώσσας και ακολουθούν οι αλλαγές στην υπόλοιπη επιφάνεια. Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για καύσος στη γλώσσα. Η γλωσσίτιδα υποστρέφεται με επαρκή λήψη σιδήρου και οι θηλές επανεμφανίζονται μέσα σε λίγες εβδομάδες. ⁴¹

³⁹ Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. Expert Rev Hematol. 2018

⁴⁰ Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. Expert Rev Hematol. 2018

⁴¹ Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. Expert Rev Hematol. 2018

2.15 ΔΙΕΡΕΥΝΥΣΗ ΤΩΝ ΑΙΤΙΩΝ

Η διαπίστωση σιδηροπενίας με ή χωρίς αναιμία απαιτεί την περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς για αναζήτηση των αιτίων της. Το ευρύ φάσμα των αιτίων της σιδηροπενίας υπαγορεύει τη μεθόδευση της αιτιολογικής διερεύνησης με βάση το ιστορικό, την ηλικία και το φύλο του ασθενούς. Έτσι: ενήλικες άνδρες και γυναίκες σε εμμηνόπαυση με σιδηροπενική αναιμία υποβάλλονται σε ενδοσκοπικό έλεγχο ανώτερου και κατώτερου πεπτικού. Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη σειρά ενδοσκόπησης, ούτε και δεδομένα για την αναγκαιότητα διπλής ενδοσκόπησης. Ταυτόχρονη παρουσία βλαβών στο ανώτερο και κατώτερο πεπτικό είναι ασυνήθης και αναφέρεται σε ποσοστό 1-9% των ασθενών με σιδηροπενία⁴⁸. Ο Rockey και συν.⁴⁹ καθώς και η Βρετανική Γαστρεντερολογική Εταιρία⁵⁰ δεν συνιστούν πλήρη διερεύνηση πεπτικού εάν η ενδοσκόπηση του ανώτερου ή του κατώτερου αποκαλύψει αίτιο σιδηροπενίας. Ωστόσο, ο Hopper και συν.⁵¹ διαπίστωσε ότι σε 12,2% των ασθενών με κοιλιοκάκη (12 από 98) και ΣΑ, βρέθηκαν και άλλες παθολογικές βλάβες στο πεπτικό, μεταξύ αυτών τρία καρκινώματα κόλου. Συνιστούν ως εκ τούτου πλήρη ενδοσκοπικό έλεγχο σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 45 ετών με κοιλιοκάκη και σιδηροπενία. Η σιδηροπενική αναιμία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αποδίδεται συνήθως σε πολυμηνόρροια, απώλεια αίματος κατά τον τοκετό και αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο κατά την κύηση. Η γυναικολογική εκτίμηση μπορεί να αποκαλύψει διορθώσιμες αιτίες πολυμηνόρροιας, όπως ινομυώματα. Σε 6-30% των γυναικών αυτών έχουν διαπιστωθεί και αίτια σιδηροπενίας από το πεπτικό με πιο συχνά τις διαβρωτικές βλάβες στο ανώτερο πεπτικό από H.pylori, λήψη ασπιρίνης ή αντιφλεγμονωδών φαρμάκων^{52,53}. Καρκίνος πεπτικού είναι σπάνιος (0-3%)^{52,53}. Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με συμπτώματα από το πεπτικό, θετική δοκιμασία για αιμοσφαιρίνη στα κόπρανα ή αιμοσφαιρίνη πει να λαμβάνεται υπόψη στη διερεύνηση του αιτίου⁵³. Επιπλέον, συνιστάται όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να ελέγχονται για κοιλιοκάκη, γιατί ανευρίσκεται σε 6% των γυναικών αυτών^{50,52}. Σε 30-40% των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία δεν ανευρίσκεται αιτία απώλειας αίματος από το ανώτερο ή κατώτερο πεπτικό. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε διερεύνηση λεπτού εντέρου με εντερόκλυση ή ασύρματη κάψουλα ενδοσκόπησης. Η δεύτερη επιλογή είναι προτιμότερη γιατί είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη διερεύνηση σιδηροπενικής αναιμίας μετά από αρνητικό ενδοσκοπικό έλεγχο. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μελετών, η διερεύνηση με κάψουλα ήταν διαγνωστική σε 60,5% των περιπτώσεων και αποκάλυψε: αγγειοδυσπλασίες σε 50% των περιπτώσεων, έλκη σε 26.8% και

νεοπλασματικές βλάβες σε 8.8%. Η δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα λαμβάνεται υπόψη όταν είναι θετική αλλά δεν είναι διαγνωστική όταν είναι αρνητική. Ο ακτινολογικός έλεγχος του πεπτικού δεν συνιστάται στη διερεύνηση αιτίων αιμορραγίας από το πεπτικό ως μη αποτελεσματικός. Το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένα ερυθρά και η αγγειογραφία αποτελούν ευαίσθητες τεχνικές στη διερεύνηση αιμορραγικών βλαβών μόνον όταν ο ρυθμός της αιμορραγίας είναι 0.1 και 0.5ml/min αντίστοιχα⁵⁵. Εάν η μελέτη του πεπτικού δεν αναδείξει το αίτιο της σιδηροπενίας η διερεύνηση συνεχίζεται με την έρευνα και άλλων συστημάτων.⁴²

2.16 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Συνιστά την επικρατέστερη επιλογή θεραπείας γιατί είναι εύκολη, ασφαλής, αποτελεσματική και με χαμηλό κόστος. Οι διαθέσιμες μορφές σιδήρου για χορήγηση από το στόμα διαφέρουν: στη δόση του σιδήρου, το άλας που περιέχουν, τη χημική μορφή του σιδήρου (δισθενή ή τρισθενή) και τον τρόπο αποδέσμευσης του σιδήρου (ταχεία ή παρατεταμένη αποδέσμευση). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση για τη θεραπεία των ενηλίκων είναι 100-200mg στοιχειακού σιδήρου. Ο σίδηρος δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή γιατί παρεμποδίζεται η απορρόφησή του. Φάρμακα όπως αντιόξινα, H₂ αναστολείς και αναστολείς αντλίας πρωτονίων ελαττώνουν την απορρόφηση του σιδήρου και πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση. Αντίθετα, το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) προάγει την απορρόφηση του σιδήρου μέσω του όξινου περιβάλλοντος που δημιουργεί. Περίπου 10-20% των ασθενών εμφανίζουν παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα όπως, ναυτία, εμέτους, δυσφορία στο επιγάστριο, δυσκοιλιότητα ή διαρροϊκές κενώσεις. Φαίνεται ότι τα συμπτώματα αυτά είναι δοσοεξαρτώμενα και μπορεί να περιοριστούν με την ελάττωση της δόσης. Εντεροδιαλυτά δισκία σιδήρου είναι καλύτερα ανεκτά από το πεπτικό, αλλά η αποτελεσματικότητά τους υστερεί σε σχέση με τα κλασικά δισκία σιδήρου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία με σίδηρο διαπιστώνεται με αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων σε 3-5 ημέρες από την έναρξη, με μέγιστη άνοδο στις 8-10 ημέρες. Η αιμοσφαιρίνη αρχίζει να αυξάνει μετά από μία εβδομάδα θεραπείας. Η θεραπεία συνεχίζεται για 3-6 μήνες μετά την αποκατάσταση της αιμοσφαιρίνης με σκοπό την αποκατάσταση και των αποθηκών του σιδήρου. Η συνηθέστερη αιτία αποτυχίας της θεραπείας με σίδηρο είναι η μη συμμόρφωση του ασθενούς. Ωστόσο, αν αποκλειστεί το ενδεχόμενο αυτό θα πρέπει να αναζητηθούν αίτια

