

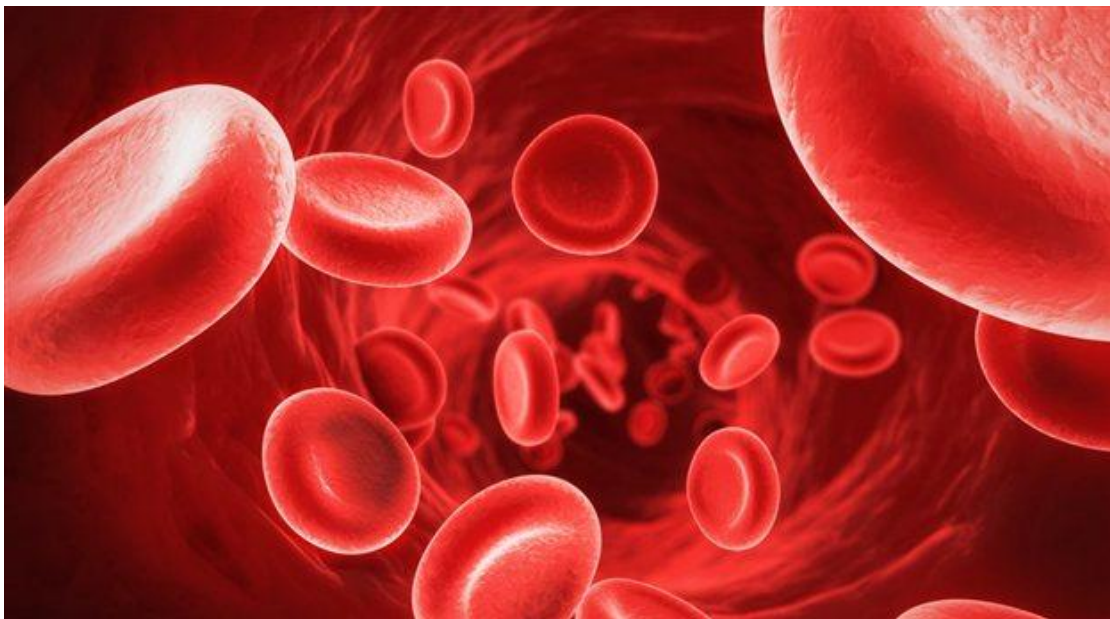


**ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: Σιδηροπενική αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία και Αναιμία οφειλόμενη σε αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα.



Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Σφακιανάκη Ειρήνη

Φοιτήτρια: Κουγιά Γεωργία

ΣΗΤΕΙΑ 2014-2015



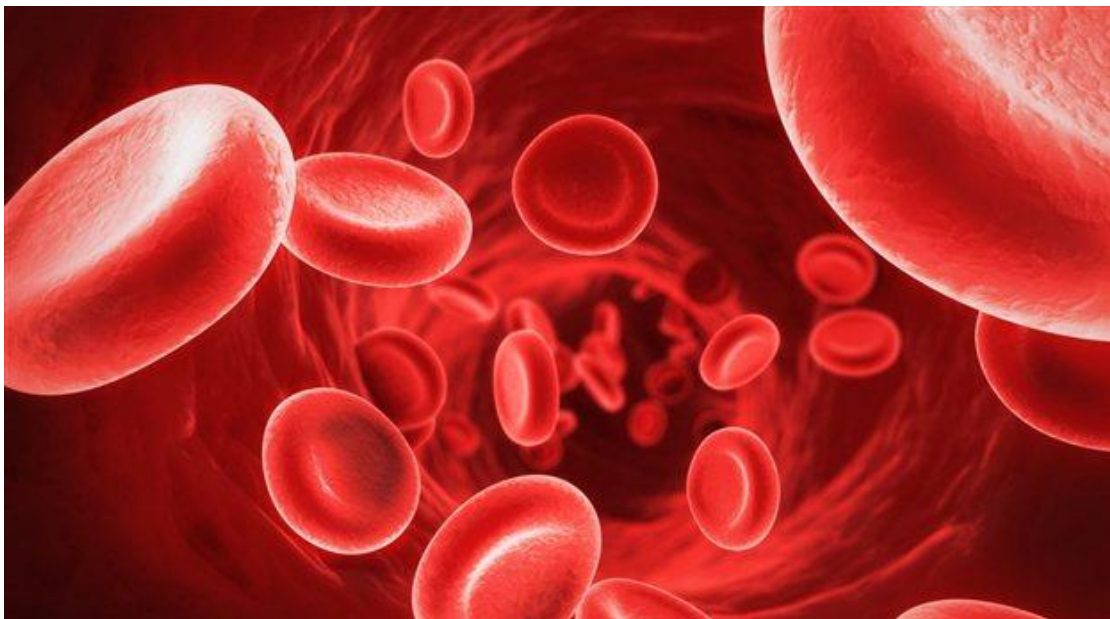
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ

**TECNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF CRETE
ANNEX OF SITIA**

DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

FINAL PAPER

**TITLE: Iron Deficiency Anemia, Megaloblastic Anemia and Anemia
due to gastrointestinal bleeding.**



Supervisor: Sfakianaki Eirini

Student: Kougia Georgia

Sitia 2014-2015

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη – Summary σελ.5-6

Εισαγωγή σελ.7

Κεφάλαιο 1^ο: Σίδηρος

1.1 Εισαγωγή	σελ.8
1.2 Λειτουργίες σιδήρου	8-12
1.3 Απορρόφηση-Μεταφορά	13-14
1.4 Αποθήκευση	14
1.5 Κατανομή του σιδήρου στο σώμα	15-16
1.6 Αιμικός - Μη Αιμικός σίδηρος	16
1.7 Πηγές Αιμικού και Μη Αιμικού σιδήρου	16-18
1.8 Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση σιδήρου	18-22
1.9 Ημερήσιες ανάγκες σιδήρου	22-23

Κεφάλαιο 2^ο: Σιδηροπενική Αναιμία

2.1 Ορισμός	σελ.24
2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία	24-25
2.3 Αιτιολογία-Παράγοντες κινδύνου	25-30
2.4 Συνέπειες-Συμπτώματα	30-33
2.5 Διάγνωση	33-36
2.6 Θεραπεία	36-40
2.7 Σιδηροπενική Αναιμία και άλλες παθήσεις	40-46

Κεφάλαιο 3^ο: Σιδηροπενική Αναιμία οφειλόμενη σε αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος

3.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία	σελ.47
3.2 Αιτιολογία-Παράγοντες κινδύνου	47-49
3.3 Συνέπειες-Συμπτώματα	49
3.4 Διάγνωση	50-58
3.5 Θεραπεία	58-63

Κεφάλαιο 4^ο: Βιταμίνη B12 και Φυλλικό οξύ

4.1 Εισαγωγή	σελ.64-65
4.2 Λειτουργίες B12 και φυλλικού οξέος	65-67
4.3 Απορρόφηση-Μεταφορά	67-74
4.4 Αποθήκευση	75-76
4.5 Πηγές B12 και φυλλικού οξέος	76-79
4.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση της B12 και του φυλλικού οξέος	79-90
4.7 Συνιστώμενη πρόσληψη B12 και φυλλικού οξέος	90-93

Κεφάλαιο 5^ο: Μεγαλοβλαστική Αναιμία

5.1 Ορισμός	σελ.94
5.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία	94-96
5.3 Αιτιολογία-Παράγοντες κινδύνου	96-100
5.4 Συνέπειες-Συμπτώματα	100-103

5.5 Διάγνωση	103-111
5.6 Θεραπεία	111-114
5.7 Μεγαλοβλαστική Αναιμία και άλλες παθήσεις	114-118
Συμπεράσματα	σελ.119-120
Βιβλιογραφία	σελ.121-125

Περίληψη

Η αναιμία είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας που επηρεάζει τόσο τις αναπτυσσόμενες όσο και τις ανεπτυγμένες χώρες, με σημαντικές συνέπειες για την υγεία του ανθρώπου, καθώς και την κοινωνική και οικονομική ανάπτυξη. Αυτό συμβαίνει σε όλα τα στάδια του κύκλου ζωής, αλλά είναι περισσότερο διαδεδομένη σε έγκυες γυναίκες και μικρά παιδιά. Αν και η πρωταρχική αιτία είναι η έλλειψη σιδήρου, σπάνια εμφανίζεται μεμονωμένα. Πιο συχνά συνυπάρχει με μια σειρά από άλλες αιτίες, όπως η ελονοσία, η παρασιτική λοίμωξη, οι διατροφικές ανεπάρκειες, και οι αιμοσφαιρινοπάθειες. Όμως, η πιο κοινή αιτία είναι οι παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν δυσαπορρόφηση του σιδήρου, όπως οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ), η κοιλιοκάκη, το πεπτικό έλκος, οι καλοήθεις ή κακοήθεις όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος κ.α.

Η παρουσία έλλειψης άλλων μικροθρεπτικών, συμπεριλαμβανομένων των βιταμινών Α και Β12, φυλλικού οξέος και ριβοφλαβίνης, καθώς και ο χαλκός, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για εμφάνιση αναιμίας.

Πιο συγκεκριμένα, για την βιταμίνη Β12 και το φυλλικό οξύ, οι ανεπάρκειες τους αν δεν αντιμετωπιστούν θα οδηγήσουν σε μεγαλοβλαστική αναιμία. Άλλες αιτίες είναι οι κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές του μεταβολισμού της Β12 ή του φυλλικού οξέος ή ακόμα και διαταραχές στην σύνθεση του DNA, ανεξάρτητα από την ανεπάρκεια της Β12 και του φυλλικού οξέος. Εκτός από τις έγκυες γυναίκες και τα παιδιά, η μεγαλοβλαστική αναιμία εμφανίζεται συχνά σε υπερήλικες και χρόνιους αλκοολικούς λόγω της ανασταλτικής δράσης του αλκοόλ στην απορρόφηση του φυλλικού οξέος από το λεπτό έντερο. Συνήθως οι υπερήλικες εμφανίζουν κακοήγη αναιμία, μια μορφή μεγαλοβλαστικής αναιμίας λόγω ανεπάρκειας Β12.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσει τις πιο συχνά εμφανιζόμενες αναιμίες που σχετίζονται με την διατροφή και τις σοβαρές επιπτώσεις στον άνθρωπο, καθώς επίσης και τις μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας τους. Τέλος, θα γίνει μια αναφορά σε ασθένειες, στις οποίες εντοπίζεται και ύπαρξη αναιμίας.

Λέξεις κλειδιά: σίδηρος, σιδηροπενική αναιμία, αιμορραγία γαστρεντερικού, φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β12, μεγαλοβλαστική αναιμία.

Summary

Anaemia is a global public health problem affecting both developing and developed countries with major consequences for human health as well as social and economic development. It occurs at all stages of the life cycle, but is more prevalent in pregnant women and young children. Although the primary cause is iron deficiency, rarely occurs in isolation. More often it coexists with a series of other causes, like malaria, hookworm, nutritional deficiencies and hemoglobinopathies. However, the most common cause is the disease of gastrointestinal tract, which can cause malabsorption of iron, such as inflammatory bowel disease (IBD), celiac disease, peptic ulcer, benign or malignant tumours of the gastrointestinal tract etc.

The presence of lack of other micronutrients, including vitamins A and B12, folic acid and riboflavin, and copper, can increase the risk for anemia.

In particular, for vitamin B12 and folic acid, their deficiencies if not treated will lead to megaloblastic anemia. Other reasons include the inherited or acquired disorders of the metabolism of vitamin B12 or folate or even disturbances in the composition of DNA, independent of the deficiency of vitamin B12 and folic acid. Except pregnant women and children, megaloblastic anemia often occurs in the elderly and chronic alcoholics due to the inhibitory effect of alcohol on the absorption of folic acid from the small intestine. Usually elders have pernicious anemia, a form of megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency.

The purpose of this paper is to present the most frequently occurring anemias associated with diet and serious effects in humans, as well as the methods of diagnosis and treatment. Finally, it will become a reference in diseases in which identified and existence of anemia.

Keywords: iron, iron deficiency anemia, gastrointestinal bleeding, folate, vitamin B12, megaloblastic anemia.

Εισαγωγή

Η αναιμία είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, με σημαντικές συνέπειες για την υγεία του ανθρώπου, καθώς και την κοινωνική και οικονομική ανάπτυξη (WHO,2008).

Η Σιδηροπενική Αναιμία (ΣΑ) αποτελεί την συχνότερη μορφή της αναιμίας και αναφέρεται στην ερυθροποίηση υπό συνθήκες απόλυτης έλλειψης σιδήρου, που προϋποθέτει την εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου στον οργανισμό.(Παπαϊωάννου και Γατσά, 2013). Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για (ΣΑ) περιλαμβάνουν μια χαμηλή πρόσληψη σιδήρου, κακή απορρόφηση του σιδήρου από διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικό οξύ και φαινολικές ενώσεις, και την περίοδο της ζωής, όπου οι απαιτήσεις του σιδήρου είναι ιδιαίτερα υψηλές (π.χ. την ανάπτυξη και την εγκυμοσύνη). Μεταξύ των άλλων αιτιών της αναιμίας είναι η σοβαρή απώλεια αίματος ως αποτέλεσμα της εμμήνου ρύσεως, ή παρασιτικές μολύνσεις μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης στο αίμα. Οξείες και χρόνιες μολύνσεις, συμπεριλαμβανομένων της ελονοσίας, του καρκίνου, της φυματίωσης, και HIV μπορεί επίσης να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (WHO,2008).

Οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες αποτελούν μια ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεγάλων ερυθροβλαστών καθώς και άλλων διακριτών μορφολογικών γνωρισμάτων στα αναπτυσσόμενα ερυθροκύτταρα του μυελού των οστών. Η συνήθης αιτία είναι η έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος, ωστόσο η μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές του μεταβολισμού των παραπάνω στοιχείων ή ακόμα και σε διαταραχές στη σύνθεση DNA ανεξάρτητα από την ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή του φυλλικού οξέος. Η επίπτωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας στο γενικό πληθυσμό παραμένει υψηλή και ίσως αγγίζει το 12% των υπερηλίκων στις αναπτυσσόμενες χώρες (Παπουτσέλης, Δούβαλη και Κοτσιανίδης,2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: Σίδηρος

1.1 Εισαγωγή

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. (Otten, Hellwig and Meyers, 2006)

1.2 Λειτουργίες σιδήρου

Ο σίδηρος αποτελεί βασικό συστατικό όλων των έμβιων οργανισμών. Η ιδιότητά του να εναλλάσσεται, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, μεταξύ δύο θερμοδυναμικά σταθερών οξειδωτικών καταστάσεων, της τρισθενούς (Fe^{3+}) και της δισθενούς (Fe^{2+}) μορφής, τον καθιστά ιδανικό καταλύτη βιοχημικών αντιδράσεων. Η ίδια αυτή ιδιότητα τον καθιστά παράλληλα και καταλύτη αντιδράσεων που οδηγούν στην παραγωγή ελεύθερων τοξικών ριζών, ιδιαίτερα όταν υπάρχει αφθονία σιδήρου. Βέβαια ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς ώστε να διαχειρίζεται τη

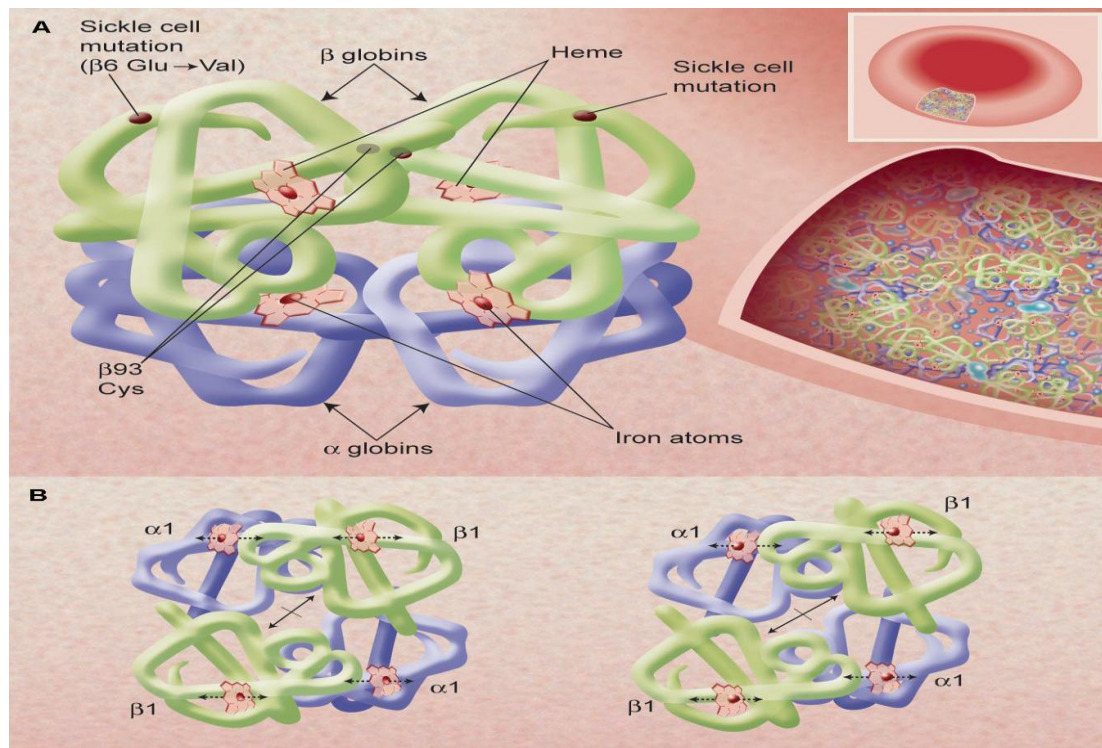
«διπρόσωπη» ιδιότητα του σιδήρου. Ο σίδηρος είναι ενσωματωμένος σε πλειάδα κυτταρικών πρωτεϊνών που διακρίνονται σε τρεις ομάδες:

α) Πρωτεΐνες με δακτύλιο αίμης (αιμοπρωτεΐνες), όπως η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη που έχουν τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε σίδηρο στον οργανισμό και μεταφέρουν το οξυγόνο που απαιτείται για την κυτταρική αναπνοή. (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

- **Αιμοσφαιρίνη (Hb)**

Είναι η κύρια πρωτεΐνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αιμοσφαιρίνη (Σχήμα 1.2) είναι ένα σφαιροειδές μόριο που αποτελείται από δύο όμοια ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων (που φυσιολογικά στους ενήλικες είναι τεσσάρων τύπων α, β, γ ή δ). Κάθε μια πολυπεπτιδική αλυσίδα συνδέεται ομοιοπολικά με ένα μόριο αίμης (μια τετραπυρρολική ένωση που περιέχει σίδηρο). Η κύρια αποστολή της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά του O_2 από τους πνεύμονες στους ιστούς και του CO_2 από τους ιστούς στους πνεύμονες. Η αιμοσφαιρίνη δεσμεύοντας O_2 μετατρέπεται σε οξυαιμοσφαιρίνη (HbO_2). Η αποδέσμευση O_2 από την αιμοσφαιρίνη και η απόδοσή του από τους ιστούς επηρεάζεται κυρίως από τέσσερις παράγοντες: την συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου (pH), τη θερμοκρασία, τη μερική πίεση του CO_2 (PCO_2) και την συγκέντρωση του 2,3 διφωσφογλυκερικού (2,3 DPG). Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της θερμοκρασίας, η αύξηση των ιόντων υδρογόνου (μείωση του pH), της μερικής πίεσης CO_2 και του 2,3 διφωσφογλυκερικού οδηγεί σε ευκολότερη αποδέσμευση του οξυγόνου και απόδοση στους ιστούς.

Η παραγωγή του κάθε τύπου πολυπεπτιδικών αλυσίδων ρυθμίζεται από ένα γονίδιο που κληρονομείται από τον κάθε γονέα. Στους ενήλικες η αιμοσφαιρίνη A₁ αποτελεί το 97% της αιμοσφαιρίνης του ερυθρού αιμοσφαιρίου ενώ το υπόλοιπο 3% είναι αιμοσφαιρίνη A₂. Η αιμοσφαιρίνη F είναι η κύρια αιμοσφαιρίνη του εμβρύου ενώ στον ενήλικα εξακολουθεί να παράγεται σε ποσοστό μικρότερο του 1%. (Μανιός, 2006)



Σχήμα 1.2 Ο προσδιορισμός της δομής ενός μορίου αιμοσφαιρίνης με ακτίνες-Χ και μία αναπαράσταση της πολύ υψηλής συγκέντρωσής της στο ερυθροκύτταρο. (A) Η διάταξη της έλικας-α σε κάθε ομάδα αβ στα αριστερά και μία στα δεξιά με περιστροφή 180° , ως οι 4 ομάδες αίμης με τα άτομα σιδήρου τους, όπου τα μόρια του αερίου δεσμεύουν. Τα μόρια αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια, φαίνονται στα δεξιά, είναι πολύ σφικτά συσκευασμένα (σε συγκέντρωση του περίπου 34 g / dL) και έχουν περιορισμένη πρόσβαση στον διαλύτη και αυτό επιτρέπει την αποτελεσματική μεταφορά οξυγόνου από κάθε κύτταρο. (B) Η παρουσίαση των τετραμελών δομικών αλλαγών στην τετραμερή αιμοσφαιρίνη, κατά τη μετάβαση από αιμοσφαιρίνη (αριστερά) προς οξυαιμοσφαιρίνη (δεξιά). (Πηγή: Alan N. Schechter, Hemoglobin research and the origins of molecular medicine, Blood. 2008;112:3927-3938)

- **Μυοσφαιρίνη**

Η μυοσφαιρίνη, που ανακαλύφθηκε το 1897, αποτελείται από 153 αμινοξέα και 17.500 Dalton της μονομερής αίμης. Δομικά, αποτελείται από μία ενιαία αλυσίδα πρωτεΐνης και ομάδα αίμης. Σε αντίθεση με την αιμοσφαιρίνη, η οποία είναι ένα τετραμερές, ένα μόριο της μυοσφαιρίνης έχει μόνο ένα άτομο σιδήρου. Έχει υψηλή συγγένεια σύνδεσης για το οξυγόνο, το μονοξείδιο του άνθρακα, και το νιτρικό οξύ. Η μυοσφαιρίνη βρίσκεται στο μυϊκό ιστό καθώς και μέσα στο κυτταρόπλασμα των μυϊκών ινών και περιγράφεται ως πρωτεΐνη αποθήκευσης οξυγόνου. Όταν η παροχή οξυγόνου είναι περιορισμένη, η μυοσφαιρίνη διαχωρίζει το συνδυασμένο οξυγόνο και έτσι διευκολύνει την πρόσβαση του οξυγόνου στα

μιτοχόνδρια. Τέλος, προωθεί τη δημιουργία ενέργειας μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. (Kyu Lee et al, 2014)

β) Πρωτεΐνες με το σύμπλεγμα σιδήρου-θείου που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταφορά ηλεκτρονίων όπως τα μιτοχονδριακά σύμπλοκα I-III , η φερροχηλατάση, και η ξανθοξειδάση, (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

Η πιο κοινή λειτουργία του συμπλέγματος Fe-S είναι η μεταφορά ηλεκτρονίων και βασίζεται στην τάση του σιδήρου να αλλάζει μεταξύ της οξειδωτικής κατάστασης +2 και +3. Μέσα σε ένα πρωτεϊνούχο περιβάλλοντα, το σύμπλεγμα Fe-S μπορεί να υιοθετήσει δυναμικά οξειδοαναγωγής από -500 mV έως +300 mV. Έτσι, το σύμπλεγμα Fe-S μπορεί να χρησιμεύσει ως εξαιρετικός δότης και δέκτης ηλεκτρονίων σε μια ποικιλία βιολογικών αντιδράσεων. Παραδείγματα είναι τα βακτήρια και τα μιτοχονδριακά σύμπλοκα I-III, το φωτοσύστημα I, οι φερρεδοξίνες και οι υδρογονάσες. Μια άλλη καλά μελετημένη λειτουργία του συμπλέγματος Fe-S είναι ενζυμική κατάλυση, ένα κλασικό παράδειγμα είναι η ακονιτάση, στην οποία μια μη πρωτεΐνη συντονίζεται με τον σίδηρο σε μία άκρη ενός συμπλέγματος [4Fe-4S] και χρησιμεύει ως οξύ κατά Lewis για να βοηθήσει στην αφαίρεση νερού από το κιτρικό, το οποίο μετατρέπεται σε ισοκιτρικό.

Γενικά ένας τρίτος ρόλος του συμπλέγματος Fe-S είναι σε αισθητήριο περιβάλλον ή ενδοκυτταρικές συνθήκες για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Παραδείγματα είναι οι βακτηριακοί παράγοντες μεταγραφής FNR, IscR και SoxR, τα οποία ενώνονται με O₂, σύμπλεγμα Fe-S και υπεροξειδίου / NO, αντίστοιχα. Ο διακόπτης μεταξύ ενεργοποίησης και καταστολής καταστάσεων εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία ενός συμπλέγματος Fe-S (FNR ή IscR) ή την οξειδωτική κατάσταση του συμπλέγματος [2Fe-2S] που υπάρχει στο SoxR. (Lill, 2009)

γ) Όλες οι υπόλοιπες, που συμμετέχουν σε αντιδράσεις κυτταρικού μεταβολισμού, όπως: κυτόχρωμα a, κυτόχρωμα b, κυτόχρωμα c, κυτόχρωμα P450, καταλάσες αλλά και οι πρωτεΐνες μεταφοράς (τρανσφερίνη) και αποθήκευσης του σιδήρου (φερριτίνη). (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

- **Κυτοχρώματα**

Κυτοχρώματα είναι πρωτεΐνες που μεταφέρουν αίμη ως προσθετική ομάδα. Η αίμη δεν είναι μόνο μια λειτουργική μονάδα αλλά πραγματοποιεί μεταφορά ηλεκτρονίων μέσω της αλλαγής του σθένους του αιμικού σιδήρου, αλλά χρησιμοποιείται επίσης για την ταξινόμηση των κυτοχρωμάτων. Κυτοχρώματα τύπου c παρουσιάζουν ένα μοναδικό χαρακτηριστικό που ο αιμικός συμπαράγοντας συνδέεται με την πρωτεΐνη ομοιοπολικά σε αντίθεση με την μη ομοιοπολική σύνδεση σε άλλα κυτοχρώματα (και ο-τύπου α-, b-, d-). Θειοαιθερικοί δεσμοί σχηματίζονται μεταξύ της αίμης και των κυστεϊνών της αίμης, οι οποίοι διατηρούνται σε όλη τα είδη. Τόσο τα διαλυτά περιπλασματικά και δεσμευμένα στη μεμβράνη κυτοχρώματα c-τύπου εντοπίζονται σε βακτηριακές αναπνευστικές αλυσίδες, περνώντας κυρίως τα ηλεκτρόνια από το συγκρότημα BC1 στο τέρμα στις οξειδοαναγωγάσες. (Gao et al, 2010)

- **Τρανσφερίνη**

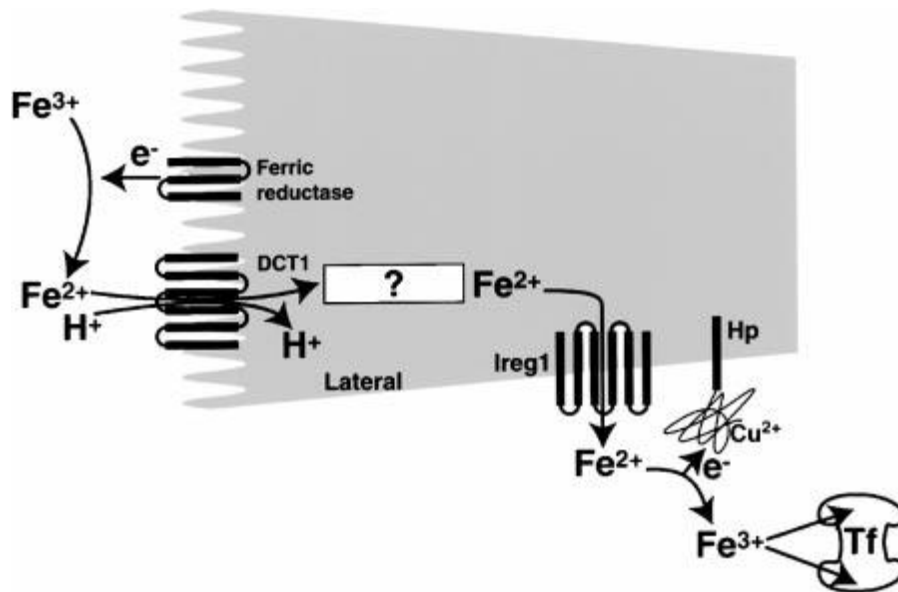
Η τρανσφερίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ, έχει χρόνο ημιζωής 8-10 ημέρες και οι φυσιολογικές τιμές της είναι από 200 μέχρι 400mg/dl. Ο εξωκυττάριος σίδηρος συνδέεται με την τρανσφερίνη και μεταφέρεται στους διάφορους ιστούς. Η τρανσφερίνη σε φυσιολογικές συνθήκες είναι κορεσμένη κατά το 1/3 περίπου. Σε περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας η τιμή της τρανσφερίνης αυξάνεται. (Μανιός, 2006)

- **Φερριτίνη**

Η φερριτίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη και αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό κέλυφος (αποφερριτίνη) και έναν πυρήνα που περιέχει από 2000 μέχρι 4500 άτομα σιδήρου. Η βιοσύνθεση της ελέγχεται από τα επίπεδα του ενδοκυττάριου σιδήρου κυρίως μέσω της ρυθμιστικής πρωτεΐνης για τον σίδηρο (IRP). Η IRP είναι μια πρωτεΐνη που λειτουργεί ως δεσμευτικό όριο αλλά και ως αισθητήρας των ενδοκυττάριων συγκεντρώσεων σιδήρου. Με την πτώση των ενδοκυττάριων συγκεντρώσεων του σιδήρου, η IRP δεν ενώνεται με σίδηρο και αναστέλλεται η παραγωγή φερριτίνης ενώ συμβαίνει το αντίθετο όταν υπάρχει περίσσεια ενδοκυττάριων αποθεμάτων σιδήρου. Η φερριτίνη μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα και αντανakλά τις αποθήκες σιδήρου του σώματος. Προσδιορίζεται με ανοσολογική μέθοδο και οι φυσιολογικές τιμές της κυμαίνονται από 30-330ng/ml. (Μανιός, 2006)

1.3 Απορρόφηση – Μεταφορά

Ο σίδηρος των τροφών απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα με τη μορφή του δισθενούς σιδήρου (Fe^{2+}). Στις τροφές, ο σίδηρος απαντά κυρίως ως τρισθενής (Fe^{3+}) και λιγότερο (10-15%) ως δισθενής σίδηρος αίμης (Fe^{2+}). Τροφή πλούσια σε κρέας (σίδηρος αίμης) και όξινο pH ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου, ενώ το αλκαλικό pH εμποδίζει την απορρόφηση. Καθημερινά απορροφάται μόνο το 10% του σιδήρου από τις τροφές και αντιστοιχεί σε 1mg σιδήρου. Αρχικά, ο Fe^{3+} ανάγεται σε Fe^{2+} , μέσω του κυτοχρώματος b (αναγωγάσης του δωδεκαδακτύλου), και μεταφέρεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τον μεταφορέα δισθενών μετάλλων (DMT1 ή DCT1). Στη συνέχεια, ο Fe^{2+} εξέρχεται στο πλάσμα ή αποθηκεύεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τη μορφή της φερριτίνης. Ο σίδηρος που αποθηκεύεται αποβάλλεται με την απόπτωση των κυττάρων του επιθηλίου. Πριν από την έξοδό του στο πλάσμα, ο σίδηρος οξειδώνεται σε Fe^{3+} με τη δράση μιας ενδοοξειδάσης (σερουλοπλασμίνη στα μακροφάγα και εφαστίνη στα εντερικά κύτταρα) και εξέρχεται από τη μοναδική οδό εξόδου σιδήρου που διαθέτουν τα κύτταρα, την φερροπορτίνη (υποδοχέα της εψιδίνης). Στο πλάσμα, ο Fe^{3+} συνδέεται με την τρανσφερρίνη και μεταφέρεται στα κύτταρα που τον χρειάζονται. Παράγοντες που ρυθμίζουν την απορρόφηση του σιδήρου από τα κύτταρα του εντέρου και την απελευθέρωσή του στο πλάσμα είναι: η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο *HFE* και η εψιδίνη. Η *HFE* μειώνει τη συγγένεια της τρανσφερρίνης με τον υποδοχέα της ενώ η εψιδίνη όταν είναι αυξημένη παρεμποδίζει την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα. Σε καταστάσεις σιδηροπενίας η έκφραση της *HFE* μειώνεται και τα επίπεδα της εψιδίνης ελαττώνονται.



Σχήμα 1.3: Απορρόφηση του σιδήρου στο δωδεκαδάκτυλο

Πηγή: McKie et al. A Novel Duodenal Iron-Regulated Transporter, IREG1, Implicated in the Basolateral Transfer of Iron to the Circulation, *Molecular Cell*, Vol. 5, 299–309, February, 2000, Copyright ©2000 by Cell Press

Ο σίδηρος μεταφέρεται στο πλάσμα με την τρισθενή του μορφή συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη (Tf). Το σύμπλεγμα Fe³⁺/τρανσφερρίνης συνδέεται με τους υποδοχείς τρανσφερρίνης (TfR) στην επιφάνεια των κυττάρων που διαθέτουν αυτούς τους υποδοχείς και χρειάζονται σίδηρο. Η Tf αποτελεί την πιο σημαντική και ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου στην κυκλοφορία. Συντίθεται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημιζωής στο αίμα 8-12 ημέρες. Κάθε μόριο Tf μπορεί να μεταφέρει μέχρι δύο ιόντα Fe³⁺. Μετά τη σύνδεση της Tf με τους υποδοχείς της ακολουθεί ενδοκυττάρωση του συμπλέγματος Fe³⁺Tf/TfR. Μέσα στο κύτταρο ο σίδηρος απελευθερώνεται, ανάγεται σε δισθενή και χρησιμοποιείται ή αποθηκεύεται με τη μορφή της φερριτίνης, ενώ το σύμπλεγμα Tf/TfR επανέρχεται στην επιφάνεια του κυττάρου για να επαναχρησιμοποιηθεί. (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

1.4 Αποθήκευση

Ο σίδηρος αποθηκεύεται στο ήπαρ, στον σπλήνα και στον μυελό των οστών, με τη μορφή της φερριτίνης ή της αιμοσιδηρίνης (ημικρυσταλλική συμπυκνωμένη μορφή της φερριτίνης). Θεωρητικά, κάθε κύτταρο έχει την ικανότητα να αποθηκεύει

τον πλεονάζοντα σίδηρο μέσω της σύνθεσης φερριτίνης. Η φερριτίνη αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό κέλυφος (αποφερριτίνη) 24 υποομάδων δύο τύπων, βαριών (H-Heavy) και ελαφρών (L-Light) και ένα πυρήνα που περιέχει κατά μέσο όρο 2.500 άτομα Fe^{3+} . Η φερριτίνη δημιουργεί σταθερά ολιγομερή μέσα στα κύτταρα και όταν αυξηθεί σημαντικά τείνει να συμπυκνώνεται και να σχηματίζει, στα λυσοσώματα, την άμορφη αιμοσιδηρίνη. Ο σίδηρος προάγει άμεσα τη σύνθεση της αποφερριτίνης στα ριβοσώματα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ένα αντιπροσωπευτικό κλάσμα της φερριτίνης που συντίθεται στα κύτταρα, απελευθερώνεται στο πλάσμα και αντανακλά την ποσότητα του αποθηκευμένου σιδήρου. Η συσχέτιση των αποθηκών σιδήρου με τα επίπεδα φερριτίνης του ορού είναι αξιόπιστη σε όλα τα στάδια της σιδηροπενίας, σε φυσιολογικές καταστάσεις και σε όλες σχεδόν τις μορφές υπερφόρτωσης με σίδηρο. Έτσι: 1ng/mL (μg/L) φερριτίνης του ορού αντιστοιχεί σε 10mg αποθηκευμένου σιδήρου. (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

1.5 Κατανομή του σιδήρου στο σώμα

Η συνολική ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό και η κατανομή του διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του ατόμου. Στους υγιείς ενήλικες άνδρες, η συνολική ποσότητα σιδήρου είναι 3-4gr, ενώ στις ενήλικες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι 2-3gr. Ο σίδηρος αυτός κατανέμεται ως:

- 1) Σίδηρος της αιμοσφαιρίνης.** Περίπου 65-70% του συνολικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε 2,5gr περίπου, αποτελεί συστατικό της αιμοσφαιρίνης στα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ένα κυβικό εκατοστό συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει 1mg σιδήρου.
- 2) Αποθηκευμένος σίδηρος με τη μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης.** Περίπου 13% του σιδήρου είναι αποθηκευμένος με τη μορφή της φερριτίνης και 12% με τη μορφή της αιμοσιδηρίνης, στον μυελό των οστών, στο ήπαρ και στον σπλήνα, και αντιστοιχεί σε 800-1200mg σιδήρου.
- 3) Σίδηρος της μυοσφαιρίνης,** που αποτελεί περίπου 6% του συνολικού σιδήρου και ανευρίσκεται στο μυϊκό σύστημα.

4) Σίδηρος μεταφερόμενος με τρανσφερρίνη στο πλάσμα, που αποτελεί το 0,1% του συνολικού σιδήρου και αντιστοιχεί σε 4mg περίπου.

5) Σίδηρος συνδεδεμένος σε άλλες αιμοπρωτεΐνες και φλαβοπρωτεΐνες. Ο σίδηρος συνιστά συστατικό ποικίλων ενζύμων που συμμετέχουν σε καταλυτικές αντιδράσεις όπως: καταλάσες, μιτοχονδριακά κυτοχρώματα, συνθετάση οξειδίου του αζώτου, γουανυλική κυκλάση και άλλες. (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

1.6 Αιμικός και Μη-Αιμικός σίδηρος

Υπάρχουν 2 τύποι διαιτητικού σιδήρου: α) ο Αιμικός σίδηρος και β) ο Μη Αιμικός σίδηρος

α) Αιμικός σίδηρος, ο οποίος προέρχεται από την αιμοσφαιρίνη και την μυοσφαιρίνη σε ζωικής προέλευσης τρόφιμα. Ο αιμικός σίδηρος εκτιμάται ότι θα συνεισφέρει το 10-15% του ολικού προσλαμβανόμενου σιδήρου σε πληθυσμούς που καταναλώνουν κρέας, αλλά, λόγω της υψηλότερης και της πιο ομοιόμορφης απορρόφησης (εκτιμάται σε 15-35%), αυτό θα μπορούσε να συμβάλει $\geq 40\%$ του συνόλου του σιδήρου που απορροφάται.

β) Μη-αιμικός σίδηρος, ο οποίος είναι παρόν και στα φυτικά τρόφιμα και στους ζωικούς ιστούς. Ο μη-αιμικός σίδηρος συνήθως δεν είναι τόσο απορροφήσιμος όσο ο αιμικός σίδηρος. Όλες οι μη-αιμικές τροφές που εισέρχονται στην κοινή αποθήκη σιδήρου στον πεπτικό σωλήνα απορροφώνται στον ίδιο βαθμό, το οποίο εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των αναστολέων και τους ενισχυτές απορρόφησης και την κατάσταση του σιδήρου του κάθε ατόμου. Είναι σημαντικό, ωστόσο, να σημειωθεί ότι εισέρχεται στην κοινή δεξαμενή όλος ο εμπλουτισμένος σίδηρος. (Hurrell and Egli, 2010)

1.7 Πηγές Αιμικού και Μη-αιμικού σιδήρου

Περίπου το ήμισυ του σιδήρου από το κρέας, τα ψάρια και τα πουλερικά είναι μια πλούσια πηγή του αιμικού σιδήρου, ο οποίος είναι ιδιαίτερα βιοδιαθέσιμος το

υπόλοιπο είναι μη-αιμικός, το οποίο απορροφάται λιγότερο από το σώμα. Ωστόσο, ο αιμικός σίδηρος αντιπροσωπεύει μόνο το 8-12 % του διαιτητικού σιδήρου για τα αγόρια και τους άνδρες και 7-10 % του διατροφικού σιδήρου για τα κορίτσια και τις γυναίκες. Φυτικά τρόφιμα, όπως λαχανικά, φρούτα, ψωμί ολικής αλέσεως, ή ζυμαρικά ολικής αλέσεως περιέχουν 0,1-1,4 mg του μη-αιμικού σιδήρου ανά μερίδα. Ενισχυμένα προϊόντα, όπως ψωμί, δημητριακά, και οι μπάρες πρωινού μπορεί να δώσουν υψηλές ποσότητες μη-αιμικού σιδήρου στη διατροφή. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, κάποια δημητριακά περιέχουν 24 mg σιδήρου (μη-αιμικού) ανά 1 φλιτζάνι μερίδα, ενώ στον Καναδά τα περισσότερα σιτηρά είναι σχεδιασμένα για να περιέχουν 4 mg ανά μερίδα. (Otten, Hellwig & Meyers, 2006)

Πίνακας 1.7.1: Τρόφιμα και η περιεκτικότητά τους σε αιμικό σίδηρο.

Αιμικός Σίδηρος		
Τρόφιμο	Ποσότητα (gr)	Ποσότητα σιδήρου (mg)
Συκώτι χοιρινό	100	19,2
Συκώτι αρνίσιο	100	10,9
Συκώτι βοδινό	100	6,5
Μοσχάρι μπριζόλα	100	4,35
Μοσχάρι κόντρα φιλέτο μαγειρεμένο	100	5,25
Χοιρινή μπριζόλα	100	2,6
Κουνέλι μαγειρεμένο	100	2,25
Γαλοπούλα	100	1,5
Κοτόπουλο	100	1,1
Μπακαλιάρος	100	0,4
Μύδια	100	3,4
Στρείδια	100	5,5
Τόνος κονσέρβα σε λάδι	100	1,1
Σαρδέλες	100	215
Σολωμός	100	0,9

Πηγή: Γ.Παπανικολάου. Σύγχρονη Διατροφή & Διαιτολογία, 7^η έκδοση. Αθήνα, Εκδόσεις Θυμάρι, 1989: 799-810

Πίνακας 1.7.2: Τρόφιμα και η περιεκτικότητά τους σε μη-αιμικό σίδηρο.

Μη-Αιμικός σίδηρος		
Τρόφιμο	Ποσότητα (gr)	Ποσότητα σιδήρου (mg)
Ψωμί άσπρο	100	2,4
Ψωμί πιτυρούχο	100	2,3

Αρακάς φρέσκος μαγειρεμένος	100	1,8
Φασόλια ξερά μαγειρεμένα	100	2,7
Φακές μαγειρεμένες	100	6,8
Μαϊντανός	100	6,2
Παντζάρια	100	0,7
Σπανάκι	100	3,1
Αμύγδαλα	100	4,7
Καρύδια	100	3,1
Στραγάλια	100	3,4
Δαμάσκηνα φρέσκα	100	0,5
Σουσάμι	100	10,5
Σταφίδες	100	3,5
Σύκα ξερά	100	3

Πηγή: Γ.Παπανικολάου. Σύγχρονη Διατροφή & Διαιτολογία, 7^η έκδοση. Αθήνα, Εκδόσεις Θυμάρι, 1989: 799-810

1.8 Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση σιδήρου

Διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου, όπως το φυτικό οξύ, οι πολυφαινόλες, το ασβέστιο, το ασκορβικό οξύ, και ο μυϊκός ιστός, έχει αποδειχθεί επανειλημμένως να επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου σε ένα ενιαίο γεύμα σε μελέτες ισοτόπων, ενώ σε πολυγευματικές μελέτες με μια ποικίλη διατροφή και πολλαπλούς αναστολείς και ενισχυτές της απορρόφησης σιδήρου, η επίδραση των μεμονωμένων συστατικών ήταν, όπως αναμενόταν, πιο μέτρια. Η κατάσταση του σιδήρου και άλλοι παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου, και η κατάσταση του σιδήρου έχει γενικά μια μεγαλύτερη επίδραση από την σύνθεση της διατροφής. Επομένως, θα ήταν η κατάλληλη στιγμή να αναπτύξουν μια σειρά από παράγοντες βιοδιαθεσιμότητας του σιδήρου με βάση όχι μόνο τη σύσταση της δίαιτας, αλλά και σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ατόμων, όπως η κατάσταση του σιδήρου και την επικράτηση της παχυσαρκίας.

Αναστολείς της απορρόφησης σιδήρου

- Φυτικό οξύ

Σε φυτικές δίαιτες, το φυτικό οξύ (μυο-ινοσιτόλη εξάκις φωσφορικής) είναι ο κύριος αναστολέας της απορρόφησης σιδήρου. Η αρνητική επίδραση του φυτικού στην απορρόφηση του σιδήρου έχειδειχθεί ότι είναι εξαρτώμενη από τη δόση και ξεκινά σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις 2-10 mg / γεύμα. Η γραμμομοριακή αναλογία του φυτικού οξέος σε σίδηρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η επίδραση στην απορρόφηση. Η αναλογία θα πρέπει να είναι <1: 1 ή κατά προτίμηση <0,4: 1 για να βελτιώσει σημαντικά την απορρόφηση του σιδήρου σε απλά δημητριακά ή όσπρια με βάση τα γεύματα που δεν περιέχουν ενισχυτές της απορρόφησης σιδήρου, ή <6: 1 σε σύνθετα γεύματα με κάποια λαχανικά που περιέχουν ασκορβικό οξύ και το κρέας ως ενισχυτές. Οι μέθοδοι επεξεργασίας και συσκευασίας των τροφίμων, οι οποίες περιλαμβάνουν άλεση, θερμική επεξεργασία, μούλιασμα, βλάστηση, και ζύμωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αφαιρέσουν ή να υποβαθμίσουν το φυτικό οξύ σε διαφορετικό βαθμό. Ο προσθήκη εξωγενούς φυτάσης ή η ενεργοποίησή της κατά την επεξεργασία της τροφής, ή η προσθήκη σε ένα γεύμα λίγο πριν από την ανθρώπινη κατανάλωση, έχειδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την απορρόφηση του σιδήρου.

- **Πολυφαινόλες**

Οι πολυφαινόλες απαντούν σε διάφορες ποσότητες φυτικών τροφών και ποτών, όπως λαχανικά, φρούτα, ορισμένα δημητριακά και όσπρια, τσάι, καφές, και το κρασί. Η ανασταλτική δράση των πολυφαινολών στην απορρόφηση του σιδήρου έχει αποδειχθεί με το μαύρο τσάι και τα αφεψήματα. Σε συγκρίσιμες ποσότητες, οι πολυφαινόλες από το μαύρο τσάι φαίνεται να είναι πιο ανασταλτικές από τις πολυφαινόλες από τα αφεψήματα και το κρασί. Το γεγονός ότι η ποσότητα πολυφαινολών, καθώς επίσης και ο τύπος των πολυφαινολών, επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου και έχουν επίσης αποδειχθεί σε μία μελέτη με μπαχαρικά. Το τσίλι, αλλά όχι η κουρκούμη, αναστέλλει την απορρόφηση του σιδήρου σε γυναίκες από την Ταϊλάνδη, αν και η κουρκούμη περιείχε περισσότερες πολυφαινόλες από το τσίλι. Στα δημητριακά και τα όσπρια, οι πολυφαινόλες προσθέτουν στην ανασταλτική επίδραση του φυτικού οξέος, όπως φάνηκε σε μια μελέτη που σύγκρινε την υψηλή και χαμηλή ποσότητα των πολυφαινολών στο ζαχαρόχορτο (είδος δημητριακού). Μετά την πλήρη υποβάθμιση του φυτικού οξέος, η απορρόφηση σιδήρου από ζαχαρόχορτο με χαμηλά επίπεδα πολυφαινολών

αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ η απορρόφηση σιδήρου από ζαχαρόχορτο με υψηλά επίπεδα πολυφαινολών δεν βελτιώθηκε.

- **Ασβέστιο**

Το ασβέστιο έχει αποδειχθεί ότι έχει αρνητικές επιπτώσεις στην απορρόφηση του μη-αιμικού και του αιμικού σιδήρου, που το καθιστά διαφορετικό από τους άλλους αναστολείς που επηρεάζουν μόνο τον μη-αιμικό σίδηρο στην απορρόφησή του. Αρχικά, το ανασταλτικό αποτέλεσμα προτάθηκε πως συμβαίνει κατά την μεταφορά του σιδήρου από τα εντεροκυττάρα στο πλάσμα επειδή η απορρόφηση και των δύο μορφών του σιδήρου αναστέλλονται εξίσου, αλλά πιο πρόσφατα, προτάθηκε ότι η αναστολή λαμβάνει χώρα κατά την αρχική πρόσληψη του σιδήρου εντός των εντεροκυττάρων. Η δοσοεξαρτώμενη ανασταλτική δράση φαίνεται σε δόσεις των 75-300 mg ασβεστίου όταν προστέθηκε σε ψωμάκια και σε δόσεις των 165 mg ασβεστίου από τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Σε μια πρόσφατη μελέτη η προσθήκη 200 mg ασβεστίου σε ένα με δοκιμαστικό γεύμα βάση τον αραβόσιτο δεν είχε σημαντική επίδραση στην απορρόφηση του σιδήρου. Προτείνεται ότι μελέτες με ένα γεύμα δείχνουν αρνητική επίδραση του ασβεστίου στην απορρόφηση του σιδήρου, ενώ μελέτες πολλαπλών γευμάτων, με μια ευρεία ποικιλία τροφίμων και διάφορες συγκεντρώσεις άλλων αναστολέων και ενισχυτών, δείχνουν ότι το ασβέστιο έχει περιορισμένη επίδραση στην απορρόφηση του σιδήρου.

- **Πρωτεΐνες**

Ενώ ο ζωικός ιστός έχει προάγει την απορρόφηση του μη-αιμικού σιδήρου, η ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες, όπως οι πρωτεΐνες γάλακτος, οι πρωτεΐνες του αυγού, και η αλβουμίνη, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την απορρόφηση του σιδήρου. Τα 2 μεγάλα κλάσματα πρωτεϊνών αγελαδινού γάλακτος, η καζεΐνη και ο ορό γάλακτος, και το ασπράδι του αυγού φάνηκαν να αναστέλλουν την απορρόφηση του σιδήρου στον άνθρωπο. Οι πρωτεΐνες από σόγια, επίσης μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου. Το φυτικό οξύ αποδείχθηκε να είναι ο κύριος αναστολέας σε πρωτεΐνες σόγιας, αλλά ακόμη και μετά την πλήρη υποβάθμιση του φυτικού οξέος η απορρόφηση του σιδήρου από πρωτεΐνες σόγιας ήταν μόνο το μισό απ' ότι το ασπράδι του αυγού, η οποία υποδηλώνει ότι η πρωτεΐνη σόγιας είναι ανασταλτική.

Ενισχυτές της απορρόφηση σιδήρου

- **Ασκορβικό οξύ**

Πολλές μελέτες σε εθελοντές έχουν δείξει πειστικά την δοσοεξαρτώμενη ενισχυτική δράση του φυσικού ή προστιθέμενου ασκορβικού οξέος στην απορρόφηση του σιδήρου. Η ενισχυτική επίδραση οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ικανότητά του να μετατρέπει τον τρισθενή σίδηρο σε δισθενή σίδηρο αλλά επίσης λόγω του δυναμικού της για χήλωση σιδήρου. Το ασκορβικό οξύ θα ξεπεράσει την αρνητική επίδραση στην απορρόφηση του σιδήρου όλων των αναστολέων, οι οποίοι περιλαμβάνουν το φυτικό οξύ, τις πολυφαινόλες, και το ασβέστιο και τις πρωτεΐνες των γαλακτοκομικών προϊόντων, και θα αυξήσει την απορρόφηση του σιδήρου. Σε φρούτα και λαχανικά το ενισχυτικό αποτέλεσμα του ασκορβικού οξέος συχνά ακυρώνεται από την ανασταλτική δράση των πολυφαινολών. Το ασκορβικό οξύ είναι ο μόνος κύριος ενισχυτής απορρόφησης σε χορτοφαγικές δίαιτες, και η απορρόφηση του σιδήρου από χορτοφαγικά και αυστηρώς χορτοφαγικά γεύματα μπορεί καλύτερα να βελτιστοποιηθεί με τη συμπερίληψη του ασκορβικού οξέος που περιέχεται στα λαχανικά.

- **Μυϊκός ιστός**

Μελέτες ραδιοϊσοτόπων μονο-γεύματος με συνέπεια έχουν δείξει την ενισχυτική επίδραση που έχουν το κρέας, το ψάρι ή τα πουλερικά στην απορρόφηση του σιδήρου από μερικώς χορτοφαγικά γεύματα, και 30 g μυϊκού ιστού θεωρείται πως ισοδυναμεί με 25mg ασκορβικού οξέος. Μελέτη αναφέρει ότι η προσθήκη κοτόπουλου, βοδινού κρέας ή ψαριού σε ένα γεύμα αραβόσιτου αυξάνει κατά 2-3 φορές την απορρόφηση του μη-αιμικού σιδήρου, ενώ η προσθήκη ίδιας ποσότητας πρωτεΐνης, ως αλβουμίνη αυγού, δεν έχει καμία επίδραση. Μια πιο πρόσφατη μελέτη αναφέρει αύξηση στην απορρόφηση του σιδήρου όταν προστέθηκε χοιρινό κρέας σε ένα γεύμα υψηλό με φυτικό οξύ και χαμηλό σε ασκορβικό οξύ. Όπως και με το ασκορβικό οξύ, ήταν κάπως πιο δύσκολο να αποδειχθεί η ενισχυτική επίδραση του κρέατος σε πολλαπλά γεύματα και πλήρεις μελέτες διατροφής. Επίσης μια άλλη μελέτη αναφέρει μόνο μια οριακή βελτίωση στην απορρόφηση του σιδήρου (35%) σε επιλεγμένες δίαιτες 5 ημερών όταν καθημερινά η πρόσληψη μυϊκού ιστού αυξάνεται σε 300g/d, μολονότι, κατά τρόπο παρόμοιο μια μελέτη 5 ημερών, με προσθήκη 60gr χοιρινού κρέατος προστέθηκε σε μια χορτοφαγική διαίτα και αυξήθηκε κατά 50% η απορρόφηση σιδήρου.

Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου όπως είναι η κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο σίδηρος. Σε κάθε περίπτωση, η κατάσταση του σιδήρου επηρεάζει κυρίως την απορρόφηση του μη-αιμικού σιδήρου ενώ η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου είναι λιγότερο επηρεασμένη. Μια μελέτη σε νεαρές γυναίκες έδειξε ότι ο κανόνας της απορρόφησης του σιδήρου από την φερριτίνη δεν ήταν σαφής όταν έγινε προσθήκη υδροδιαλυτού σιδήρου. Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει είναι οι διατροφικές ανεπάρκειες. Ανεπάρκειες όπως της βιταμίνης Α και ριβοφλαβίνης φαίνεται ότι επηρεάζουν τον μεταβολισμό και την απορρόφηση του σιδήρου. Μελέτες έδειξαν ότι η διόρθωση της ανεπάρκειας ριβοφλαβίνης βελτιώνει την απάντηση σε συμπληρώματα σιδήρου, ενώ μελέτες που ερεύνησαν την επίδραση της βιταμίνης Α στην απορρόφηση του σιδήρου, αναφέρουν αντιφατικά δεδομένα και γι' αυτό τον λόγο πρέπει να γίνει περαιτέρω έρευνα. Ακόμη ένας παράγοντας είναι η λοίμωξη/φλεγμονή. Το πεπτίδιο εψιδίνη, που παράγεται στον ιστό του ήπατος και του λιπώδους ιστού έχει αναγνωριστεί ως βασικός ρυθμιστής της ομοιόστασης του σιδήρου. Η έκφραση της εψιδίνης είναι αυξημένη στην χρόνια φλεγμονή και την παχυσαρκία και ίσως συμβάλει στην αυξημένη επικράτηση της ανεπάρκειας που παρατηρείται στους υπέρβαρους πληθυσμούς. Τελευταίος παράγοντας είναι οι γενετικές διαταραχές. Μια τέτοια διαταραχή είναι η αιμοχρωμάτωση, η επίδραση της οποίας έχει μελετηθεί σε ομόζυγα και ετερόζυγα άτομα και παρατηρήθηκε αύξηση της απορρόφησης τόσο του αιμικού όσο και του μη-αιμικού σιδήρου. Ακόμη μια ομάδα γενετικών διαταραχών είναι οι θαλασσαιμίες και οι συγγενείς αιμοσφαιρινοπάθειες. Οι ομοζυγώτες με θαλασσαιμία έχουν αναποτελεσματική ερυθροποίηση που διεγείρει την απορρόφηση του σιδήρου, ακόμα και αν τα αποθέματα του σιδήρου είναι επαρκή, και το οποίο οδηγεί σε κίνδυνο περίσσειας σιδήρου όταν γίνονται τακτικές μεταγγίσεις αίματος για την διόρθωση της αναιμίας. Οι ετεροζυγώτες για α-θαλασσαιμία, β-θαλασσαιμία και αιμοσφαιρίνη E είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και έχουν ήπια αναιμία, αλλά μπορεί να διατρέχουν τον κίνδυνο της υπερφόρτωσης σιδήρου αν έχουν διαταραχή της ερυθροποίησης. (Hurrell and Egli, 2010)

1.9 Ημερήσιες ανάγκες σιδήρου

Οι απαιτήσεις για το σίδηρο βασίζονται σε μια παραγοντική μοντελοποίηση χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους παράγοντες: βασικές απώλειες σιδήρου, απώλειες σιδήρου μέσω της έμμηνου ρύσης, απαιτήσεις του εμβρύου κατά την εγκυμοσύνη, αυξημένες απαιτήσεις κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης για την αύξηση του όγκου του αίματος, και αύξηση ιστού και αποθήκευσης σιδήρου.

Στον Πίνακα 1.9 δίνονται οι διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς του σιδήρου για όλες τις ηλικιακές ομάδες ανά φύλο, καθώς και σε κάποιες ιδιαίτερες καταστάσεις όπως είναι η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός. (Otten, Hellwig & Meyers, 2006)

Πίνακας 1.9: Διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς για τον σίδηρο ανά ομάδα πληθυσμού.

Τιμές DRI (mg/day)						
Ομάδα πληθυσμού	EAR ^a		RDA ^b		AI ^c	UL ^d
	Αγόρια	Κορίτσια	Αγόρια	Κορίτσια		
Βρέφη						
0-6 μηνών					0.27	40
7-12 μηνών	6.9	6.9	11	11		40
Παιδιά						
1-3 χρονών	3.0	3.0	7	7		40
4-8 χρονών	4.1	4.1	10	10		40
9-13 χρονών	5.9	5.7	8	8		40
14-18 χρονών	7.7	7.9	11	15		45
Ενήλικες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες		
19-30 χρονών	6.0	8.1	8	18		45
31-50 χρονών	6.0	8.1	8	18		45
51-70 χρονών	6.0	5.0	8	8		45
>70 χρονών	6.0	5.0	8	8		45
Εγκυμοσύνη						
<18 χρονών		23		27		45
19-50 χρονών		22		27		45
Θηλασμός						
<18 χρονών		7		10		45
19-50 χρονών		6.5		9		45

a EAR = Μέση Εκτιμώμενη Απαιτήση
b RDA = Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη
c AI = Επαρκής Πρόσληψη
d UL = Ανώτατη Πρόσληψη

Πηγή: Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements, 2006, Institute of Medicine of the National Academies.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: Σιδηροπενική Αναιμία

2.1 Ορισμός

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 (ΠΟΥ, 2008) 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 <11g / dL, παιδιά 5-11 ετών Hb <11,5 g / dL, ενήλικες άντρες Hb <13 g / dL, μη-εγκυμονούσες γυναίκες Hb <12 g / dL, και έγκυες γυναίκες Hb <11g / dL. Σοβαρή αναιμία ορίζεται ως Hb <7,0 g / dL. Επειδή η σιδηροπενική αναιμία είναι η βασική αιτία της αναιμίας στον αναπτυσσόμενο κόσμο, η αναιμία και η σιδηροπενική αναιμία συχνά χρησιμοποιούνται εναλλακτικά. Υπάρχουν, ωστόσο, η ήπιες έως μέτριες μορφές ανεπάρκειας σιδήρου στην οποία ο ξενιστής δεν είναι ακόμα αναιμικός, αλλά οι ιστοί είναι λειτουργικά ανεπαρκείς σε σίδηρο. Επιπλέον, αν και η έλλειψη σιδήρου αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος της αναιμίας που παρουσιάζεται σε υποβαθμισμένες περιοχές, πολλαπλές άλλες αιτίες υπάρχουν ανεξάρτητα ή συνυπάρχουν με αυτή την έλλειψη μικροθρεπτικών συστατικών (Tolentino & Friedman, 2007).