⁴² Kemper AR, Fan T, Grossman DC, Phipps MG. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. Am. J. Clin. Nutr. 2017

δυσασπορρόφησης του σιδήρου ή αίτια συνεχιζόμενης αιμορραγίας, αλλά και το ενδεχόμενο να είναι λανθασμένη η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας.⁴³

2.17 ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου αποτελεί επιλογή σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις, όπως:⁴⁴

- Σε ασθενείς με σοβαρή δυσανεξία στα σκεύασματα σιδήρου από το στόμα,
- Σε ασθενείς με επίκτητη ή κληρονομική ελάττωση της απορρόφησης του σιδήρου από το πεπτικό,
- Σε ασθενείς με συνεχιζόμενη αιμορραγία,
- Σε περιπτώσεις βαριάς σιδηροπενικής αναιμίας που χρήζει ταχείας αναπλήρωσης με σίδηρο,
- Σε ασθενείς με λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου και ιδιαίτερα όταν είναι σε αγωγή με ερυθροποιητικούς παράγοντες, όπως στην αναιμία της νεφρικής ανεπάρκειας ή των νεοπλασιών.

Η δόση του ενδοφλέβιου σιδήρου υπολογίζεται με βάση τον τύπο: Συνολικό έλλειμμα σιδήρου [mg] = βάρος σώματος [kg] × (Hb στόχος- τρέχουσα τιμή Hb)[g/l] × 0.24 + 500. Ανάλογα με το σκεύασμα που χορηγείται, η συνολική δόση του σιδήρου μπορεί να διαιρεθεί και να χορηγηθεί με μεσοδιαστήματα 2-3 ημερών ή να χορηγηθεί εφάπαξ. Οι πρώτες μορφές ενδοφλέβιου σιδήρου σχετίζονταν με μη αποδεκτή τοξικότητα λόγω της απελευθέρωσης ελεύθερου τοξικού σιδήρου. Σήμερα όλες οι διαθέσιμες ενδοφλέβιες μορφές σιδήρου είναι συμπλέγματα σιδήρου –υδατανθράκων σε μορφή σφαιρικών σωματιδίων, με πυρήνα σιδήρου και περίβλημα υδατάνθρακα που επιβραδύνει την απελευθέρωση του σιδήρου. Οι μορφές ενδοφλέβιου σιδήρου φέρουν την ίδια δομή αλλά διαφέρουν στο μέγεθος του πυρήνα και στη σύσταση του περιβλήματος. Μετά τη χορήγησή τους όλες οι μορφές ακολουθούν παρόμοια μεταβολική πορεία. Τα συμπλέγματα σιδήρου-υδατάνθρακα φαγοκυτταρώνονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα όπου το περίβλημα διασπάται και ο σίδηρος αποθηκεύεται σαν φερριτίνη ή μεταφέρεται εκτός κυττάρου μέσω της φερροπορτίνης. Ο σίδηρος που εξάγεται

⁴³ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

⁴⁴ Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. Gastrointest Endosc. 2010

συνδέεται και μεταφέρεται με την τρανσφερρίνη στους ερυθροβλάστες για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης.⁴⁵

Οι διαθέσιμες μορφές σιδήρου για ενδοφλέβια χορήγηση είναι: ⁴⁶

1. Σύμπλεγμα σιδήρου- δεξτράνης υψηλού μοριακού βάρους, αποτέλεσε για πολλά χρόνια το σκεύασμα αναφοράς για ενδοφλέβια χορήγηση. Ωστόσο, η υψηλή αντιγονικότητα των μακρομορίων της δεξτράνης και η υψηλή συχνότητα αλλεργικών αντιδράσεων περιόρισαν σημαντικά τη χρήση του.
2. Σύμπλεγμα σιδήρου- δεξτράνης χαμηλού μοριακού βάρους [Cosmofer®], βελτιωμένη μορφή με αμελητέο κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του καταδείχθηκε με μελέτες σε εγκύους και νεφροπαθείς.
3. Σακχαρούχο οξείδιο του σιδήρου (Iron Sucrose) [Venofer®], μια από τις πιο δημοφιλείς μορφές σιδήρου για ενδοφλέβια χορήγηση που συγκεντρώνει τη μεγαλύτερη εμπειρία που δημοσιεύτηκε στη βιβλιογραφία και εμφανίζει εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων

⁴⁵ Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Nat Genet. 2008

⁴⁶ . Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. Am J Med. 2002

3.Β12 ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ

3.1 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Η βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη) λειτουργεί ως συνένζυμο για μια σημαντικής σημασίας αντίδραση που μετατρέπει την ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη και στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων με μήκος αλυσίδας μονού αριθμού πλήθος ανθράκων. Η ύπαρξη επαρκούς ποσότητας της βιταμίνης B12 είναι ουσιώδης για τον φυσιολογικό σχηματισμό του αίματος και την νευρολογική λειτουργία. Οι απαιτήσεις για τη βιταμίνη B12 βασίζονται στην ποσότητα που απαιτείται για τη διατήρηση της αιματολογικής κατάστασης και τις φυσιολογικές τιμές της βιταμίνης B12 στον ορό. Επειδή 10-30% των ανθρώπων μεγαλύτερης ηλικίας μπορεί να μην είναι σε θέση να απορροφήσουν φυσικά την βιταμίνη B12 που προκύπτει, πιθανότατα λόγω ατροφικής γαστρίτιδας, είναι σκόπιμο όσοι είναι >50 ετών να καλύψουν τις ανάγκες τους, κυρίως με την κατανάλωση τροφίμων εμπλουτισμένα με βιταμίνη B12 ή με τη λήψη ενός συμπληρώματος βιταμίνης B12. Άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 που προκαλείται από την έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα απαιτούν ιατρική θεραπεία. Η βιταμίνη B12 βρίσκεται κυρίως σε τροφές ζωικής προέλευσης. Πολλές φυτικές τροφές είναι εμπλουτισμένες με την βιταμίνη. Η κύρια αιτία της ανεπάρκεια βιταμίνης B12 είναι η κακοήθης αναιμία, μια κατάσταση κατά την οποία το στομάχι δεν παράγει ενδογενή παράγοντα. Οι αιματολογικές επιδράσεις που προκύπτουν με την ανεπάρκεια αυτή, είναι πανομοιότυπες με εκείνες που συνοδεύουν την έλλειψη φυλλικού οξέος. Καμία αρνητική επίδραση δεν έχει συσχετιστεί με υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης B12 από τα τρόφιμα ή τα συμπληρώματα σε υγιή άτομα. Η φαινομενική χαμηλή τοξικότητα της βιταμίνης μπορεί να συμβαίνει διότι, όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις από του στόματος, μόνο ένα μικρό ποσοστό του μπορεί να απορροφηθεί από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Ο όρος φυλλικό (βιταμίνη B9) αναφέρεται στο φυλλικό οξύ και τα παράγωγά του, ενώσεις που δρουν ως συνένζυμα για τον κυτταρικό μεταβολισμό ενός άνθρακα και, κατά συνέπεια, για τη σύνθεση θυμιδίνης και πουρίνης, καθώς και στον μεταβολισμό διαφόρων αμινοξέων, π.χ. ομοκυστεΐνης. Οι απαιτήσεις για το φυλλικό οξύ βασίζονται στην ποσότητα των διαιτητικών ισοδυνάμων φυλλικού (DFE, με προσαρμοσμένες τιμές για τις διαφορές στην απορρόφηση του φυλλικού των τροφίμων και του φυλλικού οξέος) που απαιτείται για τη διατήρηση του φυλλικού των ερυθροκυττάρων. Τα DFE προσαρμόζονται για την σχεδόν 50% χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα του φυλλικού των τροφίμων σε σύγκριση με εκείνη του φυλλικού οξέος. Το ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL) βασίζεται στην καταβύθιση ή παρόξυνση