2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Το 30% -50% της αναιμίας σε παιδιά και άλλες ομάδες προκαλείται από ανεπάρκεια σιδήρου. Επειδή 1,6 δις άνθρωποι είναι αναιμικοί ενώ αρκετές εκατοντάδες εκατομμύρια δηλώνουν ότι έχουν σιδηροπενική αναιμία. Ως εκ τούτου, η έλλειψη σιδήρου είναι η πιο κοινή αιτία της αναιμίας σε όλο τον κόσμο. Η σιδηροπενική αναιμία επηρεάζει ένα υποσύνολο των δύο δις ανθρώπων παγκοσμίως που είναι διατροφικά ελλιπής ως προς τον σίδηρο. Επιπροσθέτως, η επιβάρυνση της υγείας από την ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να συναχθεί από την παγκόσμια επικράτηση της αναιμίας. Η αναιμία δεν διανέμεται ομοιόμορφα σε όλο τον κόσμο, καθώς υπάρχει πενταπλάσια αύξηση σε υπανάπτυκτες γεωγραφικές περιοχές. Σε

ορισμένες περιοχές του κόσμου, ο επιπολασμός της αναιμίας στα μικρά παιδιά είναι >50% (Πίνακας 2.2), 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. (Miller, 2013)

Πίνακας 2.2 Επιπολασμός της αναιμίας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, εγκυμονούσες και μη εγκυμονούσες γυναίκες.

Περιοχή	Επιπολασμός %		
	Παιδιά προσχολικής ηλικίας	Μη εγκυμονούσες γυναίκες	Εγκυμονούσες γυναίκες
Αφρική	64,6	44,4	55,8
Ασία	47,7	33	41,6
Ευρώπη	16,7	15,2	18,7
Λατινική Αμερική	39,5	23,5	31,1
Βόρεια Αμερική	3,4	7,6	6,1
Ωκεανία	28	20,2	30,4

Πηγή: McLean et al. 2008. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005, Public Health Nutrition: 12(4), 444–454

2.3 Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

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. (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

Αυξημένες ανάγκες σιδήρου παρατηρούνται επίσης σε παθολογικές καταστάσεις (Πίνακας 2.3) 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. (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013) Η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου μπορεί να οφείλεται σε ελονοσία ή σε παρασιτική λοίμωξη (WHO,2008) (Miller, 2013). Άλλες παθολογικές καταστάσεις είναι η ατροφική γαστρίτιδα, η γαστρεκτομή ή χειρουργική παράκαμψη δωδεκαδακτύλου, η νηστιδεκτομή και σε δυσαπορρόφηση λόγω κοιλιοκάκης ή νόσου του 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 (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). Πιο εκτενής αναφορά σε αυτές τις παθολογικές καταστάσεις θα γίνει σε επόμενη ενότητα του κεφαλαίου αυτού.

Πίνακας 2.3 Αίτια περιορισμένης πρόσληψης ή απορρόφησης σιδήρου

<p>1. Κακή θρέψη στα παιδιά</p> <p>2. Δυσαπορρόφηση Κοιλιοκάκη Νόσος του Crohn Ολική γαστρεκτομή Χειρουργική παράκαμψη στομάχου</p> <p>3. Παθολογική λειτουργία τρανσφερρίνης Συγγενής ατρανσφερριναίμια Αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της τρανσφερρίνης Πολυμορφισμοί τρανσφερρίνης</p>
--

Πηγή: Μαρία Παπαϊωάννου, Ελένη Γατσά, Σιδηροπενική αναιμία, *Haema* 2013; 4(1): 1-12 Copyright EAE

- **Περίοδος Ανάπτυξης**

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 /

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 (Miller, 2013).

- **Έμμηνος ρύση**

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 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 (Toxqui et al, 2014).

- **Εγκυμοσύνη**

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

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 αφηθεί 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 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. (Miller, 2013)

- **Θηλασμός**

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 2^ο 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

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. (Allen, 2005)

- **Διατροφή και Δυσαπορρόφηση σιδήρου**

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 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 επιδίνης του ξενιστή αυξηθεί, ο ανόργανος σίδηρος από τη διατροφή δεν θα απορροφηθεί βέλτιστα από το έντερο στο αίμα. Αντ' αυτού,

ο σίδηρος θα παγιδευτεί στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, και στη συνέχεια αποβάλλονται μέσα στον αυλό και τα κόπρανα (Miller, 2013).

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 ατρανσφερριναιμία ή γενετική έλλειψη του μεταφορέα DMT1 είναι εξαιρετικά σπάνιες. Η σιδηροπενική αναιμία η ανθεκτική στη θεραπεία με σίδηρο (Iron-Refractory Iron Deficiency Anemia- IRIDA) διαπιστώθηκε πρόσφατα ότι έχει γενετική βάση και χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα φερριτίνης, μικροκυτταρική αναιμία ανθεκτική στη θεραπεία με σίδηρο και παράδοξα υψηλά επίπεδα εμψιδίνης. Είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο της ματριπτάσης-2 (TMPRSS6), μιας πρωτεΐνης που ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση του γονιδίου της εμψιδίνης. (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

2.4 Συνέπειες – Συμπτώματα

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

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 (Miller, 2013).

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

- **Γλώσσα και στοματική κοιλότητα**

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.

- **Υποφάρυγγας και οισοφάγος**

Το 1919, οι Paterson και Kelly περιέγραψαν τη συσχέτιση σιδηροπενίας με δυσφαγία, γωνιακή χειλίτιδα και βλάβες στη γλώσσα. Το 1922, ο Vinson ανακοίνωσε

παρόμοιες περιπτώσεις και αναφέρθηκε σε προηγούμενες παρατηρήσεις που έγιναν από τον Plummer το 1912. Το σύνδρομο αποκαλείται Paterson- Kelly, Plummer-Vinson 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.

- **Στόμαχος.**

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 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*.

- **Νύχια**

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

ασθενών με σιδηροπενία στην εικοσαετία 1940-1960 ωστόσο φαίνεται ότι σήμερα είναι σπάνιο πιθανόν λόγω πρωϊμότερης 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. (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013)

2.5 Διάγνωση

Στην σιδηροπενική αναιμία, η διάγνωση στηρίζεται στην διερεύνηση τριών επιμέρους παραμέτρων. Την λήψη ιατρικού ιστορικού, την κλινική εξέταση και την εργαστηριακή διάγνωση (Bermejo & García-López, 2009) & (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

- **Λήψη ιατρικού ιστορικού**

Η λήψη του ιστορικού πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες που να αφορούν συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα όπως: απώλεια αίματος ή κοιλιακό άλγος, αλλαγή στις κενώσεις, απώλεια βάρους ή δυσφαγία (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013), καθώς επίσης και αιμορραγία από το ουροποιητικό σύστημα. Προσωπικό ιστορικό πεπτικού έλκους και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ή κοιλιοκάκης (Bermejo & García-López, 2009) ή κληρονομικής αιμορραγικής διαταραχής (π.χ. κληρονομική τελαγγειεκτασία) (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013) θα πρέπει να διερευνηθούν. Στην περίπτωση των γυναικών θα πρέπει να συμπεριληφθούν το γυναικολογικό ιστορικό και τα συμπτώματα (Bermejo & García-López, 2009). Η συχνότητα αιμοδοσίας στα πλαίσια εθελοντικής αιμοδοσίας θα πρέπει επίσης να καταγράφεται (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

- **Κλινική Εξέταση**

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) (Goddard et al, 2011). Ακόμη, μπορεί να

διαπιστωθούν ωχρότητα, γωνιακή χειλίτιδα, γλωσσίτιδα και σπανιότερα δυσφαγία, κοιλωνυχία (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). 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 (Goddard et al, 2011).

- **Εργαστηριακή διάγνωση**

Η διάγνωση της αναιμίας είναι απλή και αντικειμενική: ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (2008) ορίζει ως την πτώση της αιμοσφαιρίνη 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 (Bermejo & García-López, 2009). 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 είναι ο λόγος σιδήρου του ορού προς TIBC. Στη σιδηροπενική αναιμία η TIBC είναι υψηλή και ο κορεσμός τρανσφερρίνης είναι συνήθως χαμηλότερος του 10%. Κορεσμός <16% θεωρείται ανεπαρκής για ερυθροποίηση.

(γ) Τα επίπεδα φερριτίνης του ορού αντανακλούν τις αποθήκες σιδήρου στον οργανισμό στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Ελαττωμένα επίπεδα φερριτίνης ορού αντανακλούν σχεδόν πάντα ελαττωμένο αποθηκευμένο σίδηρο, εκτός από τις περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού και της έλλειψης βιταμίνης C που μπορεί να

οδηγήσουν σε ελαττωμένη σύνθεση φερριτίνης. Αύξηση των επιπέδων φερριτίνης μπορεί να παρατηρηθούν σε καταστάσεις όπως: η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η χρόνια νεφρική νόσος, οι κακοήθειες, η νόσος του Gaucher, η ηπατίτιδα, το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου. Στις περιπτώσεις αυτές τα επίπεδα της φερριτίνης δεν αποτελούν αξιόπιστο δείκτη επάρκειας σιδήρου.

(δ) Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης του ορού (TfR) μπορεί να μετρηθούν και διαπιστώνονται αυξημένοι στη σιδηροπενία αλλά όχι στην αναιμία χρόνιας νόσου. Αντανακλούν συνολικά το επίπεδο ερυθροποίησης. Η εργαστηριακή μέθοδος μέτρησης των TfR έχει περιορισμούς και δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής. Ωστόσο, προτείνεται ο λόγος των υποδοχέων τρανσφερρίνης του ορού προς τον λογάριθμο των επιπέδων φερριτίνης του ορού (sTfR/ferritin index) ως πλέον αξιόπιστος. Ο δείκτης αυτός αυξάνεται στη σιδηροπενία.

(ε) Οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες που αποκαλύπτονται με τους αυτόματους αναλυτές αίματος μπορεί να κατευθύνουν τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας. Το εύρος κατανομής ερυθρών (RDW) είναι αυξημένο όταν ο βαθμός σιδηροπενίας είναι μέτριος προς σοβαρό και έχει εκδηλωθεί αναιμία. Στις περιπτώσεις αυτές, τόσο ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) όσο και η μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH) είναι ελαττωμένα και αντανακλούν την υπόχρωμη και μικροκυτταρική ερυθροποίηση στο περιφερικό αίμα.

(στ) Νεότεροι δείκτες έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της σιδηροπενίας. Μεταξύ αυτών η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων (CHr). Επιτρέπει την εκτίμηση σε πραγματικό χρόνο της ερυθροποίησης στον μυελό. Επίσης τα επίπεδα της *εμιδίνης* του ορού είναι ελαττωμένα στη σιδηροπενική αναιμία.

(η) Ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη (ZPP) ερυθρών. Στη σιδηροπενία, ο ψευδάργυρος ενσωματώνεται στο δακτύλιο πρωτοπορφυρίνης αντί για σίδηρο και σχηματίζει την ZPP. Η μέτρησή της, γνωστή σαν ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών, απαιτεί μια σταγόνα αίματος και αυξάνεται στη σιδηροπενία, στην υπερχολερυθριναιμία και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

(ι) Χρώση για σίδηρο σε επίχρισμα μυελού. Με τη χρωστική Prussian blue ανιχνεύεται η παρουσία σιδήρου στα μακροφάγα και στους ερυθροβλάστες του μυελού. Αν και αποτελεί την εξέταση επιλογής για την τεκμηρίωση της σιδηροπενίας,

εφαρμόζεται μόνον όταν η διάγνωση της σιδηροπενίας δεν μπορεί να στηριχθεί σε άλλες μη επεμβατικές εξετάσεις.

Πιο συγκεκριμένα η σιδηροπενική αναιμία κλασικά εγκαθίσταται σε τρία διαδοχικά στάδια. Στο πρώτο στάδιο υπάρχει εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου, αποτελεί το πρωϊμότερο στάδιο και αναγνωρίζεται από τα χαμηλά επίπεδα της φερριτίνης του ορού. Επίπεδα φερριτίνης χαμηλότερα των 12μg/l θεωρούνται διαγνωστικά της εξάντλησης των αποθηκών του σιδήρου. Στο στάδιο αυτό η αιμοσφαιρίνη και οι δείκτες των ερυθρών παραμένουν φυσιολογικά. Ενδεχομένως τα χαμηλά επίπεδα εψιδίνης να αποτελούν ένα σημαντικό δείκτη του πρώιμου αυτού σταδίου. Στο δεύτερο στάδιο παρατηρείται σιδηροπενία χωρίς αναιμία. Στο στάδιο αυτό η αιμοσφαιρίνη παραμένει φυσιολογική αλλά αρχίζουν να εμφανίζονται διαταραχές σε άλλες παραμέτρους όπως ελαττωμένος κορεσμός τρανσφερρίνης, αυξημένα επίπεδα υποδοχέων τρανσφερρίνης, αυξημένη ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη ερυθρών, αυξημένα υπόχρωμα ερυθροκύτταρα και χαμηλή περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των δικτυοερυθροκυττάρων. Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο παρατηρείται η σιδηροπενική αναιμία. Τα κλασικά βιοχημικά ευρήματα της σιδηροπενίας συνοδεύονται και από τις αιματολογικές διαταραχές της σιδηροπενικής ερυθροποίησης, όπως αναιμία, ελαττωμένο μέσο όγκο ερυθρών, ελαττωμένη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό, αυξημένο δείκτη κατανομής ερυθρών (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

2.6 Θεραπεία

Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας 2 βήματα: το πρώτο βήμα είναι η ταυτοποίηση του αιτίου της σιδηροπενίας και αντιμετώπισή του και το δεύτερο βήμα είναι η χορήγηση σιδήρου για αποκατάσταση της φυσιολογικής ερυθροποίησης και των αποθηκών του σιδήρου, είτε μέσω από του στόματος συμπληρωμάτων είτε με παρεντερική χορήγηση (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). Σημαντική επίσης είναι και η διατροφική παρέμβαση (Μανιός, 2006)

1^ο βήμα: Διερεύνηση των αιτιών

Η αναζήτηση των αιτιών της σιδηροπενίας με ή χωρίς αναιμία απαιτεί την περαιτέρω διερεύνηση του ασθενή. Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα των αιτιών της

σιδηροπενίας που υπαγορεύει τη μεθόδευση της αιτιολογικής διερεύνησης με βάση το ιστορικό, την ηλικία και το φύλο του ασθενούς.

Για τον λόγο αυτό, άντρες 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 σιδηροπενία.

Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η σιδηροπενική αναιμία αποδίδεται συνήθως σε πολυμηνόρροια, απώλεια αίματος κατά τον τοκετό και αυξημένες ανάγκες σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη. 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. Καρκίνος πεπτικού είναι σπάνιος (0-3%). Καρκίνος πεπτικού είναι σπάνιος (0-3%). Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με συμπτώματα από το πεπτικό, θετική δοκιμασία για αιμοσφαιρίνη στα κόπρανα ή αιμοσφαιρίνη <10g/dl υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση πεπτικού. Επίσης θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο πεπτικού πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διερεύνηση του αιτίου. Επιπλέον, συνιστάται όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να ελέγχονται για κοιλιοκάκη, γιατί ανευρίσκεται σε 6% των γυναικών αυτών.

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 μελέτες, 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 αντίστοιχα. Εάν η μελέτη του πεπτικού δεν αναδείξει το αίτιο της σιδηροπενίας η διερεύνηση συνεχίζεται με την έρευνα και άλλων συστημάτων.

2^ο βήμα: Θεραπεία της σιδηροπενίας

- Χορήγηση σιδήρου από το στόμα

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

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

- Παρεντερική χορήγηση σιδήρου

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

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

Η δόση του ενδοφλέβιου σιδήρου υπολογίζεται με βάση τον τύπο:

$$\text{Συνολικό έλλειμμα σιδήρου [mg]} = \text{βάρους σώματος[kg]} \times (\text{Hb στόχος} - \text{τρέχουσα τιμή Hb})[\text{g/l}] \times 0.24 + 500$$

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 συνδέεται και μεταφέρεται με την τρανσφερρίνη στους ερυθροβλάστες, για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

- Διατροφική παρέμβαση

Στην θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας, εκτός από την χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου, σημαντική είναι και η αυξημένη πρόσληψη σιδήρου μέσω της διατροφής και η οποία πρέπει να συνεχιστεί και μετά το τέλος της φαρμακευτικής αγωγής. Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο σίδηρος των τροφών είναι δυο μορφών: ο αιμικός και ο μη αιμικός σίδηρος. Ο αιμικός σίδηρος περιέχεται κυρίως στο κρέας και ο μη αιμικός σίδηρος, που περιέχεται στα φυτικά τρόφιμα. Τροφές πλούσιες σε σίδηρο είναι το κόκκινο κρέας, ο κρόκος του αυγού, τα όσπρια, οι ξηροί καρποί, τα δημητριακά ολικής αλέσεως κλπ. Επιπλέον, μπορούν να καταναλώνονται τρόφιμα εμπλουτισμένα σε σίδηρο, αν η ποσότητα ή η βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου που προσλαμβάνεται από την δίαιτα δεν είναι ικανοποιητική όπως για παράδειγμα στους χορτοφάγους.

Η μέση ημερήσια πρόσληψη σιδήρου, σε μια συνήθη δίαιτα, είναι περίπου 10-15mg από τα οποία απορροφάται μόνο το 18% περίπου, ενώ ανάλογα με το φύλο και την ηλικία οι ημερήσιες ανάγκες καλύπτονται αν απορροφηθούν 1,5-5mg σιδήρου. Είναι λοιπόν πολύ σημαντικό τόσο για την πρόσληψη όσο και για την θεραπεία της αναιμίας οι τροφές που καταναλώνονται και ο συνδυασμός τους να προάγει την βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου που περιέχουν.

Για να αυξηθεί η απορρόφηση του σιδήρου που προσλαμβάνεται από τις τροφές (εμπλουτισμένες ή μη) συστήνεται:

- ❖ Η κατανάλωση τροφών με αιμικό σίδηρο (κρέας, πουλερικά, ψάρια)
- ❖ Να αποφεύγεται η κατανάλωση καφέ ή τσαγιού μαζί με το γεύμα και για τουλάχιστον μια ώρα μετά από αυτό
- ❖ Κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε βιταμίνη C μαζί με τα γεύματα
- ❖ Τα συμπληρώματα ασβεστίου ή η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε ασβέστιο πρέπει α χορηγούνται μακριά από τα γεύματα (Μανιός, 2006).

2.7 Σιδηροπενική αναιμία και άλλες παθήσεις

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, υπάρχουν κάποιες παθολογικές καταστάσεις όπου παρατηρούνται αυξημένες ανάγκες είτε λόγω περιορισμένης πρόσληψης ή απορρόφησης του σιδήρου είτε λόγω αυξημένων αναγκών σαν

αποτέλεσμα απώλειας αίματος (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). Κάποιες από τις παθολογικές καταστάσεις είναι η ελονοσία η παρασιτική λοίμωξη (WHO,2008), (Miller, 2013). Άλλες παθολογικές καταστάσεις είναι η ατροφική γαστρίτιδα, η γαστρεκτομή ή χειρουργική παράκαμψη δωδεκαδακτύλου, η κοιλιόκακης, η νόσος του Crohn και η λοίμωξη από το βακτηρίδιο του πυλωρού (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

- **Ελονοσία**

Η σιδηροπενική αναιμία και ελονοσία συνυπάρχουν σε πιο τροπικές περιοχές της γης. Η ελονοσία συμβάλλει στην σιδηροπενική αναιμία προκαλώντας ενδοαγγειακή αιμόλυση με επακόλουθη απώλεια σιδήρου της αιμοσφαιρίνης στα ούρα. Αυτό το κλινικό χαρακτηριστικό περιγράφηκε το 1898 ως πυρετός Blackwater. Επίσης η ελονοσία προκαλεί μία άνοση απάντηση η οποία καταστέλλει την ερυθροποιητίνη, καθώς και άμεσα αποτελέσματα στην ερυθροποίηση. Ο ξενιστής μπορεί επίσης να αυξήσει την έκφραση εψιδίνης για προστασία από το στάδιο του ήπατος ελονοσίας. Φυσικά, η αυξημένη εψιδίνη περιορίζει τον σίδηρο και καθυστερήσει την ερυθροειδή ανάκαμψη.

Είναι σημαντικό να κατανοηθεί η περίπλοκη συνεργασία μεταξύ σιδήρου, εψιδίνης, και της ελονοσίας, όταν εκτιμώνται οι προσπάθειες για την εξάλειψη της ανεπάρκειας σιδήρου στην ελονοσία στις περιοχές όπου ενδημεί η ελονοσία. Εάν η ανακατανομή του σιδήρου από την εψιδίνη είναι ευεργετική για την ελονοσία, ο περιορισμός του σιδήρου μπορεί να ωφελήσει τον ξενιστή που έχει μολυνθεί. Αυτή η υπόθεση μπορεί να εξηγήσει μια μελέτη που έγινε για τις πιθανές βλάβες που προκαλούνται από συμπληρώματα σιδήρου μεταξύ παιδιών προσχολικής ηλικίας με ελονοσία στις ενδημικές περιοχές. Στην ίδια μελέτη, σταμάτησε η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου και φυλλικού οξέος λόγω του αυξημένου κινδύνου για νοσηλεία ή θανάτου από ελονοσία στην Τανζανία. Προτάθηκε αυξημένη προσοχή για τα συμπληρώματα σιδήρου σε περιοχές όπου ενδημεί η ελονοσία. Ωστόσο, μια άλλη έκθεση πρότεινε ότι τα συμπληρώματα σιδήρου δεν θα έπρεπε να παρακρατηθούν από τα παιδιά που ζουν στις χώρες που ενδημεί η ελονοσία. Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας είναι λιγότερο σαφής σε περιοχές όπου η πρόσβαση στην κατάλληλη πρόληψη και θεραπεία της ελονοσίας είναι χαμηλής ποιότητας (Miller, 2013).

- **Παρασιτική λοίμωξη**

Όπως και η σιδηροπενική αναιμία, έτσι και η παρασιτική λοίμωξη επηρεάζει αρκετές εκατοντάδες εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Μία μελέτη αναφέρει ότι υπάρχει μια σημαντική επικάλυψη μεταξύ της ελονοσίας και της παρασιτικής λοίμωξης στην υποσαχάρια Αφρική. Παγκοσμίως, υπάρχουν 2 είδη παρασιτικής λοίμωξης που προσβάλλουν τον άνθρωπο. Και τα δύο είδη βρίσκονται σε τροπικές περιοχές με βάση την απαίτηση για υγρό έδαφος για την επιβίωση τους. Το σκουλήκι εισέρχεται στο έδαφος από περιττωματικό υλικό σε περιοχές όπου η υγιεινή είναι απύσχα. Από το έδαφος, το παράσιτο εισβάλλει στο δωδεκαδάκτυλο ενός νέου ανθρώπινου ξενιστή άμεσα από το στόμα, είτε έμμεσα, μέσω του δέρματος. Μόλις το παράσιτο εισέλθει στο έντερο, μπορεί να διατηρηθεί για αρκετά χρόνια, καθώς απελευθερώνει τα αυγά του στα κόπρανα. Η παρασιτική λοίμωξη θα πρέπει να υποπτευθεί σε περιπτώσεις ταξιδιού ή κατοίκησης στις τροπικές περιοχές, για σιδηροπενική αναιμία και ήπια ηωσινοφιλία. Λόγω της θέσης τους στο λεπτό έντερο, η ενδοσκόπηση με κάψουλα είναι χρήσιμη για τη διάγνωση, αν τα αυγά δεν είναι παρούσα στα κόπρανα. Τα παράσιτα ζουν σε 0,3-0,5 mL αίματος που εξαγγειώνεται καθημερινά από το εντερικό βλεννογόνο. Βαριά προσβεβλημένοι ασθενείς απλά δεν μπορούν να διατηρήσουν επαρκείς τις αποθήκες σιδήρου και γίνονται αναιμικοί. Ακόμη και χωρίς επιπλέον συμπληρώματα σιδήρου, τα αντιελμινθικά φάρμακα μπορεί να αντιστρέψουν την σιδηροπενική αναιμία. Προς το παρόν είναι άγνωστο αν η παρασιτική λοίμωξη προκαλεί αυξημένη παραγωγή της εψιδίνης στον ξενιστή (Miller, 2013).

- **Καρκίνος**

Η υψηλή επικράτηση της αναιμίας σε ασθενείς με διαφορετικούς τύπους καρκίνου (39% των εγγεγραμμένων καρκινοπαθών και 68% γίνονται αναιμικοί τουλάχιστον μία φορά κατά την περίοδο των 6-μηνών της έρευνας) ήδη έχει αποδειχθεί στην Ευρωπαϊκή Έρευνα του Καρκίνου- Αναιμία (ECAS). Αντίθετα, τα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό της ανεπάρκειας σιδήρου σε ασθενείς με καρκίνο είναι λίγα. Αναφέρεται ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας σιδήρου ήταν υψηλότερος στον καρκίνο του παχέος εντέρου (60% και 69% αυτών των ήταν επίσης αναιμικοί). Κατά πάσα πιθανότητα, η χρόνια απώλεια αίματος μπορεί να καθιστά τους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου ή γαστρεντερικούς καρκίνους πιο επιρρεπείς σε ανεπάρκεια σιδήρου και αναιμία. Επιπλέον, σε άλλες

πληθυσμιακές ομάδες, ο επιπολασμός της ανεπάρκειας σιδήρου και η αναιμία είναι σημαντικά υψηλός (29% -46% και 7% -42%, αντίστοιχα) (Aapro et al, 2012).

- **Ιδιοπαθής Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ)**

Η σιδηροπενική αναιμία στις ΙΦΝΕ απαιτεί προσοχή λόγω της πολύπλοκης αιτιολογίας της και της τρέχουσας συζήτησης σχετικά με την θεραπεία της. Η αναιμία πιστεύεται ότι είναι η πιο κοινή εξωεντερική εκδήλωση στις ΙΦΝΕ με επιπολασμό 6% -74% σε διαφορετικές μελέτες πληθυσμού (υψηλότερα σε νοσηλεύομενους ασθενείς). Η αναιμία στις ΙΦΝΕ είναι πολυπαραγοντικής προέλευσης και είναι συχνή λόγω του συνδυασμού της ανεπάρκειας σιδήρου (ως κύρια αιτία) και αναιμίας της χρόνιας νόσου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αναιμία μπορεί να παρακινείται από φάρμακα (μεσαλαζίνη, σουλφασαλαζίνη, αζαθειοπρίνη, μερκαπτοπουρίνη), ή λόγω ανεπάρκειας φυλλικού ή βιταμίνης B12. Η έλλειψη σιδήρου στις ΙΦΝΕ προκαλείται πρωτίστως από χρόνια απώλεια αίματος μέσω της γαστρεντερικής οδού, ωστόσο, η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου μπορεί επίσης να διαδραματίσει κάποιο ρόλο σε ασθενείς με την νόσο του Crohn που επηρεάζουν το εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου (Bayraktar and Bayraktar,2010). Επιπλέον, η έλλειψη σιδήρου προκαλείται από την μειωμένη πρόσληψη σιδήρου λόγω της αποφυγής τροφίμων που μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα των ΙΦΝΕ, αλλά και λόγω της αυξημένης απάντησης ερυθροποιητίνης που δεν μπορεί να συνδυαστεί με τον διαθέσιμο σίδηρο, με αποτέλεσμα την αναποτελεσματική ερυθροποίηση (Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, 2010). Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας σιδήρου στις ΙΦΝΕ κυμαίνεται από 36% έως 90% ανάλογα με τον ορισμό της ανεπάρκειας σιδήρου και την ομάδα επιλογής (Bayraktar and Bayraktar,2010).

- **Κοιλιοκάκη**

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 έξω-εντερικό 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

ασθενών μαρτύρων, μόνο η αναιμία και η διάρροια ταυτοποιήθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες μιας ενδεχόμενης διάγνωσης της κοιλιόκακης. 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 επιφάνεια του βλεννογόνου και της οξύτητας του εντέρου. Η ανεπάρκεια σιδήρου στην κοιλιόκακη 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.

- **Γαστρεκτομή και Βαραϊατρική χειρουργική**

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 βαραϊατρική χειρουργική έχει προταθεί ως μια αποτελεσματική θεραπεία για την 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 βραϊατρική 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).

- **Βακτηρίδιο του πυλωρού (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 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

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 ενδεδειγμένη 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 ‘‘πέινα’’ σιδήρου και η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να είναι συναντώνται συχνά (Moreno Chulilla, Romero Colás & Gutiérrez Martín, 2009).

Κεφάλαιο 3^ο: Σιδηροπενική Αναιμία που οφείλεται σε αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος

3.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι η πιο κοινή αιτία της αναιμίας σε όλο τον κόσμο. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η δεύτερη κύρια αιτία ανεπάρκειας σιδήρου είναι η χρόνια απώλεια αίματος. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, υπολογίζεται ότι το 5% -11% των γυναικών και 1% -4% των ανδρών πάσχουν από έλλειψη σιδήρου, 5% και 2% των ενήλικων γυναικών και ανδρών έχουν σιδηροπενική αναιμία, αντίστοιχα. Η σιδηροπενική αναιμία συνήθως αποδίδεται σε χρόνια κρυφή γαστρεντερική αιμορραγία, ιδιαίτερα σε άλλες ομάδες εκτός από τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της γαστρεντερικής οδού, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παχέος εντέρου (Kim et al, 2014).

Η απώλεια αίματος αποτελεί μια από τις πιο συχνές και σοβαρές αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας. Απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 5-10ml την ημέρα, δεν μπορεί να καλυφθεί με την ημερήσια ποσότητα σιδήρου που απορροφάται με την τροφή. Ασθενείς με απώλεια αίματος από το ανώτερο πεπτικό, μέχρι 100ml την ημέρα μπορεί να εμφανίζουν φυσιολογική χροιά κοπράνων. **Η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί τη συχνότερη αιτία σιδηροπενίας στους ενήλικες άνδρες και στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.** Η συχνότητα ανεύρεσης παθολογικού αιτίου αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία ποικίλει, από 43-86%. Πιο συχνά ανευρίσκονται καλοήθεις διαβρωτικές βλάβες στο ανώτερο πεπτικό που αντιστοιχούν σε 39-57% όλων των παθολογικών καταστάσεων που διαπιστώνονται. Η πιο συχνή αιτία αιμορραγίας από το κατώτερο πεπτικό είναι το καρκίνωμα του παχέος εντέρου που αντιστοιχεί σε 42-69% των βλαβών που έχουν διαπιστωθεί με την κολonosκόπηση. Η συχνότητα κακοήθειας πεπτικού σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία αναφέρεται σε 6-13%, αν και κάποιες μελέτες αναφέρουν υψηλότερη συχνότητα 29-51%. Συγκριτικά, κακοήθεις πεπτικού ανευρίσκονται μόνο σε 0.2% των ασθενών με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη και επάρκεια σιδήρου (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

3.2 Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Υπάρχουν πολλές πιθανές αιτίες της ανεπάρκεια σιδήρου και της σιδηροπενικής αναιμίας και ορισμένες από αυτές είναι πολύ σημαντικές. Τα αίτια αυτά σαφώς διαφέρουν σημαντικά στις αναπτυσσόμενες και στις ανεπτυγμένες χώρες. Η ελλιπής πρόσληψη είναι η πιο συχνή αιτιολογία, ενώ άλλες σημαντικές ασθένειες εμπλέκονται δυνητικά.

Στις ανεπτυγμένες χώρες, το πιθανότερο αίτιο της αναιμίας σε κάθε ασθενή εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο. Στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, η υπερβολική απώλεια με την έμμηνο ρύση είναι η πιο συχνή αιτιολογία, ενώ στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και στους άνδρες, οι παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος είναι οι κύριες αιτίες. Λαμβάνοντας υπόψη και τα δύο αυτά στοιχεία αλλά και ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, σχεδιάζεται η κατάλληλη στρατηγική διάγνωσης για την κάθε περίπτωση. Ωστόσο, οι υποθέσεις αυτές δεν θα πρέπει να οδηγούν σε σφάλματα για την αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας ή της ανεπάρκεια σιδήρου, όπως το να μην διερευνηθεί η αναιμία σε γυναίκες υποθέτοντας ότι δεν έχουν διαγνωστεί με γυναικολογικά προβλήματα, διότι η άποψη αυτή οδηγεί σε μια σημαντική καθυστέρηση για την ανίχνευση σημαντικών ασθενειών.

Εκτός από τις πεπτικές διαταραχές, οι γυναικολογικές ασθένειες, οι ουρολογικές παθήσεις και άλλες ειδικές καταστάσεις, όπως η ενδοαγγειακή αιμόλυση, αποτελούν αιτίες της σιδηροπενικής. Μία από τις αιτιολογίες της ανεπάρκεια σιδήρου και της σιδηροπενικής αναιμίας είναι η απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα. Η απώλεια αίματος μπορεί να είναι της μορφής της ορατής αιμορραγίας (μέλαινα κένωση, αιματέμεση, αιμορραγία από το ορθό) ή της κρυφής αιμορραγίας, η οποία μπορεί να είναι πιο δύσκολο να εντοπιστεί (Bermejo & García-López, 2009). Η χρόνια απώλεια αίματος από την έμμηνο ρύση ή την παρασιτική λοίμωξη έχουν το μεγαλύτερο αντίκτυπο σε όλο τον κόσμο. Λιγότερο από 2 mL αίματος χάνεται καθημερινά στα κόπρανα υγιών ενηλίκων. Μερικές φορές παραβλέπονται αιτίες της απώλεια αίματος, που περιλαμβάνουν την δωρεά αίματος και τις ρινορραγίες (Miller, 2013). Μεταξύ των ασθενειών που προκαλούν την απώλεια αίματος θα πρέπει να τονίσουμε, σύμφωνα με την συχνότητα και την σημασία τους, τους καλοήθεις ή κακοήθεις γαστρεντερικούς όγκους του παχέος εντέρου, του στομάχου, του οισοφάγου και του λεπτού εντέρου, το πεπτικό έλκος και

την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, την χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (ΙΦΝΕ). Η πιθανή ύπαρξη μιας κακοήθειας ως πηγή της αναιμίας, η οποία οδηγεί σε πρόωρη ολοκλήρωση των ενδοσκοπικών εξετάσεων σε αυτό το κλινικό σενάριο, προκαλεί μεγάλη ανησυχία (Bermejo & García-López, 2009).

3.3 Συνέπειες – Συμπτώματα

Ασθενείς με ήπια σιδηροπενική αναιμία είναι πιο πιθανό να είναι ασυμπτωματικοί. Όταν η αναιμία γίνεται πιο σοβαρή, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μη ειδικά συμπτώματα όπως κόπωση, ωχρότητα, και δύσπνοια κατά την κόπωση. Η φυσική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει ταχυκαρδία, γενικευμένη ωχρότητα του επιπεφυκότα, κοιλονυχία, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, και ευρήματα συμβατά με καρδιακή ανεπάρκεια. Συμπεριφορικές αλλαγές, όπως η διαταραχή *pica* (η λαχτάρα και η κατανάλωση των μη εδώδιμων ειδών) και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μπορεί επίσης να παρουσιάζονται (Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, 2010).

Αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος συνήθως παρουσιάζεται με αιματέμεση, έμετος με σκούρου χρώματος αίμα και / ή μέλαινα κένωση. Αιμορραγία από το ορθό συνήθως δείχνει αιμορραγία από τον κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα, αλλά μπορεί περιστασιακά να είναι η παρουσίαση μίας αιφνίδιας αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού.

Συμπτώματα που παρουσιάζονται στην αιμορραγία και από το ανώτερο και από το κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα είναι η αιμοδυναμική αστάθεια, ο κοιλιακός πόνος και τα συμπτώματα της αναιμίας, όπως λήθαργος, κόπωση, συγκοπτικό επεισόδιο και στηθάγχη. Ασθενείς με οξεία αιμορραγία συνήθως έχουν νορμοκυτταρικά ερυθρά αιμοσφαίρια. Μικροκυτταρικά ερυθρά αιμοσφαίρια ή σιδηροπενική αναιμία παρουσιάζεται στις χρόνιες αιμορραγίες (Kim et al, 2014).

Τέλος, οι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, γαστρεντερικής αιτιολογίας, μπορεί περιστασιακά να παραπονούνται για συμπτώματα όπως αλλαγή στα κόπρανα, επιγάστριο πόνο, και αλλαγή των συνηθειών του εντέρου, απώλεια βάρους, πρώιμο κορεσμό και ανορεξία. Η σιδηροπενική αναιμία που σχετίζεται με τους ιστούς του οισοφάγου περιλαμβάνει το σύνδρομο Plummer-Vinson (Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, 2010).

3.4 Διάγνωση

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, στην σιδηροπενική αναιμία, η διάγνωση στηρίζεται στην διερεύνηση τριών επιμέρους παραμέτρων. Την λήψη ιατρικού ιστορικού, την κλινική εξέταση και την εργαστηριακή διάγνωση (Bermejo & García-López, 2009) & (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

- **Ιατρικό ιστορικό**

Οι δίαιτες με οριακή έλλειψη σιδήρου είναι συνηθισμένες, και ένα διατροφικό ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται για τον εντοπισμό της ανεπαρκούς πρόσληψης σιδήρου. Η χρήση της ασπιρίνης και των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) θα πρέπει να καταγράφεται, και γίνεται παύση αυτών των φαρμάκων όταν η κλινική ένδειξη είναι αδύναμη ή άλλες επιλογές είναι διαθέσιμες. Οικογενειακό ιστορικό για σιδηροπενική αναιμία (που μπορεί να δείχνουν κληρονομικές διαταραχές της απορρόφησης του σιδήρου), αιματολογικές διαταραχές (π.χ., θαλασσαιμία), τελαγγειεκτασία και αιμορραγικές διαταραχές θα πρέπει να ζητούνται. Ένα ιστορικό δωρεάς αίματος ή οποιασδήποτε άλλης πηγής απώλειας αίματος πρέπει να λαμβάνονται. Ωστόσο, η παρουσία ενός ή περισσοτέρων από αυτούς τους παράγοντες στο ιστορικό δεν θα πρέπει να εμποδίσουν την περαιτέρω διερεύνηση. Είναι σημαντικό, να ζητείται οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο του κόλον διότι αυτό επηρεάζει συγγενείς πρώτου βαθμού <50 ετών. Ένας προηγούμενο ιστορικό για σιδηροπενική αναιμία μπορεί να αλλάξει τη σειρά ή την καταλληλότητα των εξετάσεων, ειδικά αν είναι μακροχρόνια.

- **Κλινική εξέταση**

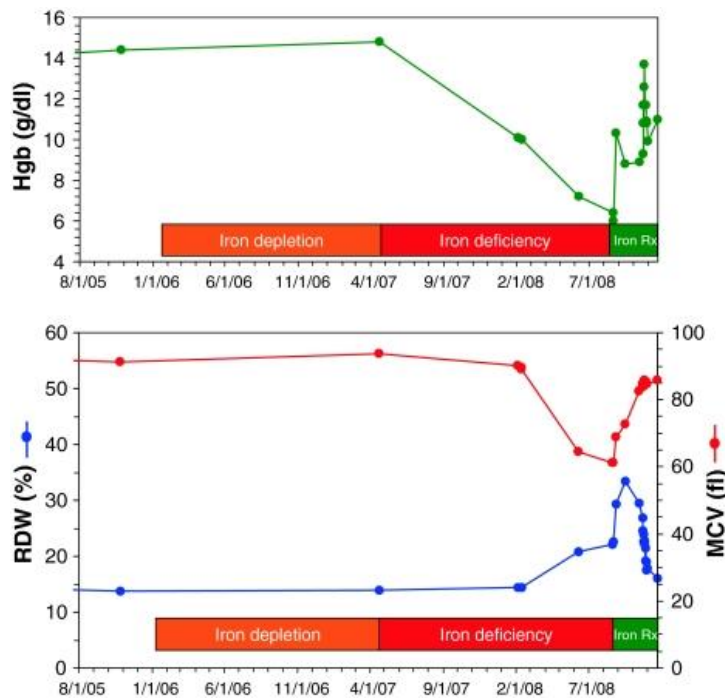
Η εξέταση συνήθως συμβάλλει ελάχιστα, αλλά μπορεί να αποκαλύψει μια κοιλιακή μάζα ή δερματικά σημάδια σπάνιων αιτιών απώλειας αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα (π.χ., το σύνδρομο Peutz-Jeghers και η κληρονομική αιμορραγική τελαγγειεκτασία). Η δακτυλική εξέταση είναι ένας σπάνιος συντελεστής στους 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 (Goddard et al, 2011).

- **Εργαστηριακή διάγνωση**

- 1) **Δείκτες ερυθροκυττάρων, σίδηρος ορού και ικανότητα δέσμευσης σιδήρου**

Η ανεπάρκεια σιδήρου συνήθως διαγιγνώσκεται με κάποιες εργαστηριακές εξετάσεις. Η χαμηλή αιμοσφαιρίνη ορού στον καθορισμό του μειωμένου μέσου όγκου ερυθρών (MCV) είναι συνήθως η αρχική διαπίστωση σε μια γενική εξέταση αίματος. Το εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) έχει προταθεί ως ένας ευαίσθητος δείκτης για την σιδηροπενική αναιμία. Το αυξημένο RDW αντιπροσωπεύει μια ετερογένεια στην κατανομή του όγκου των ερυθροκυττάρων, που ισοδυναμεί με ανισοκυττάρωση που παρατηρήθηκε στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος. Μια σημαντική αύξηση στο μέσο RDW μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας (ευαισθησία 81,0%, ειδικότητα 53,4%). Μια αντίστροφη σχέση επίσης, παρατηρήθηκε μεταξύ της αιμοσφαιρίνης και του RDW στην σιδηροπενική αναιμία. Μολονότι οι απόλυτες τιμές των δεικτών των ερυθροκυττάρων μπορεί να ποικίλουν και να συγχέονται με συμπίπτουσες ασθένειες όπως το σύνδρομο ετερόζυγης θαλασσαιμίας, η τάση του RDW και του MCV στην πάροδο του χρόνου μπορεί να είναι αρκετά διδακτικές. Συνήθως, η έλλειψη σιδήρου αρχικά εκδηλώνεται ως μια μείωση του MCV που συνοδεύεται με μια άνοδο του RDW, λόγω της αυξανόμενης υπεροχής των μικροκυττάρων στην κυκλοφορία. Με τη θεραπεία σιδήρου, μια αξιοσημείωτη δικτυοερυθροκυττάρωση εμφανίζεται στις πρώτες 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία και είναι προφανής όπως μια ξαφνική αύξηση του RDW, μερικές φορές πάνω από το 30%. Συνεπώς, ένα σχήμα μείωσης του MCV που συνοδεύεται από αύξηση του RDW θα πρέπει να προειδοποιήσει τον κλινικό γιατρό για την πιθανή ύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας. Η αξιοσημείωτη αυτή αύξηση του RDW που επέρχεται μετά την έναρξη της θεραπείας βοηθάει στην επιβεβαίωση της διάγνωσης.



Σχήμα 3.4.1: Οι δείκτες των ερυθρών κυττάρων και η αιμοσφαιρίνη με την πάροδο του χρόνου σε έναν ασθενή με σοβαρή σιδηροπενική αναιμία πριν και μετά από επιτυχή θεραπεία. Σημείωση: η πτώση του MCV συνοδεύεται από αύξηση του RDW καθώς η ανεπάρκεια προοδεύει, με σημαντική αύξηση του RDW αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας. (Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective, Dig Dis Sci (2010) 55:548–559)

Πρόσθετα εργαστηριακά ευρήματα στην σιδηροπενική αναιμία περιλαμβάνουν την αυξημένη ολική σιδηροδευσμεντική ικανότητα (TIBC), χαμηλό κορεσμό τρανσφερίνης και χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον ορό. Επειδή ο κορεσμός της τρανσφερίνης συμπίπτει μεταξύ των ατόμων με σιδηροπενική αναιμία, αναιμία χρόνιας νόσου, και εκείνων με μικτή διάγνωση, η χρήση του κορεσμού της τρανσφερίνης στη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας έχει αποτραπεί (Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, 2010).

2) Φερριτίνη ορού

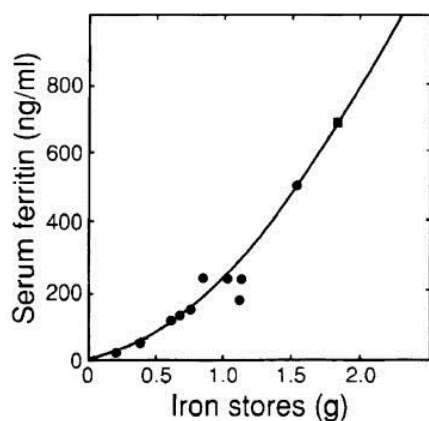
Η φερριτίνη ορού είναι η καλύτερη εργαστηριακή δοκιμή για την διάγνωση της ανεπάρκειας σιδήρου. Σε ασθενείς με αιμορραγία από αδενώματα του παχέος εντέρου ≥ 1 cm, η φερριτίνη ορού μπορεί να μειωθεί πριν ανιχνευτεί μια μείωση των

επιπέδων του σιδήρου του ορού. Κάθε 1 μg / l της φερριτίνης ορού αντιστοιχεί σε 8-10 mg αποθηκευμένου σιδήρου (Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, 2010).

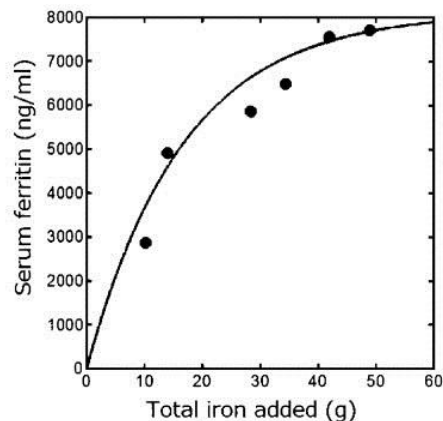
Στην σιδηροπενική αναιμία, η χαμηλή τιμή της φερριτίνης οφείλεται σε διατροφικές ανεπάρκειες, αιμορραγική απώλεια (εξωτερική ή εσωτερική απώλεια αίματος), τον υποθυρεοειδισμό, την ανεπάρκεια βιταμίνης C, την κοιλιοκάκη, μια αυστηρή χορτοφαγική διατροφή, κλπ. Υψηλές τιμές φερριτίνης παρουσιάζονται σε χρόνια μόλυνση, χρόνια φλεγμονώδη εντερική νόσο όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn, κλπ, χρόνια νεφρική ή ηπατική νόσο, διαταραχές υπερφόρτωσης σιδήρου, όπως η αιμοχρωμάτωση, η αιμοσιδήρωση, κ.λπ., νόσο του Still, οξεία φλεγμονή, οξύς υποσιτισμός, καθώς η φερριτίνη είναι ένα αντιδραστήριο οξείας φάσης (Sumathi et al, 2014)

Η φερριτίνη ορού μπορεί να καταστήσει μια τιμή υψηλότερη από τα πραγματικά επίπεδα αποθήκευσης σιδήρου σε ασθενείς με διάφορες φλεγμονές, κακοήθειες, ή σύνδρομο οικογενής υπερφερριτιναιμίας. Ως εκ τούτου, απαιτούνται κατάλληλες εξετάσεις ώστε να εξαιρεθούν περιπτώσεις όπου υπάρχει η υποψία για υπερεκτιμήσεις. Παρά τα μειονεκτήματά της, η φερριτίνη ορού έχει θεωρηθεί σημαντική για τη διάγνωση και την θεραπεία ασθενών με σιδηροπενική αναιμία και ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου.

Έχει διατυπωθεί ότι η συγκέντρωση φερριτίνης ορού αντανάκλα τα αποθέματα σιδήρου στο σώμα, μια αναλογία και ένας τύπος έχουν προταθεί για τη μετατροπή της φερριτίνης ορού σε αποθήκες σιδήρου. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι μετατροπής δεν αντικατοπτρίζουν πάντοτε το ποσό των αποθηκών σιδήρου, διότι η φερριτίνη ορού δεν μπορεί να απεικονίσει τον σίδηρο της αιμοσιδηρίνης. Επιπλέον, η φερριτίνη ορού και η ποσότητα του αποθηκευμένου σιδήρου δεν συσχετίζονται γραμμικά όπως φαίνεται στο Σχ. 3.4.2α και το Σχ. 3.4.2β. Η αναλογία της φερριτίνης ορού σε αποθηκευμένο σίδηρο ήταν χαμηλότερη σε επίπεδο κάτω του 1 μg από ότι πάνω από 1 μg . Αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη της ανεπάρκειας σιδήρου για σύνθεση φερριτίνης σε ασθενείς με μειωμένη αλλά εντός του κανονικού επιπέδου αποθηκευμένου σιδήρου (Σχ. 3.4.α) (Saito, 2014).



Σχ.3.4.2α



Σχ.3.4.2β

Σχήμα 3.4.2: Συσχέτιση μεταξύ της φερριτίνης ορού και του ποσού του αποθηκευμένου σιδήρου. Σχ. 1α: Η αναλογία της φερριτίνης ορού με τα αποθέματα σιδήρου ήταν χαμηλότερη κάτω του 1 g απ'ότι πάνω από 1 g, όπως παρατηρείται σε 9 περιπτώσεις με χρόνια ηπατίτιδα (στρογγυλή τελεία) και 1 περιστατικό με θεραπεύσιμη σιδηροπενική αναιμία (τετράγωνη τελεία). Σχ. 1β: Ο ρυθμός αύξησης της φερριτίνης ορού μειώθηκε σταδιακά μαζί με την πρόοδο της προσθήκης σιδήρου από μετάγγιση σε περίπτωση αναιμίας εξαρτώμενης-μετάγγισης πριν από θεραπεία με συμπλήρωμα σιδήρου. Ο συνδυασμός του Σχ. 1α με το Σχ. 1β θα είναι μια σιγμοειδής καμπύλη που καλύπτει τα επίπεδα του αποθηκευμένου σιδήρου από τα χαμηλά φυσιολογικά στην υπερφόρτωση σιδήρου. (Πηγή: Hiroshi Saito, Metabolism of iron stores, Nagoya J. Med. Sci. 76. 235 ~ 254, 2014)

3) Υποδοχείς τρανσφερίνης ορού

Παρόμοια με την φερριτίνη ορού, οι υποδοχείς τρανσφερίνης ορού (sTfR) μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου στον οργανισμό. Ο υποδοχέας της τρανσφερίνης ορού είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που μεταφέρει σίδηρο στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Στην σιδηροπενική αναιμία, ο υποδοχέας εκφράζεται στην μεμβράνη των ερυθροκυττάρων, επιτρέποντας την ανίχνευση του διαλυτού υποδοχέα εξωκυτταρικά στην κυκλοφορία. Ο υποδοχέας της τρανσφερίνης ορού εξαρτάται από τα πρόδρομα ερυθροειδή στον μυελό των οστών και από τον αριθμό των sTfRs ανά κύτταρο. Παρά το γεγονός ότι οι sTfR είναι ευαίσθητοι και δεν επηρεάζονται από φλεγμονές, δεν είναι ευρέως διαθέσιμοι. Επιπλέον, η δοκιμασία δεν είναι τυποποιημένη, γεγονός που εμποδίζει την κλινική εφαρμογή της.

4) Ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη (ZnPP) ερυθρών

Η δοκιμασία της ψευδαργυρούχου πρωτοπορφυρίνης των ερυθρών (ZnPP) είναι μια άλλη μέθοδος εργαστηριακής εξέτασης που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της κατάστασης του σιδήρου. Στην σιδηροπενική αναιμία, ο μεταφορέας

δισθενών μετάλλων (DMT-1) αυξάνεται, γεγονός που αυξάνει την μεταφορά ψευδαργύρου σε όλη την εντερική μεμβράνη για να αντικαταστήσει τον σίδηρο που λείπει στον σχηματισμό του δακτυλίου πρωτοπορφυρίνης. Η δοκιμασία ZNPP είναι μία ευαίσθητη δοκιμή, αλλά η εξειδίκευση μπορεί να είναι περιορισμένη διότι η ZNPP αυξάνεται στην ύπαρξη φλεγμονής, στην δηλητηρίαση από μόλυβδο, στην αναιμία χρόνιας νόσου και στις αιμοσφαιρινοπάθειες.

5) Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων

Η μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων (CHR) αντικατοπτρίζει το ποσό του σιδήρου που είναι διαθέσιμος στον μυελό των οστών για ενσωμάτωση σε νέα ερυθρά αιμοσφαίρια από δικτυοερυθροκύτταρα που είναι μόνο 1-2 ημερών. Η ευαισθησία και ειδικότητα της δοκιμής αυτής είναι συγκρίσιμες με εκείνες της φερριτίνης ορού Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, 2010).

Μόλις η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας ή ανεπάρκειας σιδήρου χωρίς αναιμία αποδειχθεί, είναι αναγκαίο να διερευνηθεί η προέλευσή του, επειδή μπορεί να έχει προκληθεί από πολύ σοβαρές ασθένειες (Bermejo & García-López, 2009). Πιο συγκεκριμένα, για το γαστρεντερικό σύστημα, η επιπλέον διερεύνηση περιλαμβάνει αρχικά την δοκιμασία αντίχνευσης αίματος στα κόπρανα (FOBT). Χρησιμοποιείται συνήθως για την αντίχνευση της απώλειας αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα. Μια απώλεια 10 ml / ημέρα συνήθως απαιτούνται για την πλειοψηφία των FOBT για να είναι θετικά, ενώ 30 ml / ημέρα συσχετίστηκε με 93% θετικό αποτέλεσμα. Η τακτική χρήση της FOBT για τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας, ωστόσο, μπορεί να αμφισβητηθεί λόγω του σημαντικά ανεπαρκή λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) της δοκιμής. Παρ' όλα αυτά, η FOBT μπορεί να είναι χρήσιμη για διαστρωμάτωση κινδύνου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία. Σε γενικές γραμμές, η σιδηροπενική αναιμία θα πρέπει να διαγνωστεί από μελέτες της φερριτίνης ορού σε συνδυασμό με την τάση των δεικτών των ερυθρών κυττάρων. Χρήση δοκιμών αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα για την διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας αποθαρρύνεται σε άτομα ηλικίας >50 ετών καθώς οι δοκιμές, είτε είναι αρνητικές είτε θετικές, είναι απίθανο να αλλάξουν την ανάγκη για ενδοσκόπηση ή άλλης μεθόδου αξιολόγησης της γαστρεντερικής οδού.

Η αξιολόγηση της ανώτερης και της κατώτερης γαστρεντερικής οδού, συνιστάται για τη διάγνωση της αιτίας της σιδηροπενικής αναιμίας, ιδιαίτερα στους άνδρες ≥ 50 και μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, στους οποίους υπάρχει η υποψία ότι η σιδηροπενική αναιμία έχει προκύψει από αιμορραγία.

Η αξιολόγηση του γαστρεντερικού συστήματος μπορεί να είναι ενδοσκοπική και ακτινογραφική. Οι ενδοσκοπικές δοκιμές περιλαμβάνουν οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλική ενδοσκόπηση (EGD), κολονοσκόπηση, εντεροσκόπηση, και ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα, ενώ ακτινογραφικές εξετάσεις περιλαμβάνουν βαριούχο υποκλυσμό, ακτινογραφία με βαριούχο γεύμα του ανώτερου γαστρεντερικού με ή χωρίς το λεπτό έντερο, εντερόκλυση, αξονική τομογραφία (CT), και αξονική κολονογραφία. Η επιλογή της μελέτης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του θεράποντος ιατρού, την διαθεσιμότητα των δοκιμών, τα συνοδευτικά νοσήματα του ασθενούς, καθώς και ο τύπος και η θέση της πιθανής αλλοίωσης (Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, 2010).

Περίπου 5-10% των ασθενών με αναιμία από ύποπτη γαστρεντερική προέλευση δεν έχει βρεθεί καμία πηγή μετά από εκτέλεση EGD και κολονοσκόπηση. Μια πιθανή εξήγηση είναι μια χαμένη βλάβη, δεδομένου ότι μέχρι 25% των ασθενών με αρχικά αρνητικές μελέτες έχουν βλάβες του άνω γαστρεντερικού σωλήνα όταν η EGD επαναλαμβάνεται. Σημαντικές βλάβες μπορεί επίσης να μην βρεθούν με την κολονοσκόπηση, ιδιαίτερα όταν η προετοιμασία του εντέρου είναι κακή για την αρχική εξέταση.

Επιπλέον, μία βλάβη του λεπτού εντέρου ανιχνεύεται σε περίπου 75% των ασθενών με αρνητική EGD και κολονοσκόπηση μετά από περαιτέρω έρευνα. Όπως έχει προταθεί από την Αμερικάνικο Γαστρεντερολογικό Σύλλογο (AGA), ασθενείς που έχουν επίμονη ή υποτροπιάζουσα σιδηροπενική αναιμία μετά από αρνητική EGD και κολονοσκόπηση θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση του λεπτού εντέρου.

Στον καθορισμό της σιδηροπενικής αναιμίας που υπάρχει με κρυφή γαστρεντερική αιμορραγία, υπάρχουν πολλές επιλογές για περαιτέρω αξιολόγηση. Οι ακτινολογικές τεχνικές περιλαμβάνουν μελέτες βαρίου, όπως η ακτινογραφία του λεπτού εντέρου και η εντερόκλυση. Πυρηνικές μελέτες, όπως με σήμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τομογραφία· αξονική τομογραφία (CT) και μαγνητική τομογραφία με εντερόκλυση και αγγειογραφία. Οι ενδοσκοπικές τεχνικές περιλαμβάνουν την επανάληψη της EGD και κολονοσκόπηση, η προωθητικού τύπου

εντεροσκόπηση, εντεροσκόπηση με διπλό μπαλόνι (DBE), και εντεροσκόπηση με ασύρματη κάψουλα (WCE). Οι χειρουργικές επεμβάσεις περιλαμβάνουν την ερευνητική λαπαροτομία.

Το 2007 ο Αμερικάνικος Γαστρεντερικός Σύλλογος σε έναν τεχνικό έλεγχο για την αντιμετώπιση της κρυφής γαστρεντερικής αιμορραγίας πρότεινε ότι η ενδοσκόπηση με ασύρματη κάψουλα είναι η προτιμώμενη μέθοδος αξιολόγησης του λεπτού εντέρου λόγω του μήκους του λεπτού εντέρου που εξετάστηκε, την ποιότητα της εξέτασης, και της μη-παρεμβατικότητας της. Η σχετική χρησιμότητα του βαριούχου γέυματος για την ακτινογραφία λεπτού εντέρου και η εντερόκλυση έχουν μειωθεί σημαντικά λόγω της χαμηλότερης διαγνωστικής απόδοσης τους· επί του παρόντος αυτές οι μέθοδοι δεν συνιστανται στην απουσία συμπτωμάτων για απόφραξη του λεπτού εντέρου. Ομοίως, η τομογραφία με σήμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η αγγειογραφία είναι χαμηλής απόδοσης, εκτός εάν ο ασθενής έχει ταχεία αιμορραγία. Στον καθορισμό της σιδηροπενικής αναιμίας, η WCE είναι διαγνωστικά ανώτερη από την ακτινογραφία του λεπτού εντέρου και την προωθητικού τύπου εντεροσκόπηση· η WCE προσδιορίζει τις πηγές της αιμορραγίας στο λεπτό έντερο δύο φορές πιο συχνά από την προωθητικού τύπου εντεροσκόπηση. Η WCE έχει υψηλότερη διαγνωστική απόδοση από ό, τι η DBE, μολονότι η DBE παραμένει χρήσιμη, είναι συχνά συμπληρωματική ειδικά όταν εκτελείται μετά την WCE προσδιορίζει τους τομείς που απαιτούν θεραπεία ή βιοψία. Όταν συγκρίνοντας WCE με την «gold standard» της διεγχειρητικής ενδοσκόπησης, η υπολογισμένη ευαισθησία ήταν 95%, η ειδικότητα 75%, και θετική και αρνητική προγνωστική αξία ήταν 95 και 86% αντίστοιχα.