νευροπάθειας σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης B12, ως το κρίσιμο τελικό σημείο και αντιπροσωπεύει την συνολική πρόσληψη από εμπλουτισμένα τρόφιμα ή συμπληρώματα διατροφής. Το UL δεν περιλαμβάνει φυσικά τρόφιμα φυλλικού οξέος. Αν και επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι το φυλλικό οξύ μπορεί να προστατεύει έναντι αγγειακής νόσου, του καρκίνου, και των ψυχικών διαταραχών, τα αποδεικτικά στοιχεία δεν ήταν επαρκή ώστε η μείωση των κινδύνων από αυτές τις καταστάσεις να χρησιμοποιηθούν, ως βάση για τον καθορισμό των απαιτήσεων του φυλλικού οξέος. Πλούσιες πηγές τροφίμων φυλλικού οξέος περιλαμβάνουν τα εμπλουτισμένα δημητριακά, τα σκούρα πράσινα λαχανικά, τα φασόλια και τα όσπρια. Χρόνια ανεπαρκή πρόσληψη φυλλικού οξέος έχει σαν αποτέλεσμα την μακροκυτταρική αναιμία. Η αρνητική επίδραση της κατανάλωσης περίσσειας συμπληρωματικού φυλλικού οξέος είναι η εμφάνιση ή εξέλιξη νευρολογικών επιπλοκών σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης B12. Η περίσσεια φυλλικού μπορεί να συγκαλύψει και επιπλέον να καθυστερήσει την διάγνωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης B12, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο προοδευτικής, άγνωστης ταυτότητας νευρολογική βλάβη.⁴⁷

Η βιταμίνη B12 είναι ένα βασικό ιχνοστοιχείο που απαιτείται για την σύνθεση του DNA, την κυτταρική επιδιόρθωση και την κανονική αιμοποίηση μαζί με άλλα μικροθρεπτικά συστατικά όπως το φυλλικό οξύ και ο σίδηρος. Ασκει τις 66 φυσιολογικές επιδράσεις της μέσω δύο κύριων ενζυματικών οδών, δηλαδή την διαδικασία μεθυλίωσης της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη και η μετατροπή του μεθυλομυλονύλο συνενζύμου A (CoA) σε ηλεκτρυλο-CoA. Η βιταμίνη B12 ως συμπράγοντας διευκολύνει την μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, που αργότερα ενεργοποιηθεί σε S-αδενοσυλ-μεθειονίνη που δωρίζει την μεθυλομάδα του σε δέκτες μεθυλίου όπως η μυελίνη, οι νευροδιαβιβαστές και τα φωσfolιπίδια των μεμβρανών. Μεταβολικά σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης B12, ως εκ τούτου θα οδηγήσει σε διαταραχή της διαδικασίας μεθυλίωσης και συσσώρευση ενδοκυτταρικής ομοκυστεΐνης και ομοκυστεΐνης ορού. Η υπερομοκυστεϊναιμία έχειδειχθεί ότι έχει δυνητικά τοξικές επιδράσεις στους νευρώνες και το αγγειακό ενδοθήλιο. Αυτή η αντίδραση είναι επίσης απαραίτητη για την μετατροπή του διατροφικού φυλλικού (μεθυλοτετραϋδροφυλλικό) στην δραστική του μεταβολική μορφή, το τετραϋδροφυλλικό. Σε ένα άλλο σημαντικό ενζυματικό μονοπάτι, η βιταμίνη B12, ως συμπράγοντας μεσολαβεί στην μετατροπή του μεθυλομυλονύλο CoA προς ηλεκτρυλο-CoA. Με την παρουσία της

⁴⁷ Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. Expert Rev Hematol. 2018

ανεπάρκειας βιταμίνης B12, αυτή η μετατροπή μειώνεται και προκύπτει μια αύξηση στον ορό του μεθυλομηλονικού οξέος (MMA). Αυτό ακολουθείται από μια ελαττωματική σύνθεση λιπαρού οξέος στις νευρωνικές μεμβράνες. Η βιταμίνη B12 είναι επίσης απαραίτητη για την σύνθεση μονοαμίνων ή νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη. Αυτή η σύνθεση μειώνεται με την ανεπάρκεια της βιταμίνης B12.⁴⁸

Το φυλλικό οξύ είναι ο γενικός όρος για τα υδατοδιαλυτά μέλη της κατηγορίας των βιταμινών B που απαιτούνται για την κανονική ανάπτυξη των ιστών και την ανάπτυξη των κύτταρων των θηλαστικών. Η βιολογική σημασία των φυλλικών σχετίζεται με τον ουσιαστικό ρόλο τους στις αντιδράσεις μεταφοράς ενός άνθρακα σε θυμιδυλάση, νουκλεοτίδια πουρίνης, σερίνη, και μεθειονίνη. Τα φυλλικά απαιτούνται επίσης για τη σύνθεση της βιταμίνης B12 που εξαρτάται από την μεθειονίνη, ενός προδρόμου του σ-αδενοσυλομεθειονίνη, το οποίο είναι απαραίτητο για τη μεθυλίωση του DNA, των ιστονών, των λιπιδίων, και των νευροδιαβιβαστών. Το φυλλικό οξύ είναι η συνθετική μορφή των μεταβολικά σημαντικών φυλλικών που βρίσκονται σε κύτταρα που διαφέρουν ως προς το επίπεδο της οξειδωσης του 67 δακτυλίου περιδίνης, την φύση του υποκαταστάτη ενός άνθρακα στις θέσεις N5 και N10, και η έκταση της σύζευξης του γ-γλουταμικού. Η κύρια μορφή του φυλλικού είναι το 5-μεθυλ τετραϋδροφυλλικό (THF). Μετά από κυτταρική πρόσληψη, το 5- μεθυλ-THF μετατρέπεται σε διάφορα πολυγλουταμινικά THF που απαιτούνται για τις μεταβολικές αντιδράσεις που εξαρτώνται από το φυλλικό.⁴⁹