Σημαντικά μειονεκτήματα του WCE περιλαμβάνουν την αδυναμία να εκτελεστεί η βιοψία ή τη θεραπεία και τον κίνδυνο να διατηρήσει την κάψουλα, η οποία μπορεί να καταστήσει αναγκαία μια ερευνητική χειρουργική επέμβαση. Άλλοι περιορισμοί περιλαμβάνουν την αδυναμία για πλύση ή επανειλημμένα να εξετάσει βλάβες, η μπερδεμένη εικόνα της ενδοαυλικής χολής που μπορεί να μπερδευτεί εμφανισιακά με το αίμα, και η σημερινή έλλειψη υποστήριξης από τις ασφαλιστικές εταιρείες. Η WCE γενικά αντενδείκνυται στην παρουσία στένωσης / απόφραξης του λεπτού εντέρου και της εγκυμοσύνη.

Σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, η WCE εντοπίζει διαβρώσεις του λεπτού εντέρου, εξελκώσεις, και αγγειοδυσπλασία πιο συχνά. Ενεργή αιμορραγία στο

λεπτό έντερο χωρίς καμία αναγνωρίσιμη βλάβη παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών, ταξινομώντας αυτά τα ευρήματα ως τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα για την σιδηροπενική αναιμία με ή χωρίς σημάδια για κάποια κρυφή γαστρεντερική αιμορραγία. Η διαγνωστική απόδοση της WCE αυξάνεται με την προχωρημένη ηλικία, πιθανόν δευτερευόντως με την αυξημένη χρήση των ΜΣΑΦ, της ασπιρίνης, και βαρφαρίνης.

Οι αιτιολογίες για μια κρυφή γαστρεντερική αιμορραγία που μπορεί να προκαλέσει σιδηροπενική αναιμία ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία. Πιθανές πηγές, σε ασθενείς ηλικίας <40, περιλαμβάνουν όγκους του λεπτού εντέρου (δηλαδή, λεμφώματα, καρκινοειδές όγκους, αδenoκαρκινώματα, και πολύποδες από κληρονομικό σύνδρομο πολυποδίασης), εκκόλπωμα του Meckel, νόσος του Dieulafoy και η νόσος του Crohn. Ασθενείς άνω των 40 ετών είναι πιο πιθανό να έχουν αγγειακές βλάβες, οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 40% του συνόλου των αιτιών, και οι νόσοι του λεπτού εντέρου προκαλούνται από ΜΣΑΦ. Η λιγότερο κοινές αιτίες περιλαμβάνουν αιμοχολία σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί βιοψία ήπατος, έχουν εκτεθεί σε τραύμα, ή έχουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ψευδοαιμοχολία σε ασθενείς με νεκρωτική παγκρεατίτιδα ή έχουν υποστεί μεταμόσχευση παγκρέατος, και εντεροαορτικό συρίγγιο σε ασθενείς με προηγούμενο αορτικό ανεύρυσμα στην κοιλιακή χώρα.

Η αναιμία σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι συχνά δευτερεύουσα σε ένα συνδυασμό της σιδηροπενικής αναιμίας και αναιμία χρόνιας νόσου. Η χρησιμότητα της εκτέλεσης ενδοσκόπησης στο ανώτερο γαστρεντερικό σε ενήλικες ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι περιορισμένη διότι δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες, ωστόσο παιδιατρικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι είναι χρήσιμο στην διαφοροποίηση της νόσου του Crohn από την ελκώδη κολίτιδα, και ως εκ τούτου μπορεί να είναι χρήσιμη στην διερεύνηση της σιδηροπενικής αναιμίας σε ενήλικες με ΙΦΝΕ.

Σε πολλούς ασθενείς, μετά από την κατάλληλη αξιολόγηση του γαστρεντερικού σωλήνα, η αιτία της σιδηροπενικής αναιμίας δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, άλλες εξηγήσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη περιλαμβάνουν μη-γαστρεντερική απώλεια αίματος, εσφαλμένη διάγνωση του τύπου της αναιμίας, χαμένες αλλοιώσεις και διατροφική ανεπάρκεια. Αν οι ασθενείς δεν έχουν αναιμία ή κλινικά συμπτώματα, μια εύλογη προσέγγιση θα ήταν η κλινική παρακολούθηση των ασθενών, η έναρξη της θεραπείας σιδήρου, και

παύσης της χρήση του κάθε δυνητικά παρεμβατικού φαρμάκου όπως ΜΣΑΦ ή ασπιρίνη, αν είναι δυνατόν. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα συμπληρώματα σιδήρου, έχουν σοβαρή αναιμία ή ύποπτη σοβαρή ασθένεια, κατά πάσα πιθανότητα θα απαιτούν τη συνέχιση της αξιολόγησης του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων την επανάληψη της ενδοσκοπικής και ορολογικές εξετάσεις (Zhu, Kaneshiro & Kaunitz, 2010).

3.5 Θεραπεία

Έχοντας υπόψη την πολυποίκιλη αιτιολογία της σιδηροπενικής αναιμίας, οι κλινικοί γιατροί δεν θα πρέπει να το θεωρούν ως μια απλή πάθηση ή ανεπάρκεια αλλά ως μιας δυνητικά απειλητική για τη ζωή ασθένειας. Ως εκ τούτου, ο στυλοβάτης της διαχείρισης της σιδηροπενικής αναιμίας θα πρέπει να είναι η ταυτοποίηση και η διόρθωση της υποκείμενης παθολογίας. Ο αναζήτηση της αιτιολογίας θα πρέπει να ξεκινήσει με το ιατρικό ιστορικό, που πρωταρχικά κατευθύνει τον ερευνητή να εκτιμήσει την απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Δυνητικά ιάσιμες κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να βρεθούν πιο συχνά με την χρήση κολonosκόπησης απ'ότι η γαστροσκόπηση. Ωστόσο, ο συνολικός επιπολασμός των αλλοιώσεων του ανώτερου γαστρεντερικού είναι υψηλότερη από εκείνη του κατώτερου σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία. Η αρχική διαγνωστική εξέταση (κολonosκόπηση vs γαστροσκόπηση) μπορεί να επιλεγεί με βάση τα σχετικά ευρήματα από το ιστορικό.

Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων που απαιτείται σε αιμοδυναμικά σταθεείς ασθενείς κυρίως εξαιτίας της οξείας αιμορραγίας του γαστρεντερικού. Από την άλλη πλευρά, οι μεταγγίσεις πρέπει να αποφεύγεται σε χρονίως αναιμικούς ασθενείς, αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς χωρίς καρδιακά ή πνευμονικά συνοδευτικά νοσήματα εκτός εάν το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης είναι $<7 \text{ g / dL}$, λόγω των δυνητικά απειλητικών για τη ζωή παρενεργειών των μεταγγίσεων, καθώς επίσης και το κόστος τους. Σε επείγουσες περιπτώσεις, η αναιμία μπορεί να διορθωθεί ταχέως με παρεντερική θεραπεία σιδήρου σε ασθενείς με μη απλή σιδηροπενική αναιμία.

Επιπλέον, μελέτες σιδήρου θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από την επίλυση της γαστρεντερικής αιμορραγίας ακόμα και σε μη-αναιμικούς ασθενείς αφού η συχνή αιμορραγία μπορεί να εξαντλήσει τα αποθέματα σιδήρου στον οργανισμό, χωρίς να προκαλέσει αναιμία. Ο σίδηρος είναι ουσιώδης για όλα τα κύτταρα του σώματος και η αντικατάσταση του σιδήρου σε μη αναιμικούς ασθενείς αλλά σε ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής και την γνωστική λειτουργία μπορεί επίσης να καθυστερήσουν / αποτρέψουν την ανάπτυξη της σιδηροπενικής αναιμίας σε ασθενείς με συχνά επεισόδια γαστρεντερικής αιμορραγία, όπως εκείνες με ΙΦΝΕ και ανγκιодυσπλασίας. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις παρενέργειες του από του στόματος θεραπεία με σίδηρο και την συχνότητα των επεισοδίων αιμορραγίας των ασθενών, κατά την λήψη αποφάσεων σχετικά με τα συμπληρώματα σιδήρου σε μη αναιμικούς ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου.

- **Συμπλήρωμα σιδήρου από το στόμα**

Τα αποθέματα σιδήρου μπορεί να αναπληρώνονται μέσω του στόματος και παρεντερικής θεραπείας. Σε ασυμπτωματικούς και ήπια συμπτωματικούς ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία, η από του στόματος λήψη σιδήρου είναι ο στυλοβάτης της θεραπείας. Διάφορα άλατα σιδήρου έχουν χρησιμοποιηθεί, με τον θειικό σίδηρο να είναι το πιο κοινό. Η χρήση σιδήρου δια του στόματος περιορίζεται κυρίως από τις παρενέργειες του γαστρεντερικού που μεσολαβούν από τον μη απορροφηθέντα σίδηρο. Αν και νεότερα σκευάσματα, για τα οποία υπάρχει ο ισχυρισμός ότι μπορεί να έχουν λιγότερες παρενέργειες, ο θειικός σίδηρος εξακολουθεί να είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο από του στόματος σκεύασμα σιδήρου. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες που βρέθηκαν μεταξύ του θειικού σιδήρου, του γλυκονικού σιδήρου, του φουμαρικού σιδήρου σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη.

Ο θειικός σίδηρος αποτελείται κατά 20% από στοιχειακό σίδηρο, έτσι ώστε ένα δισκίο περιέχει 325 mg θειικού σιδήρου και άρα 65 mg σιδήρου. Παρά το γεγονός ότι η τυπική φρόνηση υπαγορεύει τη χορήγηση 200 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως για την διόρθωση της σιδηροπενικής αναιμίας, δεν υπάρχει λογική για τη χρήση τέτοιων υψηλών δόσεων σιδήρου. Η απορρόφηση του σιδήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι υψηλής απόδοσης, αλλά μέχρι κορεσμού.

Για να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες παρενέργειες από το γαστρεντερικό και κατά συνέπεια μη συμμόρφωσης, ο δια του στόματος σιδήρος θα πρέπει να ξεκινά με χαμηλή δόση μία φορά την ημέρα μετά από τα γεύματα, μετά η δόση μπορεί να αυξηθεί σύμφωνα με την κρίση του κλινικού γιατρού. Αν είναι καλά ανεκτή, οι ασθενείς θα πρέπει να προσπαθήσουν να λαμβάνουν σκευάσματα σιδήρου με άδειο στομάχι για να αυξηθεί η απορρόφηση του σιδήρου. Εντός 7-14 ημέρες της θεραπείας, μια αύξηση στον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων θα πρέπει να αναμένεται και μέσα σε 2 μήνες το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να επιστρέψει στο φυσιολογικό. Η λήψη σιδήρου από το στόμα θα πρέπει να συνεχιστεί για να αναπληρωθούν τα αποθέματα σιδήρου, συνήθως για επιπλέον 4 έως 6 μήνες μετά την επαναφορά της αιμοσφαιρίνης στα κανονικά επίπεδα.

- **Παρεντερική λήψη σιδήρου**

Η παρεντερική οδός θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση του σιδήρου σε ασθενείς που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν επαρκώς με από του στόματος συμπλήρωμα σιδήρου λόγω των σοβαρών παρενεργειών στην γαστρεντερική οδό, ανεπαρκής απορρόφηση, και αναιμία που απαιτεί επείγουσα θεραπεία. Πολλοί κλινικοί γιατροί διστάζουν να χρησιμοποιήσουν παρεντερικά σκευάσματα σιδήρου, λόγω των ακανόνιστων, τυχαίων, αλλά σπανίως θανατηφόρων υπερευαίσθητων αντιδράσεων στις εγχύσεις με υψηλού μοριακού βάρους σιδηροδεξτράνη (HMWID). Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών είναι χαμηλότερη με χαμηλή μοριακού βάρους σιδηροδεξτράνη (LMWID) και νεότερα παρεντερικά σύμπλοκα σιδήρου. Οι τιμές των απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων εκδηλώσεων από φάρμακο αναφέρθηκαν ως 0,6, 0,9, 3,3, και 11,3 ανά εκατομμύρια δόσεις του σιδήρου σακχαρόζης, γλυκονικού σιδήρου, LMWID και HMWID, αντίστοιχα. Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της παρεντερικής σε σχέση με το από του στόματος συμπλήρωμα σιδήρου παρατίθενται στον πίνακα 3.5.

Πίνακας 3.5: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της χρήσης της παρεντερικής λήψης σιδήρου.

Πλεονεκτήματα
Εξασφαλισμένος κορεσμός των αποθηκών σιδήρου, ανεξάρτητα από τους παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου
Η ταχεία αντιστροφή της ανεπάρκειας σιδήρου

Σίγουρη ή τουλάχιστον εκτιμητέα προσκόλληση στη θεραπεία

Σπάνια παρενέργειες

Χορήγηση μίας φορά (FeCarb και LMWID)

Μειονεκτήματα

Ακριβή

Απαιτεί εγκαταστάσεις / προσωπικό για τη διαχείριση

Απλά η λήψη δισκίων μπορεί να είναι πιο βολικό για κάποιους ασθενείς

(Πηγή: Ulas D Bayraktar, Soley Bayraktar, Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases, World J Gastroenterol 2010 June 14; 16(22): 2720-2725)

Όλα τα παρεντερικά σύμπλοκα σιδήρου αποτελούνται από έναν πυρήνα τρισθενούς σιδήρου και ένα σταθεροποιητικό κέλυφος υδατάνθρακα. Μετά από παρεντερική χορήγηση, η σύμπλοκο σιδήρου-υδατάνθρακα διαχωρίζεται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και ο σίδηρος σταδιακά απελευθερώνεται στην κυκλοφορία όπου συνδέεται με τρανσφερίνη για μεταφορά στο ήπαρ, στον σπλήνα και τον μυελό των οστών. Ο παρεντερικός σίδηρος χορηγείται σε μία δόση για την αποκατάσταση του ολικού ελλείμματος του σιδήρου στο σώμα.

Ο γλυκονικός σίδηρος και ο σίδηρος σακχαρόζης είναι ασθενέστερα σύμπλοκα από την σιδηροδεξτράνη και τον σίδηρο καρβοξυμαλτόζης (FeCarb). Ως εκ τούτου, ο σίδηρος απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ταχύτερα και γίνεται άμεσα διαθέσιμος για την ερυθροποίηση. Ενώ η πρόωγη απελευθέρωση του σιδήρου μπορεί να προκαλέσει ταχύτερη απόκριση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, αυξάνει τον κίνδυνο οξείων ανεπιθύμητων ενεργειών διότι μη δεσμευμένος ασταθές σίδηρος μπορεί να προκαλέσει παροδικά νόσο του Clarkson που οδηγεί σε ναυτία, υπόταση, ταχυκαρδία, δύσπνοια και οίδημα. Ως εκ τούτου, ο γλυκονικός σίδηρος και ο σίδηρος σακχαρόζης έχουν χαμηλότερες μέγιστες συνιστώμενες απλές δόσεις.

Λόγω της υψηλότερης συχνότητας αναφυλακτικών αντιδράσεων που συνδέονται με την σιδηροδεξτράνη, μία δόση δοκιμής 25 mg βραδείας ενδοφλέβιας (IV) ώθησης απαιτείται πριν από τη χορήγηση LMWID. Από την άλλη πλευρά, η LMWID μπορεί να χορηγηθεί σε υψηλότερες δόσεις που επιτρέπει στους γιατρούς να διαχειριστούν την συνολική δόση του σιδήρου σε μία έγχυση. Επιπλέον, η LMWID είναι λιγότερο δαπανηρή σε σύγκριση με τα άλλα παρεντερικά σύμπλοκα σιδήρου. Η σιδηροδεξτράνη μπορεί επίσης να χορηγηθεί ενδομυϊκά, ωστόσο, αυτό δεν

συνιστάται λόγω της ατελούς απορρόφησης από το σημείο της ένεσης και τον πόνο στο σημείο της ένεσης.

Ο FeCarb είναι νέο παρεντερικό σύμπλοκο σιδήρου με ευνοϊκές παρενέργειες που μπορεί να εφαρμοστεί σε μία μόνο δόσεις έως 1000 mg ανά εβδομάδα με ταχεία έγχυση (1000 mg ενδοφλεβίως επί 15 λεπτά). Ωστόσο, οι πληροφορίες για την ασφάλεια του FeCarb δεν είναι “ώριμες” και διάφορες κλινικές δοκιμές είναι σε εξέλιξη αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του (Bayraktar UD & Bayraktar S, 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: Βιταμίνη B12 και Φυλλικό Οξύ

4.1 Εισαγωγή

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 (Otten, Hellwig and Meyers, 2006).

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 (Said, 2011).

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 (Otten, Hellwig and Meyers, 2006).

4.2 Λειτουργίες της B12 και του Φυλλικού οξέος

Βιταμίνη B12

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. Ασκεί τις

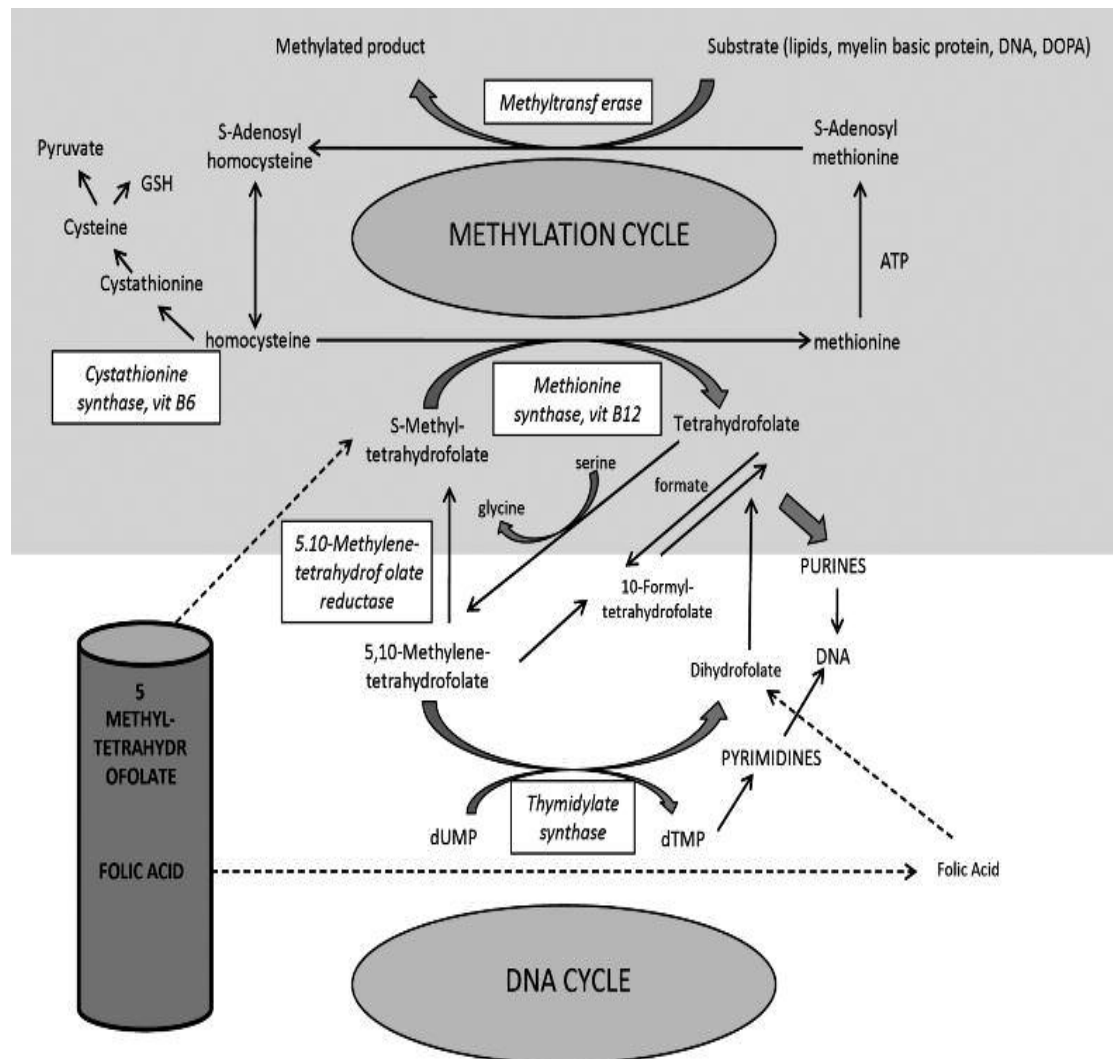
φυσιολογικές επιδράσεις της μέσω δύο κύριων ενζυματικών οδών, δηλαδή την διαδικασία μεθυλίωσης της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη και η μετατροπή του μεθυλομυλόνυλο συνενζύμου A (CoA) σε ηλεκτρυλο-CoA. Η βιταμίνη B12 ως συμπράγοντας διευκολύνει την μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, που αργότερα ενεργοποιηθεί σε S-αδενοσυλ-μεθειονίνη που δωρίζει την μεθυλομάδα του σε δέκτες μεθυλίου όπως η μυελίνη, οι νευροδιαβιβαστές και τα φωσφολιπίδια 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 έχει δειχθεί 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 μεθυλομυλόνυλο CoA προς ηλεκτρυλο-CoA. Με την παρουσία της 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 (Kibirige and Mwebaze, 2013).

Φολικό οξύ

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

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 (Hou and Matherly, 2014).



Σχήμα 4.2: Ο κύκλος του φυλλικού οξέος. Τα φυλλικά συμμετέχουν σε δύο κύρια μεταβολικά μονοπάτια: τον κύκλο της μεθυλίωσης και τον κύκλο του DNA. Ο κύκλος μεθυλίωσης έχει ως στόχο να εφοδιάσει πάλι την αποθήκη του ενδοκυτταρικού S αδενοσυλομεθειονίνη, το οποίο έχει το ρόλο του δότη μεθυλίου σε διάφορες ενζυματικές αντιδράσεις (μεθυλίωση των λιπιδίων, βασική πρωτεΐνη μυελίνης, ορμόνες, DNA και πρωτεΐνες). Επιπλέον, στο ήπαρ, η περίσσεια μεθειονίνης μετατρέπεται σε ομοκυστεΐνη από τον κύκλο μεθυλίωσης. Η ομοκυστεΐνη μπορεί, με την σειρά της, να υποβαθμιστεί ή εκ νέου μεθυλίωση σε μεθειονίνη για να διατηρηθούν επαρκή τα επίπεδα του S αδενοσυλομεθειονίνη. Στον κύκλο του DNA, τα φυλλικά λαμβάνουν μια μεθυλική ομάδα από σερίνη ή μυρμηκικό και συμμετέχουν σε de novo βιοσύνθεση του δακτυλίου πουρίνης και στην μετατροπή της βάσης ουρακίλης του RNA σε βάση θυμίνης του DNA, που καταλύεται από το ένζυμο θυμιδυλική συνθάση. Ως αποτέλεσμα και το DNA και ο κύκλος μεθυλίωσης

παράγουν τετραϋδροφυλλικό (Πηγή: Ponziani, Cazzato, Danese, Fagioli, Gionchetti, Annicchiarico, D'Aversa, Gasbarrini, Folate in gastrointestinal health and disease. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16: 376-385)

4.3 Απορρόφηση – Μεταφορά

Βιταμίνη B12

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 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 κυττάρων, εξάγει την κοβαλαμίνη που είναι συνδεδεμένη στην τρανσκοβαλαμίνη έξω από τα κύτταρα.

Στην κυκλοφορία του αίματος, η κοβαλαμίνη συνδέεται με δύο μεταφορείς, την τρανσκοβαλαμίνη και την απτοκορρίνη. Εκτιμάται ότι ~20% της κυκλοφορούντος κοβαλαμίνης δεσμεύεται με την τρανσκοβαλαμίνη, ενώ η υπόλοιπη, συμπεριλαμβανομένων των ελλιπών παραγώγων της B12, δεσμεύονται στην απτοκορρίνη. Η τρανσκοβαλαμίνη 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 τρανσκοβαλαμίνη διακαώς δεσμεύει B12 και μεσολαβεί η μεταφορά δια μέσου των κυττάρων και στην συνέχεια συνδέεται με τον υποδοχέα της τρανσκοβαλαμίνης, το οποίο ενσωματώνεται στο λυσοσώμα. Λυσοσωματική υποβάθμιση της τρανσκοβαλαμίνης 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 τρανσκοβαλαμίνη 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 τρανσκοβαλαμίνη 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 (Gherasim, Lofgren & Banerjee, 2013).

- Ενδογενής παράγοντας (IF)

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.

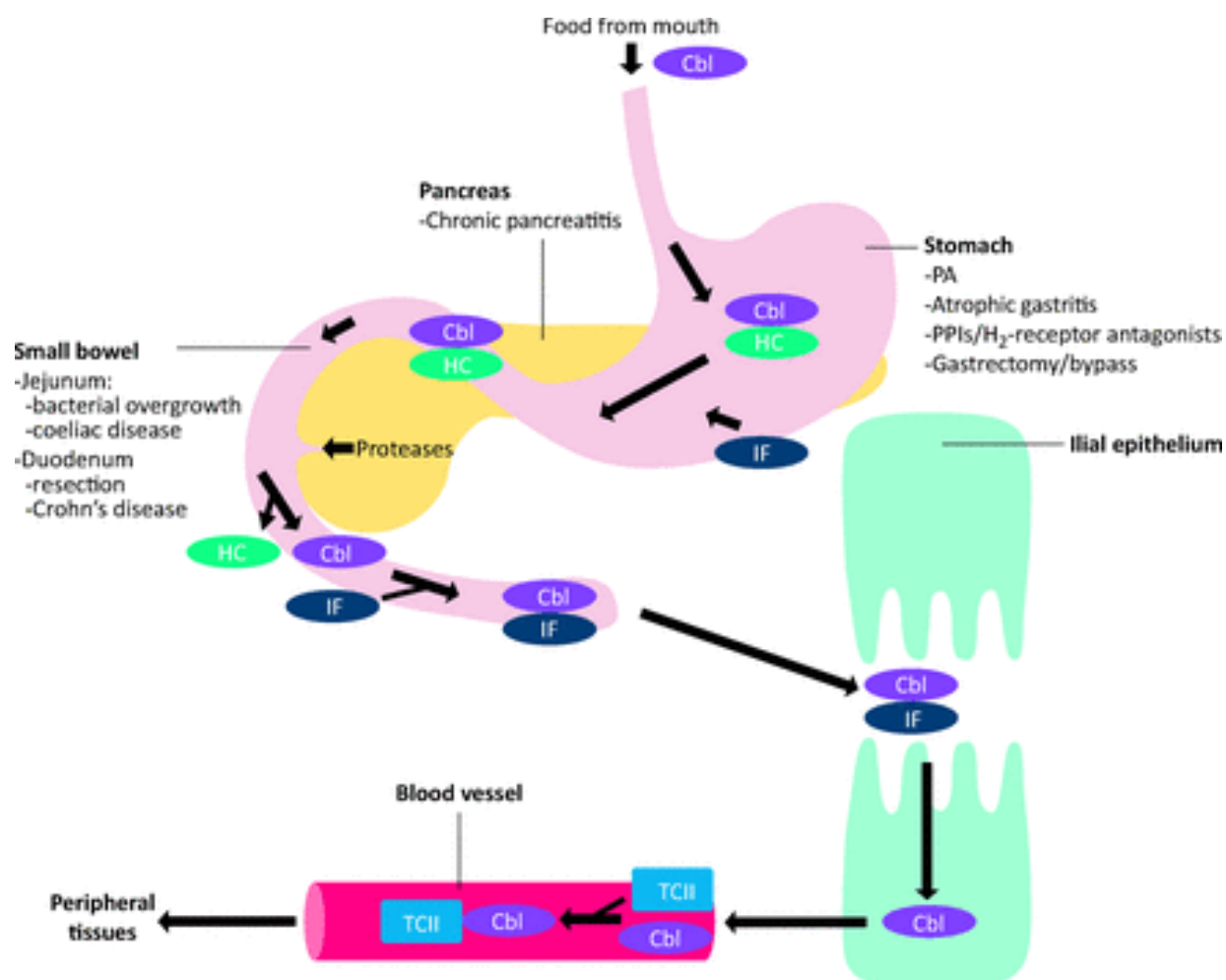
- Τρανσκοβαλαμίνη TC

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 ειλέο 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 καρβοξυ-τερματικό 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 (TCbIR).

- 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-υποδοχέα (Quadros, 2010).



Σχήμα 4.3: Εικονική απεικόνιση της απορρόφησης της βιταμίνης B12 (κοβαλαμίνη). Η διαιτητική βιταμίνη B12 βρίσκεται σε σύνδεση με τις πρωτεΐνες των τροφίμων και πρέπει να ελευθερωθεί και να εκτεθεί σε χαμηλό pH εντός του γαστρικού αυλού ώστε να διευκολυνθεί η απορρόφηση στο λεπτό έντερο. Μόλις απελευθερώνεται, η B12 δεσμεύεται αμέσως από απτοκορρίνη (Τρανσκοβαλαμίνη I) και παραμένει δεσμευμένη μέχρι την πρωτεολυτική διάσπαση του συμπλόκου στο δωδεκαδάκτυλο. Εδώ, είναι διαθέσιμη να συνδεθεί με τον ενδογενή παράγοντα (IF), οι οποίοι είναι απαραίτητος για την πρόσληψη της B12 στον τερματικό ειλεό. Καθώς διέρχεται τις μικρολάχνες, η βιταμίνη B12 αποσυνδέεται από τον IF, και εισέρχεται στην κυκλοφορία δεσμευμένη με την τρανσκοβαλαμίνη II ή απτοκορρίνη. Η τρανσκοβαλαμίνη II και η απτοκορρίνη είναι υπεύθυνες για την παράδοση των B12 προς τους περιφερικούς ιστούς και το ήπαρ, αντίστοιχα. CbL = κοβαλαμίνη, HC = απτοκορρίνη, IF = ενδογενής παράγοντας PA = κακοήθης αναιμία, PPI= αναστολέα αντλίας πρωτονίων, TC II = transcobalamin II. (Πηγή: Shipton and Thachil, Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective, Clinical Medicine 2015 Vol 15, No 2: 145–50)

Φυλλικό Οξύ

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 (Bailey, 2010). 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 (Shane, 2008). Όταν οι φαρμακολογικές δόσεις μια ποικιλίας φυλλικών δίνονται, η περισσότερη βιταμίνη που μεταφέρεται εμφανίζεται αμετάβλητη στην πυλαία κυκλοφορία. Μερικά από αυτά μπορεί να μεταβλιστούν σε 5-μεθυλο-τετραϋδροφυλλικό στο ήπαρ, αλλά μερικά μπορεί να εμφανιστούν αμετάβλητα στην περιφερική κυκλοφορία (Bailey, 2010).

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 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 συν-μεταφορέας >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 ειλέο, 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 ομοιοστάση του φυλλικού στους ιστούς: αυτό εκφράζεται παντού στους ανθρώπινους ιστούς. 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 Fβ, πρωτεΐνες που στερεώνονται επί της κυτταρικής επιφανείας με μία γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλη και Fγ, 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 οξειδωση, 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 FBPs στο γάλα πιστεύεται ότι παίζουν ένα ρόλο στην εντερική απορρόφηση του φυλλικού οξέος με τη σταθεροποίηση του φυλλικού κατά τη διάρκεια της γαστρικής διόδου. Ένας αριθμός πρωτεϊνών δέσμευσης του φυλλικού οξέος κυκλοφορούν το φυλλικό οξύ (Aufreiter, 2010)

4.4 Αποθήκευση

Βιταμίνη B12

Οι βασικοί χώροι αποθήκευσης για την B12 είναι το ήπαρ και οι νεφροί. Το ήπαρ περιέχει ~10μg B12/g πρωτεΐνης ή 1μg/g υγρού βάρους και μπορεί να μεταφέρει μεταξύ 1-1,5 mg της βιταμίνης. Η αποθηκευμένη ποσότητα αυξάνεται με την ηλικία από νεογέννητο σε ενήλικες. Καθώς η αυξημένη μάζα του ήπατος οφείλεται στα ηπατοκύτταρα, η HC δεσμεύει την B12, που παραλαμβάνεται μέσω του ασιαλογλυκού πρωτεϊνικού υποδοχέα, θα μπορούσε να ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος της αποθηκευμένης B12. Ομοίως, στο νεφρό, εξαιτίας της νεφρικής επαναρρόφησης των TC-B12 από την μεγαλίνη. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο προκύπτει αυτή η αποθήκη B12 δεν είναι σαφής. Καθώς πολύ λίγη B12 διανέμεται ως ελεύθερη B12 στον ιστό, η υπόθεση είναι ότι κυρίως συνδέεται με δύο ένζυμα, την συνθάση της μεθειονίνης (MS) και την μούταση μεθυλμηλόνυλ-συνένζυμο A (MMU). Ωστόσο, και τα δύο ένζυμα είναι μόνο μερικώς κορεσμένα με B12 ακόμα και κάτω από συνθήκες υπερπλήρης B12, και δεν υπάρχει άμεσος συσχετισμός μεταξύ της δραστηριότητας αυτών των ενζύμων και ύπαρξη κατάστασης πλήρους B12. Ο μηχανισμός της απομάκρυνσης της B12 από τις αποθήκες της υπό συνθήκες ανεπάρκειας B12, επίσης δεν είναι γνωστό. Τυπικά, η πτώση της B12 στον ορό προηγείται της μείωσης της αποθήκης του ήπατος.. Η συσσώρευση των B12 σε μερικούς ιστούς, όπως το ήπαρ και τους νεφρούς φαίνεται να είναι η εξαίρεση που δεν μπορεί να εξηγηθεί από την δυναμική ροή και τον αυξημένο αριθμό των ερωτήσεων. Για παράδειγμα, ποιοι παράγοντες ρυθμίζουν την συσσώρευση B12 στο ήπαρ και τους νεφρούς; Πώς η κατάσταση επάρκειας ή ανεπάρκειας B12 επηρεάζει τη διαδικασία αυτή και τα δύο ένζυμα; Η αποθηκευμένη B12 τμηματοποιείται σε μια θέση εκτός από τα δύο ένζυμα; Μήπως η κατάσταση της B12 επηρεάζει την σύνθεση, τον κύκλο εργασιών και τον κορεσμό ενζύμων που εξαρτώνται από την B12; (Quadros, 2010)

Φυλλικό οξύ

Το συνολικό φυλλικό οξύ που αποθηκεύεται στο σώμα εκτιμάται ότι είναι 10-30mg. Το 50% περίπου αυτής της ποσότητας αποθηκεύεται στο ήπαρ (NIH, 2012). Οι

συγκεντρώσεις του φυλλικού οξέος στο ήπαρ εκτιμώνται σε 4,5 έως 10 μg / g όπως αναφέρθηκε μετά από βιοψίες ήπατος. Επειδή το ήπαρ ενός ενήλικου άντρα ζυγίζει περίπου 1.400 gr, η συνολική ποσότητα του φυλλικού οξέος του ήπατος θα είναι περίπου 6 έως 14 mg. Εάν το ήπαρ υποτίθεται ότι περιέχει το 50% του αποθηκευμένου φυλλικού οξέος στο σώμα, η εκτιμώμενη συνολική αποθηκευμένη ποσότητα φυλλικού οξέος θα είναι 12 - 28 mg (DRIs, 1998).

Όπως το ήπαρ θεωρείται το βασικό όργανο αποθήκευσης φυλλικού οξέος στο σώμα, έτσι και το πάγκρεας αποθηκεύει επίσης φυλλικό οξύ και θεωρείται ότι είναι η δεύτερη πλουσιότερη αποθήκη φυλλικού οξέος στο σώμα, και ως εκ τούτου μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση του φυλλικού οξέος (Hamid, Wani and Kaur, 2009).

Το υπόλοιπο φυλλικό οξύ τους σώματος εντοπίζεται στο αίμα και σε άλλους ιστούς (NIH, 2012). Στους ανθρώπους, οι συγκεντρώσεις του φυλλικού οξέος στο πλάσμα είναι συνήθως σε ένα εύρος 10 έως 30 nM. Μια μεταβλητή ποσότητα του φυλλικού στο πλάσμα συνδέεται με δεσμευτική πρωτεΐνη χαμηλής συγγένειας, κυρίως με την αλβουμίνη, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 50% του δεσμευμένου φυλλικού οξέος. Τα ερυθροκύτταρα (RBC) περιέχουν πολύ υψηλότερα επίπεδα φυλλικού οξέος από το πλάσμα, και σχεδόν όλα τα φυλλικά των RBC είναι συνήθως της μορφής 5-μεθυλ-THF πολυγλουταμικά. Τα ώριμα ερυθροκύτταρα έχουν μια αμελητέα ικανότητα να μεταφέρουν και να συσσωρεύουν φυλλικό οξύ και να συσσωρεύουν τις δικές τους αποθήκες φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της ερυθροποίησης και φαίνεται να διατηρούνται, πιθανώς ως αποτέλεσμα της δεσμευτικής αιμοσφαιρίνης, κατά την διάρκεια της ζωής του κυττάρου. Εξαιτίας αυτού, οι συγκεντρώσεις του φυλλικού οξέος των RBC χρησιμοποιούνται συχνά ως μέτρο της μακροχρόνιας κατάστασης του φυλλικού. Τα επίπεδα του φυλλικού οξέος πλάσματος νηστείας είναι επίσης ένας καλός δείκτης της κατάστασης, αλλά οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί επίσης να επηρεάζονται από την πρόσφατη διατροφική πρόσληψη (Bailey, 2010).

4.5 Πηγές B12 και Φυλλικού οξέος

Βιταμίνη B12

Η βιταμίνη B12 βρίσκεται φυσικά στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Βρίσκεται επίσης σε φυτικά τρόφιμα που έχουν εμπλουτιστεί, όπως έτοιμα για κατανάλωση δημητριακά και γευμάτων που αντικαθιστούν τις φόρμουλες. Ιδιαίτερα πλούσιες πηγές βιταμίνης B12 όπως τα οστρακοειδή, όργανα κρέατων όπως το ήπαρ, το κρέας θηραμάτων (όπως ελάφι και κουνέλι), και ορισμένα ψάρια (όπως η ρέγκα, οι σαρδέλες, και η πέστροφα) δεν συχνό μέρος της διατροφής πολλών ανθρώπων. Σύμφωνα με την Συνεχιζόμενη Έρευνα της Πρόσληψης Τροφίμων από Άτομα (CSFII, 1994-1996), οι μεγαλύτεροι χορηγοί στην πρόσληψη της βιταμίνης B12 σε ενήλικες στις ΗΠΑ ήταν τα αναμειγμένα τρόφιμα (συμπεριλαμβανομένων των σάντουιτς) με βάση το κρέας, τα ψάρια, ή τα πουλερικά ως το κύριο συστατικό. Για τις γυναίκες, ο δεύτερος μεγαλύτερος παράγοντας που συμβάλλει στην πρόσληψη της B12 ήταν το γάλα και τα ροφήματα γάλακτος για τους άνδρες ήταν το βόειο κρέας. Ενισχυμένα έτοιμα προς κατανάλωση δημητριακά συνέβαλαν με μεγαλύτερη μερίδα της διαιτητικής βιταμίνης B12 για τις γυναίκες παρά για τους άνδρες.

Παρά το γεγονός ότι το γάλα είναι μια καλή πηγή βιταμίνης B12, το μαγείρεμα μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό την βιταμίνη που περιέχεται. Για παράδειγμα, το γάλα που βράζει για 10 λεπτά μειώνει την περιεκτικότητα σε βιταμίνη B12 κατά περίπου 50%.

Πίνακας 4.5.α: Τρόφιμα και η περιεκτικότητά τους σε βιταμίνη B12.

Βιταμίνη B12		
Τρόφιμο	Ποσότητα	Ποσότητα B12 (mcg)
Αχιβάδες μαγειρ.	3ounces	84,1
Συκώτι, μοσχάρι	3ounces	70,7
Εμπλουτισμένα δημητριακά πρωινού	1serving	6
Πέστροφα	3ounces	5,4
Σολωμός	3ounces	4,8
Πέστροφα ιχθυοτροφείου	3ounces	3,5
Τόνος σε νερό	3ounces	2,5
Βακαλάος	3ounces	1,8
Γάλα χαμ. λιπαρών	1cup	1,2
Γιαούρτι με φρούτα χαμ. λιπαρών	8ounces	0,4
Ζαμπόν καπνιστό	3ounces	0,6
Αυγό βρασμ.	1 large	0,6
Στήθος κοτόπουλο ψητό	3ounces	0,3

Πηγή: National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. (2011), Vitamin B12: Dietary Sources Fact Sheet

Φυλλικό οξύ

Πλούσιες πηγές τροφίμων του φυλλικού οξέος είναι τα εμπλουτισμένα προϊόντα δημητριακών, τα σκούρα πράσινα λαχανικά, τα φασόλια και τα όσπρια. Σύμφωνα με τα στοιχεία από την Συνεχιζόμενη Έρευνα της Προσλήψεις Τροφίμων από Άτομα (CSFII, 1994-1996), τη μεγαλύτερη συνεισφορά στην πρόσληψη του φυλλικού οξέος στους ενήλικες στις ΗΠΑ προήλθε από εμπλουτισμένα έτοιμα προς κατανάλωση δημητριακά και μια κατηγορία που ονομάζεται «άλλα λαχανικά.» Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει λαχανικά, όπως πράσινα φασόλια, μπιζέλια, μαρούλια, λάχανα και σούπες λαχανικών. Πολλά από τα λαχανικά στην κατηγορία «άλλα λαχανικά» έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα σε φυλλικό οξύ από ό, τι σκούρα πράσινα λαχανικά, αλλά είναι καταναλώνονται τόσο συχνά που η συμβολή τους στην συνολική πρόσληψη του φυλλικού οξέος είναι σχετικά υψηλή σε σύγκριση με άλλες πηγές, όπως ο χυμός από τα εσπεριδοειδή και τα όσπρια.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου, που συγκεντρώθηκαν τα δεδομένα για την CSFII (1994-1996), τα μόνα προϊόντα δημητριακών εμπλουτισμένα με φυλλικό οξύ ήταν κυρίως τα ζεστά και κρύα δημητριακά πρωινού. Ωστόσο, από την 1^η Ιανουαρίου, 1998, στις Ηνωμένες Πολιτείες, όλων τα εμπλουτισμένα δημητριακά, όπως ψωμί, ζυμαρικά, αλεύρι, δημητριακά πρωινού, και το ρύζι, απαιτείται να είναι εμπλουτισμένα με φυλλικό οξύ σε 1,4 mg / kg κόκκου. Στον Καναδά, ο εμπλουτισμός του λευκού αλεύρου και του καλαμποκάλευρο με φυλλικό οξύ είναι σε ένα επίπεδο 1,5 mg / kg και ο εμπλουτισμός των ζυμαρικών είναι σε ένα επίπεδο τουλάχιστον 2.0 mg / kg. Επειδή τα εμπλουτισμένα δημητριακά καταναλώνονται ευρέως στον Καναδά και στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι τροφές αυτές πλέον συμβάλλουν σημαντικά στην πρόσληψη του φυλλικού οξέος.

Εκτιμάται ότι ο εμπλουτισμός με φυλλικό οξύ θα αυξήσει την πρόσληψη του φυλλικού οξέος στις αμερικανίδες γυναίκες σε 80 mg / ημέρα (136 μg DFE / ημέρα) ή περισσότερο. Το ποσό αυτό θα μπορούσε να παρέχεται από ένα φλιτζάνι ζυμαρικά συν 1 φέτα ψωμί. Ανάλογα με δημητριακά που επιλέγονται και την ποσότητα που καταναλώνεται, 5 μερίδες καθημερινά μπορεί να προσθέσουν 220 μg / ημέρα ή περισσότερο φυλλικό οξύ από τα εμπλουτισμένα τρόφιμα (σχεδόν 400 μg DFE / ημέρα) με τη δίαιτα (Otten, Hellwig & Meyers, 2006).

Πίνακας 4.5.β: Τρόφιμα και η περιεκτικότητά τους σε Φυλλικό οξύ.

Φυλλικό οξύ		
Τρόφιμο	Ποσότητα	Ποσότητα B9 DFE (mcg)

Βοδινό συκώτι	3ounces	215
Σπανάκι βρασμένο	1/2cup	131
Φασολάκια μαυρομάτικα βρασμ.	1/2cup	105
Σπαράγγια	4 spears	89
Μαρούλι	1cup	64
Αβοκάντο	½ cup	59
Σπανάκι ωμό	1 cup	58
Μπρόκολο	½ cup	52
Ψωμί άσπρο	1 slice	43
Φρέσκος χυμός πορτοκάλι	¾ cup	35
Πορτοκάλι	1 small	29
Μπανάνα	1 medium	24
Αυγό βρασμ.	1 large	22
Γάλα 1%	1 cup.	12
Στήθος κοτόπουλου	1/2 breast	3

Πηγή: National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. (2012), Folate: Dietary Sources Fact Sheet

4.6 Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση της B12 και του φυλλικού οξέος

Βιταμίνη B12

Οι πιο κοινές εξηγήσεις για τα φτωχά επίπεδα της βιταμίνης B12 είναι μια χαμηλή πρόσληψη της βιταμίνης (δηλαδή, τη χαμηλή κατανάλωση τροφίμων ζωικής προέλευσης) και δυσαπορρόφηση. Αν και για χρόνια ήταν γνωστό ότι οι αυστηροί χορτοφάγοι (vegans) βρίσκονται σε κίνδυνο για ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, τα στοιχεία δείχνουν τώρα ότι η χαμηλή πρόσληψη των τροφίμων ζωικής προέλευσης, όπως συμβαίνει για παράδειγμα σε μερικούς γαλακτο-ωό-χορτοφάγοι μπορεί επίσης να εμφανίσουν ανεπάρκεια βιταμίνης B12. Δυσαπορρόφηση της βιταμίνης πιο συχνά παρατηρείται ως δυσαπορρόφηση κοβαλαμίνης των τροφίμων λόγω γαστρικής ατροφίας στους ηλικιωμένους, και πιθανώς ως αποτέλεσμα λοίμωξης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (Allen, 2008). Τέλος, φάρμακα όπως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) (Yadav et al, 2015) και η μετφορμίνη (Adaikalakoteswari et al, 2014) επηρεάζουν επίσης την απορρόφηση της βιταμίνης B12.

- **Ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη**

Τρόφιμα πηγές της βιταμίνης B12. Η βιταμίνη B12 βρίσκεται μόνο σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, έτσι η πρόσληψη εξαρτάται εξ ολοκλήρου από το ποσό των ζωικών τροφίμων στη διατροφή, εκτός από τα εμπλουτισμένα τρόφιμα με την βιταμίνη. Αν και έχει προταθεί ότι τα τρόφιμα όπως σπιρουλίνα, ποτί, φύκια, χλωρέλλα και άλγες προσφέρουν χρήσιμες ποσότητες της βιταμίνης στους χορτοφάγους, είναι πιθανό ότι οι κοβαλαμίνες σε αυτά τα τρόφιμα δεν είναι βιολογικώς ενεργά. Στην πραγματικότητα, περιέχουν ανάλογα κοβαλαμίνης τα οποία μπορεί να αναστέλλουν τα ένζυμα που εξαρτώνται από την κοβαλαμίνη και να προκαλέσουν περαιτέρω επιδείνωση της κατάστασης της βιταμίνης B12. Περισσότερη έρευνα απαιτείται σχετικά με το αν τα τρόφιμα που παρασκευάζονται με βακτηριακή ζύμωση μπορούν να παρέχουν χρήσιμες ποσότητες της βιολογικά δραστικής βιταμίνης B12, αλλά μέχρι σήμερα υπάρχει ελάχιστη ή καμία απόδειξη ότι μπορούν να διατηρήσουν επαρκή τα επίπεδα της βιταμίνης B12. Για να είναι βιολογικά ενεργό, όλα τα μέρη του μορίου της κοβαλαμίνης πρέπει να είναι παρόν. Τα βακτήρια του παχέος εντέρου στον άνθρωπο πιθανώς παράγουν μερική ποσότητα της βιολογικά ενεργής βιταμίνης B12, αλλά δεδομένου ότι τα βακτήρια βρίσκονται κάτω από τον ειλέο, η βιταμίνη δεν απορροφάται από την πηγή αυτή.

Αυστηρώς χορτοφάγοι (vegans). Είναι γνωστό ότι οι αυστηρώς χορτοφάγοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ανεπάρκεια βιταμίνης B12, και πολλαπλές αναφορές περιπτώσεων περιγράφουν τα κλινικά και βιοχημικά συμπτώματα της ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 σε αυτήν την ομάδα. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις είναι βρέφη που γεννήθηκαν και θήλασαν από μητέρες vegan. Υπάρχουν λίγες μελέτες μεγαλύτερων ομάδων vegans. Για παράδειγμα, από 110 ενήλικες και 42 παιδιά από μια μακροβιοτική κοινότητα στις ΗΠΑ, το 51% των ενηλίκων είχαν χαμηλή κοβαλαμίνη πλάσματος και 30% των ενηλίκων και 55% των παιδιών είχαν αυξημένη ουρικό μεθυλμαλονικού οξέος (MMA). Σε υγιείς ενήλικες vegan στην Καλιφόρνια (n = 25, ηλικίας 20 έως 60 ετών), το 40% αποδείχθηκε ότι εμφάνισαν εξάντληση της βιταμίνης B12 με βάση είτε την χαμηλή κοβαλαμίνη πλάσματος (<200 pg / mL), μακροκυττάρωση, ή αυξημένο MMA στον ορό. Σε μια ομάδα 131 γερμανών vegans ηλικίας 20-82 ετών, οι οποίοι δεν έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης B12, το 40% των αυστηρά χορτοφάγων είχαν κοβαλαμίνη πλάσματος <150 μg / mL, και περίπου το ίδιο ποσοστό είχε υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα.

Επειδή το ήμισυ περίπου της βιταμίνης απεκκρίνεται στη χολή και επαναπορροφάται εκ νέου μέσω της έντερο-ηπατικής κυκλοφορίας, πιστευόταν ότι χρειάζεται περίπου 20 έως 30 χρόνια για τις αποθήκες της βιταμίνης να ελαττωθούν στους vegans. Ωστόσο, τα άτομα που ακολουθούσαν μια κανονική διαίτα και είχαν κανονικές αποθήκες και στη συνέχεια αλλάζουν σε μια vegan διατροφή θα αναπτύξουν συμπτώματα της ανεπάρκειας σε μόλις 6 χρόνια. Αυτό είναι σύμφωνο με τις παρατηρήσεις σε αρκετές μελέτες.

Γαλακτο-ωό-χορτοφάγοι. Πιο πρόσφατα, οι συσσωρευμένες αποδείξεις δείχνουν ότι οι γαλακτο-ωό-χορτοφάγοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εξάντληση της κοβαλαμίνης από τους παμφάγους. Αυτή η σημαντική παρατήρηση, η οποία έρχεται σε αντίθεση με την παραδοσιακή πεποίθηση ότι μόνο οι vegans βρίσκονται σε κίνδυνο για ανεπάρκεια, δείχνει ότι οι άνθρωποι που αποφεύγουν το κρέας, ή που καταναλώνουν σχετικά μικρές ποσότητες των τροφίμων ζωικής προέλευσης, είναι σε κίνδυνο για ανεπάρκεια της βιταμίνης B12. Το κρέας περιέχει πολύ περισσότερη βιταμίνης B12 (2,3 μg / 100 kcal ωμό κρέας, και 1,3 μg / 100 kcal μαγειρεμένο κρέας) από το γάλα (0,6 μg / 100 kcal). Για παράδειγμα, στις Κάτω Χώρες, το 40% των εγκύων γαλακτο-ωό-χορτοφάγων δεν καλύπτουν το EAR για την βιταμίνη B12, σε σύγκριση με 6% των ατόμων που κατανάλωναν μικρές ποσότητες κρέατος, και κανένας από αυτούς που κατανάλωσαν ένα Δυτικό διατροφικό πρότυπο.

Δυσασπορρόφηση. Η δυσασπορρόφηση τείνει να προκαλέσει μείωση της βιταμίνης B12 πιο γρήγορα από ό, τι κάνει η χαμηλή πρόσληψη της βιταμίνης, και η δυσασπορρόφηση σε συνδυασμό με την χαμηλή πρόσληψη προκαλεί την πιο ταχεία εξάντληση. Συμπτώματα ανεπάρκειας εμφανίζονται μέσα σε 2-5 χρόνια, όταν η δυσασπορρόφηση οφείλεται στην έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα ή σε εντερικές ανωμαλίες, επειδή η απορρόφηση της εντεροηπατικής επανακυκλοφορούμενης βιταμίνης είναι επίσης μειωμένη. Ωστόσο, όταν η δυσασπορρόφηση προκαλείται από την κακή απελευθέρωση της βιταμίνης από τα τρόφιμα, όπως στη γαστρική ατροφία, η αποτελεσματικότητα της εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας μπορεί να είναι φυσιολογική, αλλά η ποσότητα που επαναπορροφάται είναι χαμηλή μόλις οι αποθήκες του ήπατος μειωθούν (Allen, 2008) .

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs). Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) μειώνουν την γαστρική οξύτητα, η οποία είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση πεψίνης από το πεψινογόνο για την απελευθέρωση της βιταμίνης B12

που περιέχουν τα τρόφιμα. Οι PPIs που χρησιμοποιούνται βραχυπρόθεσμα μπορεί ελάχιστα να μειώσουν την απορρόφηση της πρωτεΐνης-δεσμευμένη με την B12 στα τρόφιμα. Στους ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να έχουν ήδη γαστρική ατροφία (πιθανώς από λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού), οι PPIs χρησιμοποιούνται μακροπρόθεσμα μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης B12 στον ορό. Πέντε στις έξι μελέτες έχουν δείξει ότι αναστολείς αντλίας πρωτονίων που χρησιμοποιούνται μακροπρόθεσμα σε μη-ηλικιωμένους ασθενείς δεν μειώνουν τις συγκεντρώσεις ορού της βιταμίνης B12, και ως εκ τούτου το σώμα αποθηκεύει βιταμίνη B12.

Σε ασθενείς με σύνδρομο Zollinger-Ellison (ZES) που έλαβαν μακροχρόνια θεραπεία με υψηλή δόση PPIs, η συγκέντρωση της βιταμίνης B12 στον ορό μπορεί να μειωθεί. Και όμως, παιδιά με κυστική ίνωση (CF) με μειωμένη έκκριση των παγκρεατικών διττανθρακικών και την αύξηση της οξύτητας του δωδεκαδακτύλου, δεν υπάρχει μείωση της εντερικής απορρόφησης της B12.

Έτσι, η μακροχρόνια χρήση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων δεν οδηγεί σε ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, εκτός ίσως από τους ηλικιωμένους ή σε άτομα με ZES που λαμβάνουν υψηλές δόσεις των PPIs για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Άλλη προτεινόμενη αρνητική επίδραση της μακροχρόνιας χρήσης PPIs είναι η δυσαπορρόφηση της κοβαλαμίνης. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί, με τα οποία η χρήση των PPIs μπορεί να οδηγήσει σε δυσαπορρόφηση κοβαλαμίνης. Κατ' αρχάς, ένα πιο βασικό γαστρικό περιβάλλον μπορεί να επιβραδύνει την απελευθέρωση της κοβαλαμίνης από τις διατροφικές πηγές. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός ενέχει τον κίνδυνο της βακτηριακής υπερανάπτυξης που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση των PPIs. Η περίσσεια βακτηριδίων στο λεπτό έντερο μπορεί να καταναλώσει των κοβαλαμίνη προτού να μπορέσει να απορροφηθεί. Ακόμη ένας μηχανισμός της μειωμένης απορρόφησης κοβαλαμίνης περιλαμβάνει τη θεωρητική δυνατότητα ότι τα PPIs θα μπορούσαν να μειώσουν την έκκριση του ενδογενή παράγοντα αναστέλλοντα τα τοιχωματικά κύτταρα' ωστόσο, αυτό δεν έχει βρεθεί να συμβαίνει στην πράξη, οι μελέτες έχουν δείξει ότι η καταστολή των οξέων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης B12, και με μακροχρόνια χρήση, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων της B12 στον ορό. Ωστόσο, ακόμη κάποια ερωτήματα παραμένουν σχετικά με το αν οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν κλινική ανεπάρκεια βιταμίνης B12 σε αντιδιαστολή με το απλά να παρουσιάζουν μειώσεις στα επίπεδα

ορού που εξακολουθούν να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Ένα ιδιαίτερα εύαλωτο τμήμα του πληθυσμού είναι οι μεγαλύτεροι ενήλικες, οι οποίοι βρίσκονται ήδη σε κίνδυνο για ανεπάρκεια κοβαλαμίνης. Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες, όπως η ανάπτυξη της άνοιας ή νευροπάθεια. Οι συνθήκες αυτές δεν μπορεί να αντιστραφούν πλήρως, ακόμη και με αναπλήρωση. Όσον αφορά τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών εκτιμάται ότι θα έχουν επίπτωση 5-15% της έλλειψης B12. Η αιτιολογία για την ανεπάρκεια B12 σε ηλικιωμένους ενήλικες πιστεύεται ότι σχετίζεται με δυσασπορρόφηση της διατροφικής B12. Αυτή η δυσασπορρόφηση μπορεί να προέρχεται από ατροφική γαστρίτιδα, υπογλωρυδρία που σχετίζεται με την ηλικία, ή άλλες συνθήκες, όπως η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Μπορεί να χρειαστούν μήνες μέχρι χρόνια για να εκδηλωθεί η έλλειψη B12 δευτερευόντως σε δυσασπορρόφηση επειδή το ήπαρ ως αποθήκη της B12 μπορεί να αντισταθμίσει την μειωμένη διαιτητική πρόσληψη. (Yadav et al, 2015)

Μετοφορμίνη Η θεραπεία με μετοφορμίνη θεωρείται πλέον ένα πρότυπο πρώτης γραμμής θεραπείας για τον διαβήτη τύπου 2 και χρησιμοποιείται ευρέως. Η μετοφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της κυκλοφορούσας βιταμίνης B12 κατά περίπου 25%. Μια συγχρονική μελέτη 203 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 αναφέρει 22% επικράτηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης B12. Ωστόσο, μόνο το 60% των ασθενών με ανεπάρκεια B12 έχουν αναιμία και σε ηπιότερες μορφές ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 είναι ασυμπτωματικοί. Αυτό τονίζει τη σημασία του τακτικού ελέγχου, αλλά καμιά από τις παραπάνω οδηγίες δεν συνιστούν τη τακτική μέτρηση των επιπέδων B12 στον διαβήτη τύπου 2, ακόμα και όταν χορηγείται μετοφορμίνη (Adaikalakoteswari et al, 2014).

Μείωση στην απορρόφηση βιταμίνης B12 και των επιπέδων μετά τη χρήση μετοφορμίνης συνήθως ξεκινά το συντομότερο το 4ο μήνα. Κλινικά εμφανή χαρακτηριστικά της ανεπάρκειας βιταμίνης B12 εκδηλώνεται σε 5-10 χρόνια λόγω των μεγάλων αποθεμάτων του σώματος στο ήπαρ και κυρίως αυτά που δεν εξαντλούνται γρήγορα.