3.2 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη για την κοβαλαμίνη είναι 1-5 μg / ημέρα. Μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων παραδίδει τον συμπαράγοντα από το στόμα στην κυκλοφορία και έπειτα στα κύτταρα. Η κοβαλαμίνη απελευθερώνεται από τα τρόφιμα και πρώτα δεσμεύεται από την απτοκορρίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη των σιελογόνων με ευρεία ειδικότητα και υψηλή συγγένεια για την B12 τόσο σε ουδέτερο και όσο και σε όξινο pH. Στο δωδεκαδάκτυλο, οι παγκρεατικές πρωτεάσες απελευθερώνουν την κοβαλαμίνη από το σύμπλοκο απτοκορρίνης-B12 καθώς και από άλλες πρωτεΐνες που περιέχουν την δεσμευμένη B12 που έχουν δεσμεύσει. Η επακόλουθη σύνδεση της κοβαλαμίνης σε μία δεύτερη γλυκοπρωτεΐνη, τον ενδογενή παράγοντα (IF), διευκολύνει την πρόσληψη της από τα

⁴⁸ Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018

⁴⁹ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2014

εντερικά κύτταρα μέσω του υποδοχέα κουμπιλίνης / AMN διαμεσολαβούμενη που μεσολαβεί στην ενδοκυττάρωση. Ο ενδογενής παράγοντας είναι ιδιαίτερα εκλεκτικός για τα φυσιολογικά, σχετικά πρόδρομα της κοβαλαμίνης. Μετά την είσοδο στα εντεροκύτταρα, ο ενδογενής παράγοντας αποικοδομείται στο λυσόσωμα, και η κοβαλαμίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Ο ATP-εξαρτώμενος μεταφορέας ABCC1 (επίσης γνωστός ως MRP1), που περιέχεται στην βασεοπλευρική μεμβράνη των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και άλλων κύτταρων, εξάγει την κοβαλαμίνη που είναι συνδεδεμένη στην τρानσκοβαλαμίνη έξω από τα κύτταρα. Στην κυκλοφορία του αίματος, η κοβαλαμίνη συνδέεται με δύο μεταφορείς, την τρानσκοβαλαμίνη και την απτοκορρίνη. Εκτιμάται ότι ~20% της κυκλοφορούντος κοβαλαμίνης δεσμεύεται με την τρानσκοβαλαμίνη, ενώ η υπόλοιπη, συμπεριλαμβανομένων των ελλιπών παραγώγων της B12, δεσμεύονται στην απτοκορρίνη. Η τρानσκοβαλαμίνη κατά προτίμηση δεσμεύει τον άθικτο συμπαράγοντα της κοβαλαμίνης, που αντιπροσωπεύει ένα δεύτερο επίπεδο της μοριακής διήθησης των υποβαθμισμένων παραγώγων που θα μπορούσαν να δυνητικά να ανταγωνίζονται και να αναστέλλουν τα ένζυμα που εξαρτώνται από την B12. Η τρानσκοβαλαμίνη διακαώς δεσμεύει B12 και μεσολαβεί η μεταφορά δια μέσου των κυττάρων και στην συνέχεια συνδέεται με τον υποδοχέα της τρानσκοβαλαμίνης, το οποίο ενσωματώνεται στο λυσόσωμα. Λυσοσωματική υποβάθμιση της τρानσκοβαλαμίνης από υδρολάσες που ελευθερώνουν την κοβαλαμίνη, η οποία διατηρείται και δέχεται περαιτέρω επεξεργασία ενδοκυτταρικά. Παρά τη χαμηλή ταυτότητα αλληλουχίας τους (~25%), οι ανθρώπινες δεσμευτικές πρωτεΐνες της κοβαλαμίνης, μοιράζονται μια κοινή εξελικτική προέλευση, με την τρानσκοβαλαμίνη να είναι η παλαιότερη, που ακολουθείται από τον ενδογενή παράγοντα και την απτοκορρίνη. Βιοχημικές μελέτες με φυσικές ή ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, δείχνουν ότι και οι τρεις πρωτεΐνες δεσμεύουν μόνο ένα ισοδύναμο βιταμίνης B12 με υψηλή συγγένεια, αν και με διαφορετικές εξειδικεύσεις. Τόσο η τρानσκοβαλαμίνη όσο και ο ενδογενής παράγοντας δεσμεύουν την κοβαλαμίνη με βάση την συμμόρφωση, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο τρόπος δέσμευσης για την απτοκορρίνη εξαρτάται από το κατώτερο μόριο του άξονα. Αν και ο καθοριστικός ρόλος της απτοκορρίνης παραμένει να καθοριστεί, οι προτεινόμενες λειτουργίες της περιλαμβάνουν και έναν ρόλο στην αποθήκευση της B12 και στην απομάκρυνση των ανασταλτικών κορρινοειδών παραγώγων. Αυτή η πρωτεΐνη παράγεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου που εκκρίνουν γαστρικό οξύ και δεσμεύει ~ 50-60ng B12 ανά ml γαστρικού υγρού. Με βάση ότι η μέση παραγωγή γαστρικού υγρού 1-3 λίτρα / 24h, περίπου 1-5mg του IF παράγεται για να δεσμεύσει περίπου 30-150 ug B12. Συνεπώς, ο διαθέσιμος IF υπερβαίνει κατά πολύ την ημερήσια ποσότητα του B12 που θα απορροφηθεί.