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που εξηγούν πως η μετοφορμίνη προκαλεί ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μεταξύ των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνουν: αλλαγές στην κινητικότητα του λεπτού εντέρου που διεγείρει βακτηριακή υπερανάπτυξη και επακόλουθα ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, ανταγωνιστική αναστολή ή αδρανοποίηση της απορρόφησης της βιταμίνης B12, μεταβολές στα

επίπεδα του ενδογενή παράγοντα (IF) και αλληλεπίδραση με τον ενδοκυτταρικό υποδοχέα κουμπιλίνης. Η μετορμίνη έχει επίσης δειχθεί ότι αναστέλλει την εξαρτώμενη από το ασβέστιο απορρόφηση του συμπλόκου IF-B12 στο τερματικό ειλεό. Αυτή η ανασταλτική δράση αντιστρέφεται με συμπληρώματα ασβεστίου (Kibirige and Mwebaze, 2013).

Φυλλικό οξύ

Η κύρια αιτία της ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος είναι χαμηλή πρόσληψη πηγών πλούσια σε φυλλικό οξύ, όπως τα όσπρια και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, και η κατανάλωση αυτών των τροφίμων μπορεί να εξηγήσει γιατί τα επίπεδα του φυλλικού οξέος μπορεί να είναι επαρκής σε σχετικά φτωχούς πληθυσμούς. Άλλες καταστάσεις στις οποίες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη, την γαλουχία και τον αλκοολισμό (Allen, 2008). Επίσης, μειωμένη απορρόφηση του φυλλικού οξέος προκαλείται από την κοιλιοκάκη, αλλά και από φάρμακα όπως τα αντισυλληπτικά, τα σπασμολυτικά κ.α (Wani, Hamid and Kaur, 2008).

Ανεπαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος. Οι κύριες διατροφικές πηγές φυλλικού οξέος περιλαμβάνουν τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα όσπρια, μερικά φρούτα και τα εμπλουτισμένα δημητριακά και τα προϊόντα δημητριακών. Είναι πιθανό ότι αυτά τα στοιχεία υποτιμούν το πραγματική διαιτητική περιεκτικότητα σε φυλλικό οξύ, καθώς στο παρελθόν οι διαδικασίες εξαγωγής ή πέψης του φυλλικού οξέος δεν ήταν βέλτιστες. Μια τρι-ενζυμική προσέγγιση συνιστάται τώρα για την ανάλυση του φυλλικού οξέος σε δημητριακά, και δίνει ουσιαστικά υψηλότερα αποτελέσματα από παλαιότερες μεθόδους. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τις προσλήψεις του φυλλικού οξέος σε διαφορετικές τοποθεσίες, αλλά θα περίμενε κανείς ότι η κατάσταση είναι χειρότερη σε πληθυσμούς που βασίζονται σε μη εμπλουτισμένο σιτάρι ή ρύζι ως κύριο προϊόν, και να καταναλώνουν μικρές ποσότητες σε όσπρια και πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί οι χαμηλές συγκεντρώσεις του φυλλικού στον ορό συμβαίνει σε ορισμένες βιομηχανικές χώρες. Σε αντίθεση, 1 φλιτζάνι βρασμένα φασόλια ή 6 τορτίγιες αραβόσιτου το κάθε ένα παρέχει περίπου το 70% της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης (RDA) για το φυλλικό οξύ για ενήλικες γυναίκες, οπότε ο κίνδυνος ανεπάρκειας

μπορεί να είναι χαμηλός σε πληθυσμούς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αραβοσίτου και φασόλια, όπως σε πολλές χώρες της Λατινικής Αμερικής.

Υπάρχει ένα σημαντικό ποσό της έρευνας για την η σχέση μεταξύ του επιπέδου της διατροφικής πρόσληψης φυλλικού οξέος και της κατάστασης του φυλλικού οξέος, ως επί το πλείστον στο πλαίσιο της διερεύνησης δεσμών μεταξύ της πρόσληψης του φυλλικού οξέος και του κινδύνου για NTD, και η ανάγκη για εμπλουτισμός του φυλλικού οξέος. Μια ανασκόπηση των υφιστάμενων μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, αν η συνηθισμένη διατροφική πρόσληψη του φυλλικού οξέος είναι χαμηλή (≤ 100 μg / ημέρα), την προσθήκη 300 μg / ημέρα φυλλικό οξύ από εμπλουτισμένα τρόφιμα ή συμπληρώματα είναι επαρκής για να διατηρήσουν τα επίπεδα του φυλλικού οξέος, ακόμη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όταν οι απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ είναι σημαντικά υψηλότερες.

Βιοδιαθεσιμότητα φυλλικού οξέος. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η βιοδιαθεσιμότητα του φυλλικού είναι $\approx 100\%$ για τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος που λαμβάνονται με άδειο στομάχι, 85% για τα εμπλουτισμένα σε φυλλικό οξύ τρόφιμα (με βάση την απορρόφηση από εμπλουτισμένο χυμό πορτοκαλιού, καθώς δεν έχει αξιολογηθεί η απορρόφηση από ολόκληρα γεύματα) και 50% από τα τρόφιμα. Επειδή το 85% του φυλλικού οξύ απορροφάται όταν καταναλώνεται με το φαγητό, και το 50% του φυλλικού ζ των τροφίμων απορροφάται, το φυλλικό οξύ που λαμβάνεται με την τροφή είναι 1,7 φορές περισσότερο από ό, τι το διατροφικό φυλλικό οξύ. Αυτό σημαίνει ότι το περιεχόμενο του φυλλικού οξέος στα εμπλουτισμένα τρόφιμα θα πρέπει να υπολογίζεται ως εξής:

Διατροφικά Ισοδύναμα Φυλλικού = πραγματικό μg τροφικού φυλλικού + $(1,7 \times \mu\text{g}$ φυλλικού οξέος).

Η εγκυρότητα του πολλαπλασιαστή 1,7 υποστηρίχθηκε από μια μακροπρόθεσμη, ελεγχόμενη μελέτη σε γυναίκες που η διατροφή τους περιέχει φυλλικό, όπου η βιοδιαθεσιμότητα του τροφικού φυλλικού από μια μικτή διατροφή ήταν περίπου 60% απ'ότι του προστιθέμενου φυλλικού οξέος.

Υπάρχουν λίγα στοιχεία ότι άλλα θρεπτικά ή διαιτητικά συστατικά επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα του φυλλικού οξέος, συμπεριλαμβανομένων των διαιτητικών ινών, αν και τα οργανικά οξέα στον χυμό πορτοκαλιού μπορεί να μειώσουν τη δράση της εντερικής υδρολάσης του πτερουγλουταμινικού, η οποία έχει

βέλτιστο pH από 6 έως 7. Σε γενικές γραμμές, η δραστηριότητα της υδρολάσης του πτερουγλουταμινικού υπερβαίνει εκείνη που απαιτείται για να υδρολύσει τις συνήθεις ποσότητες πολυγλουταμινικών φυλλικών που καταναλώνονται, και στις περισσότερες, αν και όχι σε όλες, τις μελέτες, η βιοδιαθεσιμότητα των μονογλουταμινικών και των πολυγλουταμινικών φυλλικών είναι παρόμοια.

Απώλειες κατά την προετοιμασία των τροφίμων. Σε αντίθεση με το φυλλικό οξύ, τα φυλλικά των τροφίμων είναι σχετικά ασταθή στην οξείδωση και την θερμότητα, έτσι μεγάλες απώλειες μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της παρασκευής ή το μαγείρεμα των τροφίμων. Ο βρασμός καταστρέφει το 50% με 80% του φυλλικού οξέος στα πράσινα λαχανικά και το 50% στα όσπρια. Τεμαχισμός και άλεσμα του σπανακιού αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του φυλλικού οξέος, αλλά το ασκορβικό οξύ στα τρόφιμα βελτιώνει την σταθερότητα του φυλλικού οξέος. Υπάρχει μια ανεπαρκής πληροφόρηση σχετικά με τη συνολική επίδραση των μέτρων αυτών παρασκευής τροφίμων στην κατάσταση του φυλλικού οξέος.

Εγκυμοσύνη. Οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες που οφείλονται στην ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, και σε μικρότερο βαθμό ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, μπορεί να είναι μια αιτία της αναιμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, οι ελλείψεις του φυλλικού οξέος είναι σπάνιες στους δυτικούς πληθυσμούς, όπου η διατροφή είναι εμπλουτισμένη με φυλλικό οξύ. Λόγω του αυξημένου κίνδυνου για διαταραχές του νευρικού σωλήνα σε γυναίκες που είναι έχουν έλλειψη φυλλικού, οι προγεννητικές βιταμίνες συνήθως περιέχουν συμπληρωματικό φυλλικό οξύ (0,4 mg). Η πλειοψηφία των ελλείψεων του φυλλικού εμφανίζονται στην τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και η θεραπεία με από του στόματος φυλλικό οξύ σε δόσεις από 0,5 mg έως 1 mg χορηγούμενη δύο ή τρεις φορές την ημέρα είναι συνήθως επαρκής (Townsend, 2013).

Έχει τεκμηριωθεί ότι η μητρική ανεπάρκεια φυλλικού οξέος την περίοδο της εγκυμοσύνης είναι η αιτία για >50% των περιπτώσεων των διαταραχών του νωτιαίου σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων της δισχιδής ράχης, μηνιγγομυελοκήλη, και ανεγκεφαλία. Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης έχει επίσης συνδεθεί με μειωμένα τα επίπεδα φυλλικού οξέος στην μητέρα και αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης (Hcy). Οι συγκεντρώσεις άλλων θρεπτικών συστατικών όπως ο ψευδάργυρος και η βιταμίνη A, B6 και B12 επίσης μειώνονται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά θα επανέλθουν στο φυσιολογικό μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά

γέννηση ή / και δεν επηρεάζουν την έκβαση της εγκυμοσύνης (Wani, Hamid and Kaur, 2008).

Αυξημένες ανάγκες κατά τον θηλασμό. Οι συγκεντρώσεις του φυλλικού οξέος στο μητρικό γάλα διατηρούνται σχετικά καλώς ακόμη και όταν η πρόσληψη και η κατάσταση της μητέρας είναι κακή. Έτσι η γαλουχία, ειδικά αν παραταθεί, μπορεί να είναι μια αιτία της εξάντλησης του φυλλικού οξέος κάποιων γυναικών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η έλλειψη σιδήρου μειώνει σημαντικά την έκκριση φυλλικού γάλα σε αρουραίους, αλλά δεν είναι σαφές αν αυτό συμβαίνει και στους ανθρώπους.

Αλκοόλ. Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος, όπως αποδεικνύεται από τα χαμηλά επίπεδα του φυλλικού οξέος του ορού ή των ερυθροκυττάρων και αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης, είναι κοινή σε χρόνια αλκοολικούς ασθενείς. Στις ΗΠΑ πριν από τον εμπλουτισμό του αλευριού με φυλλικό οξύ, και στην Ευρώπη, η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος συνέβη στην πλειονότητα εκείνων που καταναλώνουν >80 g αιθανόλης ανά ημέρα. Αλκοολικοί με ηπατική νόσο έχουν ακόμη φτωχότερα επίπεδα φυλλικού οξέος από ό, τι εκείνους που δεν είναι αλκοολικοί. Σε μια μελέτη, το 78% είχαν χαμηλό φυλλικό οξύ στον ορό, και σε μια άλλη, το 33% είχε μεγαλοβλαστική μυελού των οστών.

Πολλαπλοί παράγοντες συμβάλλουν στην πρόκληση της ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος στον χρόνιο αλκοολισμό. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος, η κακή απορρόφηση του φυλλικού οξέος που οφείλεται σε διαταραχή της μεταγραφής του εντερικού μεταφορέα του φυλλικού οξέος, μειωμένη ηπατική πρόσληψη και αποθήκευση και αυξημένη απέκκριση (Allen, 2008).

Κοιλιοκάκη. Η κοιλιοκάκη είναι μια πολυπαραγοντική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από δυσαπορρόφηση και τραυματισμό του λεπτού εντέρου λόγω της ευαισθησίας του έντερο στις προλαμίνες των δημητριακών. Το ελαττωματική περιοχή στην κοιλιοκάκη είναι το εγγύς λεπτό έντερο, το οποίο είναι η κύρια περιοχή για την πρόσληψη του φυλλικού οξέος από τον εντερικό αυλό. Οι μελέτες δείχνουν την παρουσία χαμηλών ορού / εγκεφαλονωτιαίο υγρού (ENY) συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος σε ασθενείς που πάσχουν από την νόσο της κοιλιοκάκη. Η μείωση των επιπέδων του φυλλικού οξέος στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό βρέθηκαν να οφείλονται σε βλάβης της εντερικής απορρόφησης του φυλλικού οξέος, και σε

ελαττωματική μεταφορά του φυλλικού οξέος κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στην περίπτωση της επιληψίας και της εγκεφαλικής ασβεστοποίησης, σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Η κοινή αιματολογική εκδήλωση της κοιλιοκάκης περιλαμβάνει την αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου, βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος.

Φάρμακα. Η χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών σχετίζεται με την ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος. Παρακάτω, είναι μερικά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως από τον άνθρωπο, καθώς και οι αλληλεπιδράσεις τους με το φυλλικό οξύ.

- **Αντισυλληπτικά**

Το από του στόματος αντισυλληπτικό μειώνει τα επίπεδα του φυλλικού οξέος του ορού και των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC), πιθανών λόγω της μειωμένης απορρόφησης, αυξημένης κάθαρσης στον ορό, αυξημένη απέκκριση μέσω των ούρων, και επαγωγή των ηπατικών ένζυμων. Σε ένα μοντέλο αρουραίου, η θεραπεία από του στόματος λήψη αντισυλληπτικού οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα φυλλικού οξέος πλάσματος και RBC, που συνδέονται με την μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία. Επιπλέον, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικό παρουσιάζουν χαμηλότερο φυλλικό των RBC στο πρώτο τρίμηνο από τους μη χρήστες. Μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά και επίσης καπνίζουν, και τα δύο εκ των οποίων επηρεάζουν την κατάσταση του φυλλικού οξέος, είχαν περισσότερες πιθανότητες να γεννήσουν παραμορφωμένα βρέφη. Αυτό υποδηλώνει το ρόλο της κατάστασης του φυλλικού της μητέρας στον τομέα της υγείας των βρεφών. Οι επιληπτικές γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά από του στόματος και αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, επειδή λαμβάνουν περισσότερα από ένα φάρμακο που μειώνει το φυλλικό οξύ και πολλές βιώνουν αντισυλληπτική ανεπάρκεια. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες που παίρνουν χαμηλές δόσεις από του στόματος αντισυλληπτικά (20 μg αιθυνυλεστραδιόλη) έχουν φυσιολογικά επίπεδα φυλλικού οξέος στον ορό.

- **Σπασμολυτικά**

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει στοιχεία για επιδείνωση της κατάστασης του φυλλικού οξέος που σχετίζεται με τη χρόνια χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Τα αντιεπιληπτικά όπως η φαινοβαρβιτάλη, η πριμιδόνη, η

καρβαμαζεπίνη, το βαλπροϊκό οξύ και η φαινοτοΐνη έχουν μεγάλη επίδραση στα επίπεδα του φυλλικού οξέος των ιστών στους αρουραίους. Η χρόνια θεραπεία φαινοτοΐνης μειώνει τις συνολικές συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος του ήπατος και του εγκεφάλου κατά 66% και 25%, αντίστοιχα. Το φυλλικό οξύ που μειώνεται με την επίδραση της φαινοτοΐνης είναι καλά τεκμηριωμένη, αλλά ο μηχανισμός δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Μελέτες σε ποντίκια υποδεικνύουν ότι η φαινοτοΐνη διαταράσσει το ηπατικό φυλλικό οξύ, μειώνοντας την δράση της αναγωγάσης 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνονται οι συγκεντρώσεις του τετραϋδροφυλλικού και να μειώνονται οι συγκεντρώσεις του 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικού. Μειώνει επίσης την δραστηριότητα του διυδροφυλλικής αναγωγάσης σε ορισμένους ασθενείς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη εμφάνισαν μειωμένες συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος ορού. Τόσο η φαινοβαρβιτάλη όσο και η πριμιδόνη μειώνουν τα επίπεδα του φυλλικού οξέος και στους αρουραίους και στους ανθρώπους. Μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ φαινοβαρβιτάλης ορού και των συγκεντρώσεων φυλλικού οξέος στον ορό έχει αναφερθεί. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν η φαινοβαρβιτάλη συνδυάζεται με άλλα φάρμακα μείωσης του φυλλικού οξέος. Έτσι, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μειώνουν τα επίπεδα του φυλλικού οξέος του ορού καθώς και τα επίπεδα του ηπατικού φυλλικού οξέος, είτε μέσω της αύξησης του καταβολισμού του φυλλικού οξέος είτε επηρεάζοντας τις εξαρτώμενες αντιδράσεις του φυλλικού οξέος.

- **Άλλα φάρμακα**

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος που χρησιμοποιείται συχνά και με επιτυχία στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης, του άσθματος, της φλεγμονώδης νόσου του εντέρου (IBS), και του καρκίνου. Σε ασθενείς με λευχαιμία, η χορήγηση της μεθοτρεξάτης έχει ως αποτέλεσμα μεγαλοβλαστικές αλλαγές στον μυελό των οστών και αυτές οι μορφολογικές ενδείξεις, υποδηλώνουν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, που μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια μεταφοράς του φυλλικού οξέος. Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα λαμβάνοντας μεθοτρεξάτη αναφέρονται συχνά να έχουν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος με μειωμένες τις αποθήκες του φυλλικού οξέος. Αυτό μπορεί να γίνεται επειδή η μεθοτρεξάτη αναστέλλει το ένζυμο MTHFR που καταλύει την μετατροπή του 5, 10-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού σε 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικό. Ως εκ τούτου, η αύξηση της κατανάλωσης φυλλικού έχει προταθεί σε αυτούς τους

ασθενείς. Άλλα φάρμακα και συγκεκριμένα η πυριμεθαμίνη και η σουλφασαλαζίνη είναι αναστολείς της διυδροφυλλικής ρεδοκτάσης και μπορεί να επηρεάσει την κατάσταση του φυλλικού οξέος. Σε μια άλλη μελέτη, η κυκλοσερίνη που χορηγείται σε συνδυασμό με ισονιαζίδη παράγουν χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος στον ορό. Η θεραπεία με 5-αμινοσαλικυλικό οξύ έχει θεωρηθεί ότι προκαλεί υπερομοκυστεϊναιμία μέσω της αναστολής της απορρόφησης του φυλλικού οξέος σε νοσούντες ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Σε αντίθεση, δεν υπάρχει τέτοια σχέση μεταξύ των επιπέδων ομοκυστεϊνης στο πλάσμα με χορήγηση του 5-αμινοσαλικυλικού οξέος που να έχει βρεθεί σε πρόσφατες μελέτες (Wani, Hamid and Kaur,2008).

4.7 Συνιστώμενη πρόσληψη B12 και φυλλικού οξέος

Βιταμίνη B12

Οι απαιτήσεις για τη βιταμίνη B12 προσδιορίζονται με βάση το ποσό που απαιτείται για τη διατήρηση της αιματολογικής κατάστασης και των φυσιολογικών τιμών της βιταμίνης B12 στον ορό. Μια υποτιθέμενη απορρόφηση 50 % έχει περιληφθεί στον καθορισμό του EAR.

Πίνακας 1.9: Διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς για το φυλλικό οξύ ανά ομάδα πληθυσμού.

Τιμές DRI (µg/day)						
	EAR ^a		RDA ^b		AI ^c	UL ^d
Ομάδα πληθυσμού	Αγόρια	Κορίτσια	Αγόρια	Κορίτσια		
Βρέφη						
0-6 μηνών					0.4	
7-12 μηνών					0.5	
Παιδιά						
1-3 χρονών	0.7	0.7	0.9	0.9		
4-8 χρονών	1.0	1.0	1.2	1.2		
9-13 χρονών	1.5	1.5	1.8	1.8		
14-18 χρονών	2.0	2.0	2.4	2.4		
Ενήλικες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες		
19-30 χρονών	2.0	2.0	2.4	2.4		
31-50 χρονών	2.0	2.0	2.4	2.4		
51-70 χρονών	2.0	2.0	2.4 ^e	2.4 ^e		

>70 χρονών	2.0	2.0	2.4 ^e	2.4 ^e		
Εγκυμοσύνη						
<18 χρονών		2.2		2.6		
19-50 χρονών		2.2		2.6		
Θηλασμός						
<18 χρονών		2.4		2.8		
19-50 χρονών		2.4		2.8		

a EAR = Μέση Εκτιμώμενη Απαιτήση

b RDA = Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη

c AI = Επαρκής Πρόσληψη

d UL = Ανώτατη Πρόσληψη. Τα δεδομένα ήταν ανεπαρκή για να οριστεί η τιμή UL. Στην απουσία UL, η επιπλέον προσοχή μπορεί να δικαιολογείται σε επίπεδα πρόσληψης πάνω από την συνιστώμενη πρόσληψη.

e Επειδή το 10-30% των ανθρώπων μεγαλύτερης ηλικίας μπορεί να μην απορροφούν τρόφιμα με δεσμευμένη την βιταμίνη B12, για άτομα >50 χρονών συστήνεται η μεγαλύτερη ποσότητα αυτής να προκύπτει από τρόφιμα εμπλουτισμένα με B12 ή από συμπληρώματα βιταμίνης B12.

Πηγή: Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements, 2006, Institute of Medicine of the National Academies.

Φυλλικό οξύ

Οι απαιτήσεις για φολικό οξύ γίνονται με βάση την ποσότητα των διατροφικών ισοδυνάμων του φυλλικού (DFEs) που απαιτείται για τη διατήρηση του φυλλικού των ερυθρών αιμοσφαιρίων· βοηθητικά δεδομένα σχετικά με τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης πλάσματος και του φυλλικού οξέος στο πλάσμα επίσης έχουν ληφθεί υπόψη. Το DFE ρυθμίζεται σχεδόν σε 50% χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα του φολικού των τροφίμων σε σύγκριση με εκείνη του φολικού οξέος, τέτοια ώστε:

1 DFE = 1 μg φυλλικού οξέος τροφίμων = 0,6 μg φολικού οξέος από εμπλουτισμένα τρόφιμα ή ως συμπλήρωμα που καταναλώνεται με το φαγητό = 0,5 μg φολικού οξέος από συμπλήρωμα που λαμβάνεται με άδειο στομάχι.

Επί του παρόντος, οι ετικέτες διατροφής δεν κάνουν διάκριση μεταξύ των πηγών του φυλλικού οξέος (φυλλικό οξύ τροφίμων και φολικό οξύ), ή να αναφέρεται η περιεκτικότητα του φυλλικού οξέος σε DFEs. 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 για να χρησιμοποιηθεί η μείωση των κινδύνων από αυτές τις συνθήκες, ως βάση για

τον καθορισμό των απαιτήσεων του φυλλικού οξέος (Otten, Hellwig & Meyers, 2006).

Πίνακας 1.9: Διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς για το φυλλικό οξύ ανά ομάδα πληθυσμού.

Τιμές DRI (µg/day ^a)						
Ομάδα πληθυσμού	EAR ^b		RDA ^c		AI ^d	UI ^{e,f}
	Αγόρια	Κορίτσια	Αγόρια	Κορίτσια		
Βρέφη						
0-6 μηνών					65	ND ^g
7-12 μηνών					80	ND
Παιδιά						
1-3 χρονών	120	120	150	150		300
4-8 χρονών	160	160	200	200		400
9-13 χρονών	250	250	300	300		600
14-18 χρονών	330	330	400	400 ^h		800
Ενήλικες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες		
19-30 χρονών	320	320	400	400 ^h		1000
31-50 χρονών	320	320	400	400 ^h		1000
51-70 χρονών	320	320	400	400		1000
>70 χρονών	320	320	400	400		1000
Εγκυμοσύνη						
<18 χρονών		520		600 ⁱ		800
19-50 χρονών		520		600 ⁱ		1000
Θηλασμός						
<18 χρονών		450		500		800
19-50 χρονών		450		500		1000

a Ως διαιτητικά ισοδύναμα φυλλικού οξέος (DFEs). 1 DFE = 1 mg φυλλικού οξέος τροφίμων = 0,6 mg φυλλικού οξέος από εμπλουτισμένα τρόφιμα ή ως συμπλήρωμα που καταναλώνεται με το φαγητό = 0,5 mg φυλλικού οξέος από ένα συμπλήρωμα που λαμβάνεται με άδειο στομάχι.

b EAR = Μέση Εκτιμώμενη Απαιτήση

c RDA = Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη

d AI = Επαρκής Πρόσληψη

e UL = Ανώτατη Πρόσληψη. Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά, η UL αντιπροσωπεύει την συνολική πρόσληψη από τα τρόφιμα, το νερό, και τα συμπληρώματα.

f Η τιμή UL για το φυλλικό οξύ εφαρμόζεται για τις συνθετικές μορφές που λαμβάνονται από τα συμπληρώματα, τα εμπλουτισμένα τρόφιμα, ή έναν συνδυασμό των δύο.

g ND = Μη προσδιορίσιμες. Αυτή η τιμή δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω της έλλειψης δεδομένων για ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτή την ηλικιακή ομάδα και ανησυχία όσον αφορά την έλλειψη ικανότητας να χειρίζονται υπερβολικές ποσότητες. Πηγή της πρόσληψης θα πρέπει να είναι μόνο από τα τρόφιμα για να αποτραπούν τα υψηλά επίπεδα πρόσληψης.

h Για να μειωθεί ο κίνδυνος των βλαβών του νευρικού σωλήνα, οι γυναίκες ικανές να μείνουν έγκυες θα πρέπει να λαμβάνουν 400 mg φολικού οξέος καθημερινά από εμπλουτισμένα τρόφιμα, συμπληρώματα, ή και τα δύο, εκτός από την κατανάλωση τροφίμων με φυλλικό οξύ από μια διατροφική ποικιλία.

i Υποτίθεται ότι οι γυναίκες θα συνεχίσουν να καταναλώνουν 400 mg από συμπληρώματα ή εμπλουτισμένα τρόφιμα μέχρι να επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη τους και εισέρχονται στην προγεννητική φροντίδα, η οποία συνήθως συμβαίνει μετά από το τέλος της περιόδου σύλληψης ως-την κρίσιμη στιγμή για τον σχηματισμό του νευρικού σωλήνα.

Πηγή: Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements, 2006, Institute of Medicine of the National Academies.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Μεγαλοβλαστική αναιμία

5.1 Ορισμός

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει την αναιμία ως την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης <12gr/dL για τις μη εγκυμονούσες μητέρες και <13gr/dL για τους άντρες.

Οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες αποτελούν μια ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεγάλων ερυθροβλαστών καθώς και άλλων διακριτών μορφολογικών γνωρισμάτων στα αναπτυσσόμενα ερυθροκύτταρα του μυελού των οστών (Παπουτσέλης, Δούβαλη & Κοτσιανίδης, 2013).

Η μεγαλοβλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται από πολλά και μεγάλα ανώριμα και δυσλειτουργικά ερυθρά αιμοσφαίρια (μεγαλοβλάστες) στον μυελό των οστών και από υπερκατάτμητα ουδετερόφιλα. Η μεγαλοβλαστική αναιμία περιλαμβάνει διατροφικές ανεπάρκειες που σχετίζονται με το φυλλικό οξύ και την βιταμίνη B12 και την κακοήθη αναιμία. Η μεγαλοβλαστική αναιμία περιλαμβάνεται στην ομάδα των μακροκυτταρικών αναιμιών (Μέσος όγκος ερυθρών – MCV >100fL). Η μακροκυτταρική αναιμία περιλαμβάνει επίσης την αναιμία σχετιζόμενη με τον χρόνιο αλκοολισμό (με ή χωρίς ηπατοπάθεια), ανεπάρκεια του θυρεοειδούς και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (Bope and Kellerman, 2013).

5.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες εμφανίζονται συνήθως σε συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού. Γυναίκες που έχουν ανεπαρκείς αποθήκες για εγκυμοσύνη, βρέφη από ανεπαρκείς μητέρες, ηλικιωμένα άτομα, άτομα με ατροφική γαστρίτιδα και χρόνιοι αλκοολικοί μπορεί να είναι σε κίνδυνο για μεγαλοβλάστωση λόγω μειωμένης πρόσληψης ή απορρόφησης του φυλλικού και / ή βιταμίνης B12 (Nelms et al, 2011).

Στους ενήλικες, ο επιπολασμός της αναιμίας ποικίλει από χώρα σε χώρα, την εθνικότητα και την κατάσταση υγείας του ασθενούς. Οι συνθήκες διαβίωσης μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον επιπολασμό της αναιμίας. Παρ' όλα αυτά όμως, η επικράτηση της αναιμίας αυξάνεται με την αύξηση την αύξηση της ηλικίας, ιδιαίτερα μετά τα 60-65 έτη και αυξάνεται απότομα μετά τα 80 έτη (Bore and Kellerman, 2013). Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της μεγαλοβλαστική αναιμία αναφέρεται ότι αγγίζει περίπου το 12% των υπερηλικών στις αναπτυσσόμενες χώρες (Παπουτσέλης, Δούβαλη & Κοτσανίδης, 2013).

Η μακροκυττατική αναιμία της εγκυμοσύνης είναι συνήθως μεγαλοβλαστική και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα της ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος. Σε μια μελέτη στην Ινδία, η μακροκυττατική αναιμία επισύρει μια πιο αρνητική πρόγνωση και για την μητέρα και το παιδί απ' ότι η ανεπάρκεια σιδήρου. Αν και η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος είναι συνηθισμένη κατά την εγκυμοσύνη, η συχνότητα της εξαρτάται και από τον πληθυσμό μελέτης. Ο επιπολασμός ποικίλει από 1% μέχρι 50% των εγκύων ασθενών. Στην Βόρεια Αμερική, ο επιπολασμός είναι 1% με 4%. Όλες οι ασθενείς με χαμηλές συγκεντρώσεις ορού δεν αναπτύσσουν απαραίτητα μεγαλοβλαστική αναιμία. Αυτές που θα αναπτύξουν, συχνά είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος πριν την εγκυμοσύνη (Greer et al, 2014).