Το γονίδιο (GIF) κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 417 αμινοξέων με 9 εξόνια και εκτείνεται σε μια περιοχή 16.2 kb. Η ανασυνδυασμένη IF που παράγεται στο εργαστήριο έχει χαρακτηριστεί καλώς. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η πρωτεΐνη παρουσιάζει δύο διακριτές περιοχές με την κάθε περιοχή ικανή να δεσμεύει την B12. Ωστόσο, ως μια μοναδική πρωτεΐνη, και οι δύο περιοχές φαίνεται να συμμετέχουν συνεργατικά στη δέσμευση B12 με υψηλότερη συγγένεια απ'ότι κάθε περιοχή χωριστά. Ο δακτύλιος κορρίνης βρίσκεται παράλληλα προς τον κεντρικό άξονα του κυλίνδρου άλφα και σχηματίζει πολλαπλούς δεσμούς υδρογόνου με τις δύο περιοχές. Μεταξύ των διαφόρων δεσμευτικών πρωτεϊνών B12, η απτοκορρίνη (HC) έχει ευρύτερη συγγένεια για παράγωγα της B12, ενώ ο IF δεσμεύεται ειδικά με B12 και αντιδρά ελάχιστα με παράγωγα της B12. Τρανσκοβαλαμίνη TC• Αυτή η μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη στο πλάσμα μεταφέρει μεταξύ 10-30% της συνολικής B12 και ως επί το πλείστον υπάρχει στην μορφή άπο της (αποτρανσκοβαλαμίνη, apo-TC). Η TC εξυπηρετεί την ουσιαστική λειτουργία της δέσμευσης και μεταφοράς της νέο-απορροφηθείσας B12 στον ειλεό στα κύτταρα των ιστών σε όλο το σώμα όπου ενσωματώνεται από τον υποδοχέα με τη μεσολάβηση της κυτταρικής πρόσληψης. Ακόμα κι αν όλα τα κύτταρα μπορούν να παράγουν κάποια ποσότητα TC, η σύνθεση μεγάλων ποσοτήτων αυτής της πρωτεΐνης από ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της ομφαλικής φλέβας προτείνονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως πιθανή πηγή αυτής της πρωτεΐνης στην κυκλοφορία. Το πολυάριθμο αγγειακό ενδοθήλιο είναι μια ιδανική πηγή αυτής της πρωτεΐνης με σχετικά βραχεία ημιζωή 1- 2 ώρες για την *holo*-TC και ταχεία πρόσληψη από τα κύτταρα των ιστών. Η TC είναι πιο διακριτική από την HC στη δέσμευση των αναλόγων της B12. Εντός του δακτυλίου κορρίνης, οι πλευρικές αλυσίδες αμιδίου φαίνεται να είναι κρίσιμες για την δέσμευση, με τροποποίηση της ομάδας του αμιδίου στη θέση "e" με την μικρότερη συνέπεια. Τροποποιήσεις ή προσθήκη ριζών στο κεντρικό κοβάλτιο ή το ήμισυ της ριβόζης της νουκλεοτιδικής βάσης δεν επηρεάζει την σύνδεση με την TC. Η κρυσταλλογραφική ανάλυση των βοοειδών *holo*-TC παράσχει τη δομή της TC και της δεσμευτικής B12. Το αμινοτελικό μείζον πεδίο και το καρβοξυτερματικό σημαντικής σημασίας πεδίο φαίνεται να σχηματίζουν ένα θύλακα για το μόριο της B12. Είναι η διπλωμένη διαμόρφωση της TC με την B12 ενσωματωμένη που παρέχει το επιτόπιο-α για την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα (TCblR). Απτοκορρίνες (HC)• Οι πρωτεΐνες αυτές αναφέρονται στην παλαιότερη βιβλιογραφία ως R-δεσμευτής, TC1 ή TCIII ονομάζονται συλλογικά οι απτοκορρίνες και διαφέρουν μόνο στο γλυκοσυλίωση. Είναι προϊόν ενός μοναδικού γονιδίου (TCN1) που κωδικοποιείται από εννέα εξόνια στο χρωμόσωμα 11 και είναι παρούσες σε πολλά σωματικά υγρά και εκκρίνονται από πολλούς

τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αδενικών κυττάρων. Η αποσιαλυλιωμένη πρωτεΐνη μπορεί να μειωθεί και να υποβαθμιστεί από τον ασιαλογλυκό πρωτεϊνικό υποδοχέα στο ήπαρ. Καμία συγκεκριμένη λειτουργία δεν έχει οριστεί σε αυτήν την πρωτεΐνη πλην από την δεσμευτική της με ένα μεγάλο κλάσμα B12 στην κυκλοφορία. Αυτό μπορεί να αποτρέψει την απώλεια των ελεύθερων B12 και η έλλειψη ειδικότητας για την B12 μπορεί να βοηθήσει στην εκκαθάριση κορρίνης-όπως σε ενώσεις που εισέρχονται στα κύτταρα μέσω της οδού του TC-υποδοχέα⁵⁰

Το φυλλικό οξύ δεν απαντάται στη φύση και συναντάται σπάνια σε μη εμπλουτισμένα τρόφιμα, και δεν είναι μια ενεργή μορφή του συνενζύμου. Όμως, είναι η πιο κοινή μορφή του φυλλικού οξέος που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα και στα εμπλουτισμένα τρόφιμα, διότι είναι εξαιρετικά βιοδιαθέσιμο, χημικά σταθερό και ανάγεται εύκολα σε τετραϋδροφυλλικό, την ενεργή μορφή του συνενζύμου του φυλλικού οξέος. Τα περισσότερα διατροφικά φυλλικά είναι πολυγλουταμίνες που υδρολύονται σε μονογλουταμίνες στο έντερο, πριν από την απορρόφηση στο εντερικό επιθήλιο. Το φυλλικό οξύ απορροφάται στο εγγύς λεπτό έντερο από ένα κορέσιμο, ευαίσθητο στο pH μεταφορέα που μεταφέρει οξειδωμένα και ανηγμένα φυλλικά. Τα περισσότερα διατροφικά φυλλικά και το φυλλικό οξύ στη διατροφή, μεταβολίζονται σε 5-μεθυλο-τετραϋδροφυλλικό κατά την δίοδό τους κατά μήκος του εντερικού βλεννογόνου. Όταν οι φαρμακολογικές δόσεις μια ποικιλίας φυλλικών δίνονται, η περισσότερη βιταμίνη που μεταφέρεται εμφανίζεται αμετάβλητη στην πυλαία κυκλοφορία. Μερικά από αυτά μπορεί να μεταβολιστούν σε 5-μεθυλο-τετραϋδροφυλλικό στο ήπαρ, αλλά μερικά μπορεί να εμφανιστούν αμετάβλητα στην περιφερική κυκλοφορία. Ίσως γιατί παίζει ουσιαστικό ρόλο σε βασικές κυτταρικές λειτουργίες, φαίνεται να υπάρχει σημαντικός πλεονασμός στους μηχανισμούς για την πρόσληψη του φυλλικού οξέος. Υπάρχουν τρεις κύριοι μηχανισμοί για την εντερική απορρόφηση. Σε υψηλές ενδοαυλικές συγκεντρώσεις (>10 $\mu\text{mol/L}$) ένα μη κορέσιμο μεσολαβούμενο ιόν με την διαδικασία παθητικής διάχυσης που μεταφέρει αποσυζευγμένα φυλλικά μέσω των εντεροκυττάρων χωρίς τροποποίηση, ως γραμμική συνάρτηση της συγκέντρωσης. Ανηγμένες μορφές φυλλικού μεταφέρονται πιο γρήγορα από ό, τι το φυλλικό οξύ μέσω αυτής της οδού. Η παθητική διάχυση μπορεί να είναι η οδός της απορρόφησης του μη ανηγμένου συνθετικού φυλλικού οξέος που καταναλώνεται κατά υπερβολή άνω των 266 μg ως βλωμός. Αυτός ο τρόπος απορρόφησης θεωρείται ότι παίζει έναν μικτό ρόλο στο

⁵⁰ Mashlab S, Large P, Laing W, Ng O, D'Auria M, Thurston D, Thomson S, Acheson AG, Humes DJ, Banerjee A., Nottingham Colorectal Service. Anaemia as a risk stratification tool for symptomatic patients referred via the two-week wait pathway for colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2018

έντερο, λόγω του ανιονικού, λιπόφοβης φύση των φυλλικών σε φυσιολογικό pH. Σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις αυλού, αλλά το μέγιστο μεταξύ 10 και 20 $\mu\text{mol} / \text{L}$, τα μονογλουταμινικά φυλλικά μπορεί να απορροφηθούν με ενεργό μεταφορά σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου. Αυτή η διαδικασία είναι πλήρης, με pH και ενεργειακή εξάρτηση με το βέλτιστο pH μεταξύ 5,0 και 6,0. Η απορρόφηση συμβαίνει κυρίως στην εγγύς νήστιδα μέσω μιας πρωτεΐνης φορέα που για καιρό πιστεύεται ότι είναι ο μεταφορέας RFC. Ωστόσο, οι λειτουργίες του RFC σε ουδέτερο pH, ενώ η επιφάνεια του αυλού του λεπτού εντέρου είναι ένα όξινο περιβάλλον. Πιο πρόσφατα, το mRNA για δύο γενετικά άσχετες πρωτεΐνες φορείς του φυλλικού οξέος, ο RFC και ο μεταφορέας PCFT, έχουν αποδειχθεί ότι εκφράζονται στο ανθρώπινο έντερο. Ο μεταφορέας PCFT, μια πρωτεΐνη μεταφορέας υψηλής συγγένειας με το φυλλικό, εκφράζεται κατά μήκος του ανθρώπινου εντέρου και σε μια σειρά άλλων ιστών, ιδιαίτερα στο λεπτό έντερο, το νεφρό, το ήπαρ, τον πλακούντα, τον αμφιβληστροειδή και στον εγκέφαλο. Η μεταφορά του φυλλικού από τον μεταφορέα PCFT είναι ανεξάρτητη από το Na^+ και συζευγμένων-πρωτονίων, έχει ένα χαμηλό βέλτιστο pH και είναι ηλεκτρογενής, προσθέτοντας δυνητικά στην μεμβράνη, ως συνμεταφορέας >2 πρωτόνια εντός του κυττάρου με κάθε μόριο φυλλικού. Ο μεταφορέας αυτός είχε θεωρηθεί να είναι ένας μεταφορέας αίμης και δείχνει χαμηλή συγγένεια με την αίμη. Η έκφραση σε κυτταρική καλλιέργεια στοχεύει στην κορυφαία μεμβράνη και ως εκ τούτου πιστεύεται ότι δρα στην πρόσληψη του φυλλικού οξέος στον αυλού. Κατά μήκος του εντέρου είναι εκφράζεται εξαιρετικά στο δωδεκαδάκτυλο, σε μικρότερο βαθμό στην νήστιδα, και σε χαμηλότερα επίπεδα στον ειλεό, το τυφλό έντερο, τα τμήματα του κόλον και του ορθού. Ο μεταφορέας PCFT φαίνεται να είναι ο κύριος και ίσως ο μόνος ενεργός μεταφορέα του φυλλικού οξέος. Δείχνει υψηλή συγγένεια για τα φυλλικά συμπεριλαμβανομένου και της αντιφυλλικής ένωσης πεμετρεξίδη, και υψηλή στερεοειδικότητα για τα 6S φυσικά στερεοϊσομερή φυλλικά του 5-μεθυλο- και 5-φορμυλοτετραϋδροφολικού. Οι PCFT μεταφορείς λειτουργεί βέλτιστα σε χαμηλό pH (5,5), αλλά υπάρχει υπολειμματική δραστηριότητα για την μεταφορά του 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικού τόσο υψηλή όσο Η 7,4. Σε αντίθεση με τον μεταφορέα PCFT, η βέλτιστη δραστηριότητα για τον μεταφορέα RFC είναι περίπου pH 7.4 με αμελητέα δραστηριότητα κάτω από 6-6,5. Ο μεταφορέας RFC μεταφέρει ανηγμένα φυλλικά κατά προτίμηση και εμφανίζει υψηλότερη συγγένεια για το 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικό, μια πολύ χαμηλή συγγένεια για το φολικό οξύ, και δείχνει μία ελλιπή στερεοειδικότητα. Ανταγωνιστική αναστολή για αυτόν τον μεταφορέα προκύπτει μεταξύ φυλλικού οξέος, του 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικού, του 5-φορμυλοτετραϋδροφολικού και διαφόρων αντιφυλλικών. Ο μεταφορέας RFC, του οποίου το γονίδιο SLC19A1 είναι μέλος της

οικογένειας SLC 19 μεταφορέων ανιόντων, που διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ομοιόσταση του φυλλικού στους ιστούς: αυτό εκφράζεται παντού στους ανθρώπινους ιστούς.⁵¹

Αν και μπορεί να λειτουργήσει ως εισαγωγέας ή εξαγωγέας του φυλλικού οξέος από τα κύτταρα, ο μεταφορέας RFC εκφράζεται στην κορυφαία μεμβράνη κατά μήκος του εντέρου, συμπεριλαμβανομένου και του κόλον. Η έκφραση είναι υψηλότερη στο δωδεκαδάκτυλο, όπου οι μεταφορείς έχουν εντοπιστεί στο ανώτερο ήμισυ των εντερικών λαχνών. Ο μεταφορέας RFC μεταφέρει επίσης θειαμίνη, φωσφορικά και ορισμένα άλλα οργανικά ανιόντα όπως η μεθοτρεξάτη, και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην διαμεμβρανική βαθμίδωση φωσφορικών ανιόντων, τα οποία μπορεί να εμπλέκεται στο μηχανισμό μεταφοράς του φυλλικού οξέος. Ενώ ο PCFT πιστεύεται ότι είναι ο κύριος μεταφορέας της απορρόφησης του φυλλικού κατά μήκος του λεπτού έντερο, ορισμένες άλλες πρωτεΐνες δέσμευσης του φυλλικού συνδέονται επίσης με την εντερική έκφραση ή μεταφορά. Τα μέλη της οικογένειας μεταφορέων SLC21 εκφράζονται στο έντερο και μερικούς μεταφορείς φυλλικών. Τουλάχιστον τρεις άλλες υψηλής συγγένειας πρωτεΐνες δέσμευσης φυλλικού, που κωδικοποιούνται από τρία ξεχωριστά γονίδια, εκφράζονται επίσης σε ανθρώπους. Αυτοί είναι οι υποδοχείς φυλλικού οξέος Fa και Fb, πρωτεΐνες που στερεώνονται επί της κυτταρικής επιφανείας με μία γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλη και Fg, έναν διαλυτό υποδοχέα. Αυτοί οι υποδοχείς φυλλικού οξέος (FRs) ή πρωτεΐνες δέσμευσης φυλλικού (FBPs) δεν πιστεύεται ότι είναι φορείς στην εντερική απορρόφηση του φυλλικού οξέος, αλλά μάλλον λειτουργούν σε φυσιολογικές (νανογραμμομοριακές) συγκεντρώσεις στη μεταφορά φυλλικού οξέος κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών των ιστών. Οι FRs με ένα φάσμα συγγενειών για ανηγμένα φυλλικά έχουν εντοπιστεί, ειδικά σε διαφορετικούς ιστούς και υγρά των θηλαστικών. Οι διαλυτοί FBPs πιστεύεται ότι λειτουργούν για να συγκεντρώσουν, αποθηκεύσουν και προστατεύσουν το φυλλικό οξύ από την οξείδωση, ενώ οι FBPs που σχετίζονται με την μεμβράνη εμπλέκονται στην μεταφορά του φυλλικού οξέος μεταξύ των κυττάρων. Αυτές οι πρωτεΐνες δεν εκφράζονται στο έντερο, αλλά οι FBP στο γάλα πιστεύεται ότι παίζουν ένα ρόλο στην εντερική απορρόφηση του φυλλικού οξέος με τη

⁵¹ Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. PLoS ONE. 2014

σταθεροποίηση του φυλλικού κατά τη διάρκεια της γαστρικής διόδου. Ένας αριθμός πρωτεϊνών δέσμησης του φυλλικού οξέος κυκλοφορούν το φυλλικό οξύ.⁵²

⁵² Kemper AR, Fan T, Grossman DC, Phipps MG. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. Am. J. Clin. Nutr. 2017

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

4.1 ΑΡΘΡΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΕΣ

- 1) McClung JP (2019): Στα βρέφη και τα παιδιά οι ανάγκες σε σίδηρο είναι αυξημένες, διότι με την ταχεία ανάπτυξη του σώματος καταναλώνεται σύντομα ο σίδηρος που βρίσκεται στις «αποθήκες» του οργανισμού και αν δεν λάβουν εξωγενώς, προκύπτει σιδηροπενία. Τα κορίτσια στην εφηβεία, λόγω απώλειας αίματος με την έμμηνο ρύση, έχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας, ενώ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οι ανάγκες τριπλασιάζονται.
- 2) Brissot P, Bernard DG, Brissot E, Loréal O, Troadec MB (2018): Πέρα από τη διατροφική έλλειψη, υπάρχουν πλείστοι παθολογικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη δημιουργία σιδηροπενικής αναιμίας. Συχνότερο αίτιο είναι η απώλεια αίματος (ιδίως από τον πεπτικό σωλήνα), παθήσεις του γαστρεντερικού, λοιμώξεις, χρόνια νοσήματα, σε συνδυασμό με άσχημες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες.
- 3) Zohora F, Bidad K, Pourpak Z, Moin M (2018): Η διάγνωση και η αντιμετώπιση γίνεται από τον παιδίατρο, ενώ γνώμη ειδικού παιδιάτρου - αιματολόγου απαιτείται εάν δεν βρεθεί προφανής λόγος της αναιμίας ή εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία με σίδηρο. Συνήθως, αρκεί γενική αίματος όπου θα διαπιστωθεί αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 11 gr/dL στα βρέφη, < 12 gr/dL στα παιδιά) με χαρακτηριστικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων και προσδιορισμός των επιπέδων σιδήρου και φερριτίνης στο αίμα. Σπάνια απαιτείται πλέον εξειδικευμένος εργαστηριακός έλεγχος.
- 4) Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ (2018) :Σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, χορηγείται σίδηρος σε δόση 6 mg ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος ημερησίως. Συνήθως προτιμάται ο θειικός σίδηρος, αν και δεν φαίνεται να υπερέχει έναντι των άλλων σκευασμάτων, που λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα μεταξύ των γευμάτων. Φαίνεται ότι και μικρότερη δοσολογία είναι εξίσου αποτελεσματική, με λιγότερες παρενέργειες (δυσφορία, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα) και συνεπώς καλύτερα ανεκτή από τα παιδιά. Επί εμφάνισης παρενεργειών, μειώνεται η δόση και λαμβάνεται μαζί με τα γεύματα, ωστόσο, έτσι ελαττώνεται η απορρόφηση κατά 40%.
- 5) Eichner ER.(2018): Μετά από επιτυχή σιδηροθεραπεία, η αιμοσφαιρίνη από τη 2η εβδομάδα αρχίζει να ανέρχεται, ενώ τα δικτυοερυθροκύτταρα (νεαρά ερυθροκύτταρα) αυξάνουν ήδη από την 4η ημέρα. Άνοδος της τιμής της

αιμοσφαιρίνης κατά 2 g/dL θεωρείται ικανοποιητική ανταπόκριση, ενώ παράλληλα πρέπει να προσδιορίζονται σίδηρος και φερίτινη στο αίμα. Η χορήγηση σιδήρου από το στόμα συνεχίζεται για άλλους 3 μήνες μετά τη διόρθωση της αναιμίας, ενώ για ένα χρόνο ελέγχεται η αιμοσφαιρίνη ανά τρίμηνο. Εάν η από του στόματος θεραπεία είναι ανεπιτυχής ή δεν γίνεται καλά ανεκτή, τότε έχει ένδειξη η χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως.

- 6) Govindappagari S, Burwick RM (2019): Η σιδηροπενική αναιμία, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα με σοβαρές επιπτώσεις, ιδιαίτερα στα παιδιά. Μπορεί και πρέπει να προληφθεί και αυτό έχει επιτευχθεί σε πολλές χώρες, όπου το πρόβλημα έχει αναγνωρισθεί και έχει μειωθεί την τελευταία εικοσαετία κατά 20-40%. Ίσως δεν έχει γίνει αντιληπτό ότι και για τη χώρα μας αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας, αν μάλιστα συνδυαστεί και με τη μεσογειακή αναιμία, που είναι αρκετά συχνή σε συγκεκριμένες περιοχές. Παιδιά με τακτική παιδιατρική παρακολούθηση έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία. Όσα θηλάζουν 3-6 μήνες, χρειάζονται συμπληρωματικά σίδηρο, αξίζει όμως να σημειωθεί ότι σε μελέτες έχουν διαπιστωθεί υψηλότερες τιμές σιδήρου σε θηλάζοντα βρέφη. Το μητρικό γάλα, όπως και το γάλα της αγελάδας, θεωρούνται πτωχές πηγές σιδήρου. Όμως, ο σίδηρος του μητρικού γάλατος απορροφάται καλύτερα, αφού το 50% αυτού προσλαμβάνεται επαρκώς από το βρέφος σε σύγκριση με 10% του σιδήρου του αγελαδινού γάλατος.
- 7) Kemper AR, Fan T, Grossman DC, Phipps MG (2017): Η σιδηροπενική αναιμία παραμένει ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Στη χώρα μας η επίπτωση στον παιδικό πληθυσμό είναι όμοια με αυτή που παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Για την αντιμετώπισή της χρειάζεται πληρέστερη ενημέρωση, παροχή σωστών υπηρεσιών υγείας, ενίσχυση τροφών με σίδηρο, προληπτική χορήγηση στα βρέφη και αποτελεσματική θεραπεία της αποδεδειγμένης σιδηροπενικής αναιμίας. Εύκολα, με απλά και ανέξοδα μέσα, μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς ένα εκτεταμένο σοβαρό πρόβλημα υγείας και τα παιδιά να απολαμβάνουν καλύτερη υγεία και ζωή.
- 8) Long B, Koyfman A (2018) :Ο σίδηρος είναι απαραίτητο στοιχείο της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της μυοσφαιρίνης των μυών και πολλών κυτταρικών λειτουργιών. Το σώμα ενηλίκου ατόμου περιέχει 3- 5 gr σιδήρου, ενώ οι καθημερινές ανάγκες είναι περίπου 20 mgr. Με τις τροφές προσλαμβάνονται ημερησίως 1-2 mgr. Το υπόλοιπο και σημαντικότερο μέρος προέρχεται από την ανακύκλωση του σιδήρου

της αιμοσφαιρίνης των γερασμένων ερυθροκυττάρων, που συνεχώς καταστρέφονται στο σώμα.

- 9) Khan L (2018) :Το 1/3 του πληθυσμού της γης παρουσιάζει αναιμία και αιτία στην πλειοψηφία είναι η έλλειψη σιδήρου (σιδηροπενία). Τα βρέφη, τα παιδιά και οι νεαρές γυναίκες αποτελούν τις ομάδες υψηλού κινδύνου. Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί παγκόσμια το συχνότερο διατροφικό πρόβλημα, προσβάλλοντας -σε διαφορετικό βαθμό- αναπτυγμένες και υπό ανάπτυξη χώρες. Στη Β. Αμερική, 3-7% των παιδιών εμφανίζει σιδηροπενική αναιμία, ενώ σε χώρες της Αφρικής και της Ασίας πάσχει το 40%. Στη χώρα μας το ποσοστό ανέρχεται σε 14%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το συμπέρασμα που προκύπτει, ύστερα απ' όλη αυτή την βιβλιογραφική ανασκόπηση, είναι ότι η διατροφή διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία της σιδηροπενικής και μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Ως διαιτολόγος κατανόησα περισσότερο τι πρέπει να περιέχει ένα διαιτολόγιο που θα συνεισφέρει σε μεγάλο βαθμό στην θεραπεία ενός αναιμικού ασθενή. Επίσης, με βοήθησε να συντάξω ένα τέτοιο διαιτολόγιο για ασθενή με αναιμία, είτε σιδηροπενική είτε μεγαλοβλαστική, διότι πηγές αιμικού σιδήρου περιέχουν και βιταμίνη B12 και οι πηγές του μη αιμικού περιλαμβάνουν και φυλλικό οξύ και έτσι το διαιτολόγιο μπορεί να καλύψει και τις δύο περιπτώσεις. Το διαιτολόγιο περιλαμβάνει πλούσιες πηγές σιδήρου (κόκκινο κρέας, ψάρια, όσπρια κ.α) και πηγές ασκορβικού οξέος (πορτοκάλι, ντομάτα, πιπεριά κ.α) και μυϊκού ιστού που ενισχύουν την απορρόφηση του σιδήρου. Υπάρχουν όμως και τρόφιμα που περιλαμβάνουν και μη αιμικό σίδηρο (καρύδια, όσπρια, εμπλουτισμένα τρόφιμα κ.α) και αναστολείς της απορρόφησης του σιδήρου όπως το φυτικό οξύ, οι πολυφαινόλες και το ασβέστιο. Για τον λόγο αυτό, τέτοια τρόφιμα συνοδεύονται από τρόφιμα που περιέχουν ασκορβικό οξύ, το οποίο μπορεί να υπερисχύσει όλων των άλλων αναστολέων. Παράλληλα, περιλαμβάνει και πηγές βιταμίνης A και ριβοφλαβίνης, διότι οι ανεπάρκειες τους επηρεάζουν τον μεταβολισμό και την απορρόφηση του σιδήρου. Μια από τις αιτίες της μεγαλοβλαστικής αναιμίας είναι η μειωμένη πρόσληψη της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος. Έτσι, το διαιτολόγιο θα περιέχει πλούσιες πηγές της βιταμίνης B12 (συκώτι, εμπλουτισμένα δημητριακά, ψάρια, γαλακτοκομικά προϊόντα κ.α) και φυλλικού οξέος (συκώτι, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, φρούτα, γάλα κ.α).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ – ΠΗΓΕΣ

- 1) Brissot P, Bernard DG, Brissot E, Loréal O, Troadec MB. Rare anemias due to genetic iron metabolism defects. *Mutat. Res.* 2018
- 2) Desalegn Wolide A, Mossie A, Gedefaw L. Nutritional iron deficiency anemia: magnitude and its predictors among school age children, southwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2014
- 3) Eichner ER. Anemia in Athletes, News on Iron Therapy, and Community Care During Marathons. *Curr Sports Med Rep.* 2018
- 4) Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet.* 2008
- 5) Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2019
- 6) Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med.* 2002
- 7) Kemper AR, Fan T, Grossman DC, Phipps MG. Gaps in evidence regarding iron deficiency anemia in pregnant women and young children: summary of US Preventive Services Task Force recommendations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017
- 8) Khan L. Anemia in Childhood. *Pediatr Ann.* 2018
- 9) Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2010
- 10) Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Evaluation and Management of Anemia. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2018
- 11) Mashlab S, Large P, Laing W, Ng O, D'Auria M, Thurston D, Thomson S, Acheson AG, Humes DJ, Banerjee A., Nottingham Colorectal Service. Anaemia as a risk stratification tool for symptomatic patients referred via the two-week wait pathway for colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018
- 12) McClung JP. Iron, Zinc, and Physical Performance. *Biol Trace Elem Res.* 2019

- 13) Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018
- 14) Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ersler WB, Ghiglione M, Glaspy J, Lew I. Iron deficiency anemia--bridging the knowledge and practice gap. *Transfus Med Rev*. 2014
- 15) Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. *Mech. Ageing Dev*. 2018
- 16) Zohora F, Bidad K, Pourpak Z, Moin M. Biological and Immunological Aspects of Iron Deficiency Anemia in Cancer Development: A Narrative Review. *Nutr Cancer*. 2018