Η μεγαλοβλαστική αναιμία στα παιδιά συνήθως προκύπτει από την ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος που απαιτούνται ως συν-παράγοντες για την σύνθεση της νουκλεοπρωτεΐνης. Στις υποανάπτυκτες ή αναπτυσσόμενες χώρες, η διατροφική μεγαλοβλαστική αναιμία εμφανίζεται σε ηλικία μεταξύ 3 και 18 μηνών συνήθως σε παιδιά που τρέφονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα λόγω υποσιτισμού της μητέρας και των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος στο μητρικό γάλα (Taskesen et al, 2009). Οι μελέτες σχετικά με την κατάσταση της βιταμίνης B12 σε παιδιά έχουν περιοριστεί σε παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες χορτοφάγους και είναι πιθανό αυτά τα παιδιά να είχαν χαμηλά αποθέματα βιταμίνης B12.

Σε μια μελέτη στην Νότια Αφρική, συμμετείχαν 156 βρέφη, τα οποία τον πρώτο χρόνο της ζωής τους εξετάστηκαν για διατροφικές αναιμίες λόγω ανεπάρκειας σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12. Στα 127 από τα 156 βρέφη έγινε λήψη δειγμάτων αίματος και τα 66 βρέθηκαν να έχουν αναιμία σύμφωνα με τον ορισμό της αναιμίας του WHO, όπου στα βρέφη η αναιμία ορίζεται σε συγκέντρωση

αιμοσφαιρίνης Hb<11gr/dL. Από αυτά τα 66 βρέφη με αναιμία τα 33 (50,0%) είχαν ανεπάρκεια σιδήρου, 9 (13,6%) είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και 16 (24,2%) είχαν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος (Mamabolo and Alberts, 2014).

Η ατροφική γαστρίτιδα είναι μια κατάσταση στην οποία τα διαφοροποιημένα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου καταστρέφονται, με αποτέλεσμα σε μη φυσιολογική χαμηλή παραγωγή οξέος στο στομάχι. Όταν η ατροφική γαστρίτιδα είναι αυτοάνοση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την κακοήθη αναιμία. Η κακοήθης αναιμία είναι μια μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης B12, στην οποία παρατηρείται έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα, ο οποίος διευκολύνει την απορρόφηση της B12 στον τερματικό ειλεό.

Η αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα ιστορικά πιστεύεται ότι επηρεάζει τις γυναίκες με καταγωγή από την βόρεια Ευρώπη, αν και πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι επηρεάζονται περισσότερο οι πληθυσμοί των λευκών, των αφροαμερικάνων και των ισπανών σε παρόμοια ποσοστά. Μη διαγνωσμένη κακοήθης αναιμία με αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα έχει βρεθεί στο 2% των ενήλικων άνω των 60 ετών με μεγαλύτερη επικράτηση στα υποσύνολα των αφροαμερικανών και λευκών γυναικών (Berstein and Munoz, 2016)

Η αναιμία είναι κοινή σε άτομα με χρόνια αλκοολισμό και οι αιτιολογίες τους είναι πολυπαραγοντικές. Ανάμεσα σε 121 ασθενείς με αναιμία και αλκοολισμό που εισήχθησαν σε ένα μεγάλο δημοτικό νοσοκομείο πριν τον εμπλουτισμό με φυλλικό οξύ στις ΗΠΑ, το 34% είχαν μεγαλοβλαστική που συνάδει με ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος, 23% είχαν σιδηροβλαστικό μυελό των οστών που συνάδει με ανεπάρκεια της βιταμίνης B6 και οι αποθήκες του σιδήρου ήταν απύσες από τον μυελό των οστών στο 13% των ασθενών (Bailey, 2009).

5.3 Αιτιολογία-Παράγοντες κινδύνου

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η συνήθης αιτία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας είναι η έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος, ωστόσο μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές του μεταβολισμού των παραπάνω στοιχείων ή ακόμα και σε διαταραχές στη σύνθεση DNA (Παπουτσέλης, Δούβαλη & Κοτσανίδης, 2013).

- Ανεπάρκεια βιταμίνης B12

Η μεγαλοβλαστική αναιμία είναι επίσης ένα σύμπτωμα των διαταραγμένων επίπεδων της βιταμίνης B12. Αυτή η κατάσταση, η οποία είναι πιο διαδεδομένη στους ηλικιωμένους, συνήθως προκύπτει από δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B12. Ωστόσο, η αναιμία που προκύπτει είναι ίδια με εκείνη του φυλλικού οξέος. Η κλασσική κακοήθης αναιμία προκαλείται από την ανικανότητα να απορροφηθεί η βιταμίνη B12, ως αποτέλεσμα της έλλειψης παραγωγής του ενδογενούς παράγοντα (IF). Η νόσος σχετίζεται με την ηλικία και συνήθως οφείλεται σε καταστροφή των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου, η οποία προκαλείται από μια αυτοάνοση ασθένεια στην οποία αντισώματα παράγονται για H^+ , K^+ -ΑΤΡάσης ή IF. Επειδή οι αποθήκες της βιταμίνης B12 στο σώμα συνήθως είναι άφθονες κατά την έναρξη της ασθένειας και η εξάντληση των αποθηκών σώματος είναι αργή, μπορεί να χρειαστούν πολλά χρόνια πριν εμφανιστούν τα συμπτώματα ανεπάρκειας. Η καταστροφή των τοιχωματικών κυττάρων μειώνει την παραγωγή οξέως, πράγμα που δυσχεραίνει επίσης την απελευθέρωση της διαιτητικής βιταμίνης από την πρωτεΐνη-δεσμευτή. Ο επιπολασμός των μη θεραπεύσιμων ηλικιωμένων ατόμων με κακοήθη αναιμία έχει εκτιμηθεί να είναι περίπου 2%. Η δυσαπορρόφηση της διαιτητικής βιταμίνης B12 επίσης, μπορεί να προκύψει από οποιαδήποτε κατάσταση μειωμένης παραγωγής οξέος ή παγκρεατική ανεπάρκεια. Ο επιπολασμός της ατροφικής γαστρίτιδας σε άτομα 50 ετών και άνω έχει εκτιμηθεί σε 10% έως 30%, και πολλοί ηλικιωμένοι άνθρωποι υποφέρουν από λοίμωξη από *Helicobacter pylori*. Αυτές καταλήγουν σε μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης B12 των τροφίμων λόγω της μειωμένης ικανότητας να απελευθερωθεί η βιταμίνη από την πρωτεΐνη-δεσμευτή, ενώ η απορρόφηση της συνθετικής βιταμίνης B12 με την απουσία των τροφίμων είναι άθικτη (Shane, 2008).

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί να παρουσιάσουν παραισθήσεις που σχετίζονται με την περιφερική νευροπάθεια, κακή ή αυστηρή χορτοφαγική διατροφή, την έλλειψη των κοινωνικοοικονομικών πόρων, συμπτώματα που σχετίζονται με το έντερο (συμπεριλαμβανομένου της διάρροιας) ή το ιστορικό χειρουργικής επέμβασης του εντέρου για την απώλεια βάρους. Τα ευρήματα στη φυσική εξέταση μπορεί να περιλαμβάνουν νευρολογικά σημάδια όπως αταξία, μειωμένη ιδιοδεκτικότητα, και δονητική αίσθηση. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν χαλασμένα δόντια ή μη ειδική στοματίτιδα ή γλωσσίτιδα.

Επειδή οι έγκυες γυναίκες συνήθως παίρνουν φυλλικό οξύ στις προγεννητικές βιταμίνες, η μακροκυτταρική αναιμία είναι πολύ λιγότερο κοινή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Άλλες όχι τόσο συχνές αιτίες περιλαμβάνουν το *Diphyllobothrium latum* (δηλαδή, ψάρια ταινίας) λοίμωξη ή κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού της κοβαλαμίνης συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Imerslund (μια εκ γενετής δυσασπορόρροφηση της βιταμίνης B12 που σχετίζεται με πρωτεϊνουρία). Μόνο το 10% των ατόμων με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 είναι στην πραγματικότητα αναιμικά (Kaferle and Strzoda, 2009).

- Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος

Η μεγαλοβλαστική αναιμία είναι το κλινικό σύμπτωμα του φυλλικού οξέος. Αυτή η κλινική εκδήλωση είναι το αποτέλεσμα μιας υποκείμενης βιολογικής διαταραχής της διαταραγμένης σύνθεσης του DNA. Η μεγαλοβλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται με μεγαλύτερα από τα κανονικά πρόδρομα ερυθροκύτταρα (μεγαλοβλάστες) στον μυελό των οστών, μακροκύτταρα στο περιφερικό αίμα και γιγαντιαία στη μορφολογία των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων. Ανεπαρκή ή χαμηλά επίπεδα φυλλικού δεν είναι ασυνήθιστο ακόμα και στους πληθυσμούς που τρέφονται καλά. Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα των αυξημένων απαιτήσεων ή της μειωμένης διαθεσιμότητας, με την κλινική ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος να είναι περισσότερο πιθανό να είναι παρούσα όταν και τα δύο συμβαίνουν ταυτόχρονα.

Η εγκυμοσύνη ευρέως αναγνωρίζεται ως μια περίοδος που οι απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ αυξάνονται για να διατηρηθεί η αυξημένη ζήτηση για φυλλικό οξύ που σχετίζεται με την ταχεία αναπαραγωγή των κυττάρων και την ανάπτυξη του εμβρύου, του πλακούντα και του μητρικού ιστού. Η ανακάλυψη του φυλλικού οξέος στην πραγματικότητα μπορεί να αποδοθεί σε εκθέσεις όπου οι περιπτώσεις της μακροκυτταρικής αναιμίας σε έγκυες γυναίκες από την Ινδία που ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με ακατέργαστο συκώτι ή εκχύλισμα μαγιάς· το ενεργό συστατικό που υπάρχει πλούσιο και στις δύο πηγές τροφίμων αργότερα αναγνωρίστηκε ως το φυλλικό οξύ και συντίθεται με επιτυχία. Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος στην εγκυμοσύνη είναι ένας σημαντικός παράγοντας, διότι συνδέεται με μια σειρά από ανεπιθύμητες εκβάσεις όπως η πρόωρη απώλεια κύησης, η καθυστερημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη, το χαμηλό βάρος γέννησης, ο πρόωρος τοκετός και νεογνική ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος. Έτσι, αν και οι προσπάθειες για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο

επίπεδο επικεντρώνονται στις ανάγκες για φυλλικό ιδιαίτερα για να αποτραπούν ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTD) στην αρχή της εγκυμοσύνης, το φυλλικό οξύ παίζει σημαντικό ρόλο σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης διατηρώντας την μητρική και νεογνική υγεία και προλαμβάνοντας την ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος στην μητέρα και τις δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης. Εκτός από την εγκυμοσύνη, οι απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ αυξάνονται σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αναιμιών, κακοήθεια και σε ασθενείς υπό νεφρική αιμοκάθαρση. Αρκετά συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα (π.χ. μερικά αντιεπιληπτικά φάρμακα και η σουλφασαλαζίνη που χρησιμοποιείται στην φλεγμονώδη νόσο του εντέρου) μπορεί επίσης να αυξήσουν τις απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ, επειδή με κάποιο τρόπο παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι καλά κατανοητοί.

Μερικές καταστάσεις δυσαπορρόφησης μπορεί να μειώσουν την διαθεσιμότητα του φυλλικού οξέος παρά την επαρκή διαιτητική πρόσληψη. Για παράδειγμα, η κοιλιοκάκη, μια γενετικά καθοριζόμενη χρόνια φλεγμονώδης εντερική πάθηση που προκαλείται από την κατάποση γλουτένης, συνήθως οδηγεί σε εξάντληση του φυλλικού οξέος σε μη-διαγνωσμένους ασθενείς και σε εκείνους που βρέθηκαν να έχουν διαρκή βλάβη του βλεννογόνου, μολονότι προφανώς ακολουθούσαν μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Ο χρόνιος αλκοολισμός σχετίζεται με σοβαρή ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, οι αιτίες για τον οποίο είναι πολυάριθμες, συμπεριλαμβανομένης της κακής διατροφικής πρόσληψης, της εντερικής δυσαπορρόφησης, της μειωμένης ηπατικής πρόσληψης με μειωμένη αποθήκευση του ενδογενούς φυλλικού και την αύξηση της νεφρικής απέκκρισης.

Χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος μπορεί ωστόσο να προκύψουν ακόμη και στην απουσία ασθένειας ή άλλους παράγοντες που αυξάνουν τις απαιτήσεις ή προκαλούν εντερική δυσαπορρόφηση του φυλλικού οξέος. Η διαιτητική πρόσληψη του φυλλικού μπορεί να κρίνεται μη ικανοποιητική στη διατροφή πολλών ανθρώπων, τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις υπανάπτυκτες χώρες, αν και μπορεί να είναι επαρκείς για την πρόληψη της μεγαλοβλαστικής αναιμίας, είναι συχνά ανεπαρκείς στην επίτευξη μιας βιοχημικής κατάστασης του φυλλικού που σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για NTD και δυνητικά άλλες παθήσεις που σχετίζονται με το φυλλικό. Αυτή η υπο-διάταξη του φυλλικού γενικά αποδίδεται στην κακή σταθερότητα και ατελή βιοδιαθεσιμότητα των φυλλικών στα φυσικά τρόφιμα, όταν

συγκρίθηκε με την συνθετική μορφή της βιταμίνης, το φυλλικό οξύ (McNulty et al, 2012).

- Άλλα αίτια της μεγαλοβλαστικής αναιμίας

Ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η υδροξουρία, η 6-μερκαπτοπουρίνη και η αρασυτίνη παρεμποδίζουν την αντιγραφή του DNA είτε λόγω μειωμένης παραγωγής νουκλεοτιδικών προβαθμίδων είτε λόγω αναστολής της δράσης της DNA πολυμεράσης και προκαλούν μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις με φυσιολογικά επίπεδα B12 και φυλλικού οξέος. Επίσης, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη HIV λοίμωξη (αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης) εμπλέκονται στη σύνθεση του DNA και οδηγούν σε μακροκυττάρωση με μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις, συνήθως χωρίς αναιμία. Μεγαλοβλαστική αναιμία παρατηρείται και στην οροτική οξουρία όπου η διαταραχή οφείλεται σε ελαττωματική λειτουργία των ενζύμων της οδού βιοσύνθεσης των πουρινών. Συνοδεύεται από ανοσολογική ανεπάρκεια και αντιμετωπίζεται με χορήγηση ουριδίνης. Μια ακόμη περίπτωση μεγαλοβλαστικής αναιμίας που δεν οφείλεται σε ανεπάρκεια B12 ή φυλλικού και απαντά στη θειαμίνη είναι το σπάνιο οικογενές σύνδρομο που οφείλεται σε γενετική ανωμαλία του μεταφορέα της θειαμίνης και συνδυάζεται με σακχαρώδη διαβήτη, κώφωση και παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών στο μυελό. Μεγαλοβλαστική αναιμία είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) χωρίς ωστόσο ακόμη να έχει αποσαφηνιστεί η παθοφυσιολογία αυτής της διαταραχής. Οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών περιλαμβάνουν μεγαλοβλαστικές μεταβολές, ανωμαλίες του πυρήνα, κατάτμηση του πυρήνα, πολυπύρηνους ερυθροβλάστες, πυρηνικές γέφυρες, κενोटόπια και ενίοτε δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες. Στο επίχρισμα αίματος ανευρίσκονται ποικίλες μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων όπως μακροκύτταρα, οβαλοκύτταρα, μικροκύτταρα, σχιστοκύτταρα, βασίφιλη στίξη, σωματία Howell – Jolly και εμπύρηννα ερυθρά. Στην περίπτωση των ΜΔΣ η αναιμία συνοδεύεται από υποκατάτμητα ουδετερόφιλα και όχι υπερκατάτμητα όπως συμβαίνει σε έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος (Παπουτσέλης, Δούβαλη & Κοτσιανίδης, 2013).

5.4 Συνέπειες – Συμπτώματα

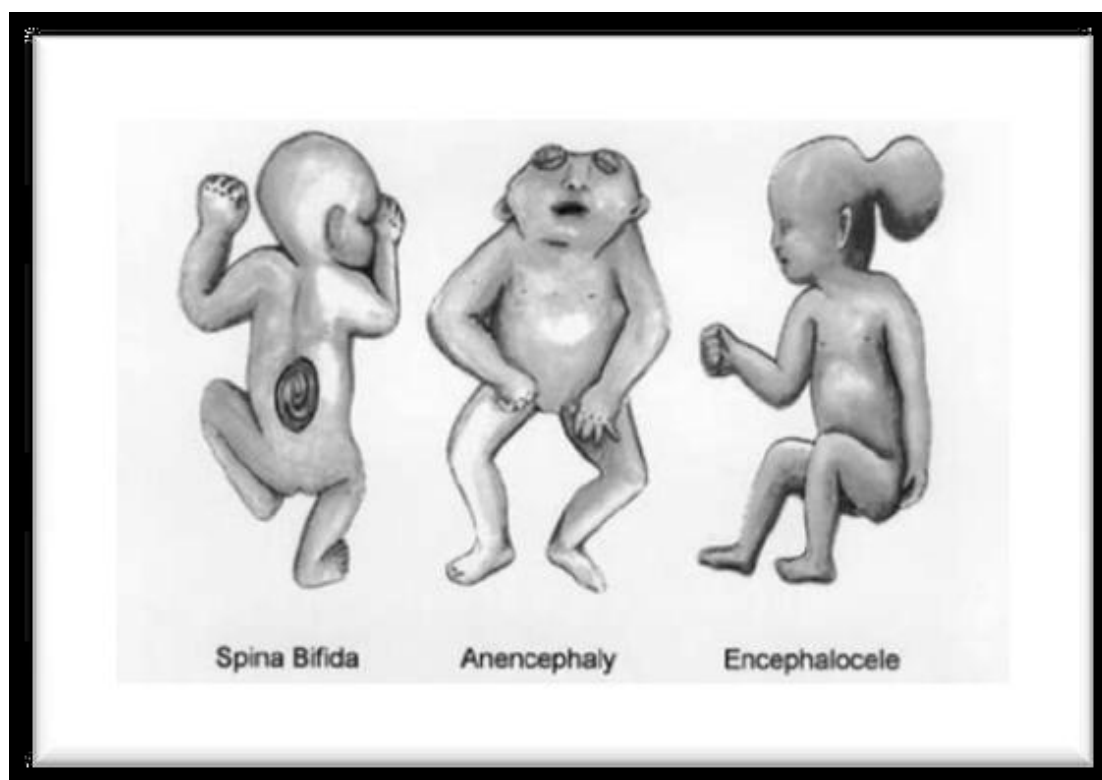
Η έναρξη της μεγαλοβλαστικής αναιμίας είναι ύπουλη, με βαθμιαία και προοδευτική εμφάνιση των συμπτωμάτων και των ενδείξεων της αναιμίας (Hoffbrand & Moss, 2011). Η κόπωση και η κακουχία είναι τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά στις πιο σοβαρές περιπτώσεις αναιμίας, ενώ επίσης παρατηρείται ανορεξία, απώλεια βάρους, διαρροϊκές κενώσεις ή δυσκοιλιότητα (Παπουτσέλης, Δούβαλη & Κοτσανίδης, 2013). Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει μέτριο ίκτερο λόγω της υπερβολικής βλάβης της αιμοσφαιρίνης ως αποτέλεσμα της αυξημένης αναποτελεσματικής ερυθροποίησης στον μυελό των οστών. Γλωσσίτιδα (χοντρή-κόκκινη ευαίσθητη γλώσσα), γωνιακή στοματίτιδα και ήπια συμπτώματα δυσασπορρόφησης και απώλεια βάρους μπορεί να εμφανιστούν λόγω ανωμαλίας του επιθηλίου. Η πορφύρα ως αποτέλεσμα της θρομβοκυτοπενίας και η εκτεταμένη μελανή χρώση του δέρματος (η αιτία του οποίου δεν είναι ξεκάθαρη) εμφανίζονται λιγότερο συχνά. Πολλοί ασυμπτωματικοί ασθενείς διαγιγνώσκονται όταν γίνεται μια εξέταση αίματος για κάποιον άλλο λόγο και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει μακροκυττάρωση.

Η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί να προκαλέσει προοδευτική νευροπάθεια που επιδρά στα περιφερικά αισθητήρια νεύρα και την σπονδυλική στήλη. Η νευροπάθεια είναι συμμετρική και επηρεάζει περισσότερο τα κάτω άκρα παρά τα άνω. Ο ασθενής παρουσιάζει μούδιασμα στα πόδια, δυσκολία στο περπάτημα προβλήματα όρασης. Σπάνια, η οπτική ατροφία ή σοβαρά ψυχιατρικά συμπτώματα παρουσιάζονται. Η αναιμία μπορεί να είναι σοβαρή, ήπια ή και ακόμα απύουσα, αλλά το επίχρισμα του περιφερικού αίματος και η εξέταση του μυελού των οστών πάντα είναι μη φυσιολογικά.

Η αιτία της νευροπάθειας είναι πιθανό να σχετίζεται με την συσσώρευση της S-αδενόσυλο-ομοκυστεΐνης και των μειωμένων επιπέδων των της S-αδενόσυλο-μεθειονίνης στους νευρικούς ιστούς, καταλήγοντας στην ελαττωματική μεθυλίωση της μυελίνης και άλλων υποστρωμάτων. Η ένδειξη ότι η ανεπάρκεια φυλλικού στους ενήλικες μπορεί να προκαλέσει νευροπάθεια είναι αντικρουόμενη, αν και υπάρχουν μερικά δεδομένα που προτείνουν ότι μπορεί να προκαλέσει ψυχιατρικές αλλαγές. Επίσης, η θεραπεία με B12 και/ή φυλλικό μπορεί να βελτιώσουν την γνωστική λειτουργία και να καθυστερήσουν την νόσο του Alzheimer στους ηλικιωμένους.

- Νευρικές Διαταραχές Νωτιαίου Σωλήνα (NTD)

Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος ή της B12 στην μητέρα προδιαθέτει νευρικές διαταραχές του νωτιαίου σωλήνα (NTD) (ανεγκεφαλία, δισχιδή ράχη ή εγκεφαλοκήλη-Εικ. 5.4) στο έμβryo. Όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα του φυλλικού πλάσματος ή ερυθροκυττάρων στην μητέρα (ακόμα και όταν αυτά βρίσκονται μέσα στο φυσιολογικό εύρος), τόσο υψηλότερη η πιθανότητα για NTD. Επιπλέον, η συμπλήρωση της διατροφής με φυλλικό οξύ στην στιγμή της σύλληψης και στην έναρξη της εγκυμοσύνης μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης στο 75%. Ο ακριβής μηχανισμός είναι ο αβέβαιος αλλά πιστεύεται ότι σχετίζεται με την σταδιακή αύξηση της ομοκυστεΐνης και της S-αδενόσυλο-ομοκυστεΐνης στο έμβryo, το οποίο μπορεί να φθείρει την μεθυλίωση αρκετών πρωτεϊνών και λιπών. Ένας συνήθης πολυμορφισμός του ενζύμου 5,10 μεθυλενετετραϋδροφυλλική αναγωγάση (5,10 MTHFR) καταλήγει σε υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης ορού και χαμηλότερα επίπεδα φυλλικού πλάσματος και ερυθροκυττάρων.



Εικ. 5.4 Κοινές Νευρικές Διαταραχές Νωτιαίου Σωλήνα (NTD) (Πηγή: Caitlin Bagwell, Mediation of Folate Transport across the Placenta, (2014) Department of Nutrition, University of Texas at Austin.

- Βλάβες σε άλλους ιστούς

Η στειρότητα είναι συχνή και στα δύο φύλα με σοβαρή ανεπάρκεια B12 ή φυλλικού. Η μακροκυττάρωση, η υπερβολική απόπτωση και άλλες μορφολογικές

παραμορφώσεις του τραχήλου της μήτρας, του στόματος, της ουροδόχου κύστεως και άλλων επιθηλίων. Η ανεπάρκεια της B12 σχετίζεται με μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα (Hoffbrand & Moss, 2011).

5.5. Διάγνωση

Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενη ενότητα, η μακροκυτταρική αναιμία περιγράφει μια αναιμική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ασυνήθιστα μεγάλων ερυθροκυττάρων (RBCs) στο περιφερικό αίμα. Η μακροκυτταρική αναιμία χωρίζεται σε δύο κύριες κατηγορίες, τη μεγαλοβλαστική και τη μη μεγαλοβλαστική αναιμία (Aslinia et al, 2006).

Η διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας περιλαμβάνει το πλήρες ιατρικό ιστορικό και την φυσική εξέταση, ενώ η εργαστηριακή διάγνωση περιλαμβάνει τις εργαστηριακές εξετάσεις και τις ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες για να εξακριβώσουν την συγκεκριμένη βιταμίνη που είναι ανεπαρκής και ίσως την αιτία της. Υπάρχουν πέντε εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας, η γενική εξέταση αίματος (CBS) και το επίχρισμα του περιφερικού αίματος, η διαφορική μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων, η χολερυθρίνη ορού και η γαλακτική αφυδρογονάση. Οι ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν την εξέταση του μυελού των οστών, τις δοκιμασίες για το φυλλικό οξύ, την βιταμίνη B12, το μεθυλομηλονικό οξύ, και την ομοκυστεΐνη, την γαστρική ανάλυση, την δοκιμασία αντισωμάτων, την δοκιμασία χολοτρανσκοβαλαμίνης, την δοκιμασία καταστολής δεοξουριδίνης και την ανάλυση κοπράνων για παράσιτα (Rodak, Fritsma & Keohane, 2012).

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Η αξιολόγηση της μακροκυττάρωσης ξεκινά με ένα πλήρες ιστορικό και την φυσική εξέταση για να αναζητηθούν σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με μία οξεία ή χρόνια υποκείμενη ασθένεια που μπορεί να είναι προφανείς ή λανθάνουσα στη φύση. Φάρμακα όπως αντιμικροβιακά, χημειοθεραπευτικά και αντιεπιληπτικά μπορεί να ευθύνονται για ένα σημαντικό αριθμό περιπτώσεων μακροκυττάρωσης, με ή χωρίς αναιμία, τονίζοντας τη σημασία της λήψης μιας προσεκτικής καταγραφής

των φαρμάκων του ασθενούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μακροκυττάρωση μπορεί να χρησιμεύσει ως υποκατάστατος δείκτης που βεβαιώνει τη συμμόρφωση του ασθενούς στη λήψη της φαρμακευτικής του / της αγωγής. Παρόμοιο βαθμό σημασίας ισχύει και για το διατροφικό ιστορικό του ασθενούς και τη χρήση αλκοόλης (Aslinia, 2006).

Εργαστηριακή Διάγνωση

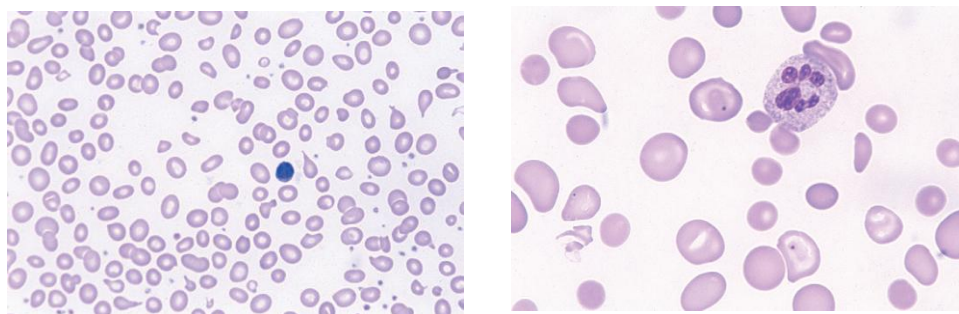
- **Εργαστηριακές εξετάσεις**

Γενική εξέταση αίματος. Ασήμαντη μακροκυττάρωση είναι η πρωιμότερη ένδειξη της μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Ασθενείς με απλή μεγαλοβλαστική αναιμία ενδέχεται να έχουν μειωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη, πανκυτταροπενία (ανεπάρκεια όλων των τύπων κυττάρων του αίματος) και δικτυοκυτταροπενία. Η μεγαλοβλαστική αναιμία αναπτύσσεται αργά και ο βαθμός της αναιμίας συχνά είναι σοβαρός όταν ανιχνεύεται την πρώτη φορά. Τιμές αιμοσφαιρίνης μικρότερες από 7 ή 8gr/dL δεν είναι ασυνήθιστες. Όταν ο αιματοκρίτης είναι μικρότερος από 20%, οι ερυθροβλάστες με μεγαλοβλαστικό πυρήνα, συμπεριλαμβανομένου περιστασιακά την εμφάνιση ενός προμεγαλοβλαστικού, μπορεί να εμφανιστεί στο περιφερικό αίμα. Ο μέσος όρος ερυθρών (MCV) συνήθως είναι 100-159fL και γενικά είναι υψηλότερος από 120fL, μολονότι συνυπάρχει ανεπάρκεια σιδήρου, στίγμα της θαλασσαιμίας ή φλεγμονή μπορεί να εμποδίσει την μακροκυττάρωση. Η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) αυξάνεται από τον αυξανόμενο όγκο των κυττάρων, αλλά η μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίων (MCHC) είναι συνήθως εντός του συνιστώμενου εύρους, γιατί η παραγωγή αιμοσφαιρίνης παραμένει άθικτη. Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι επίσης αυξημένο (Rodak, Fritsma & Keohane, 2012).

Επίχρισμα αίματος. Στο περιφερικό επίχρισμα χαρακτηριστικό εύρημα αποτελούν τα ωσειδή μακροκύτταρα (Εικ. 1) που κάνουν την εμφάνισή τους πολύ πριν την εκδήλωση της αναιμίας ενώ αργότερα εμφανίζεται ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, εμπύρηννα ερυθρά, σωματία Howell-Jolly και δακτύλιοι Cabot. Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα (Εικ. 2) εμφανίζονται υπερκατάτμητα με περισσότερους από πέντε λοβούς (Παπουτσέλης, Δούβαλη & Κοτσανίδης, 2013).

Εικ. 1

Εικ. 2



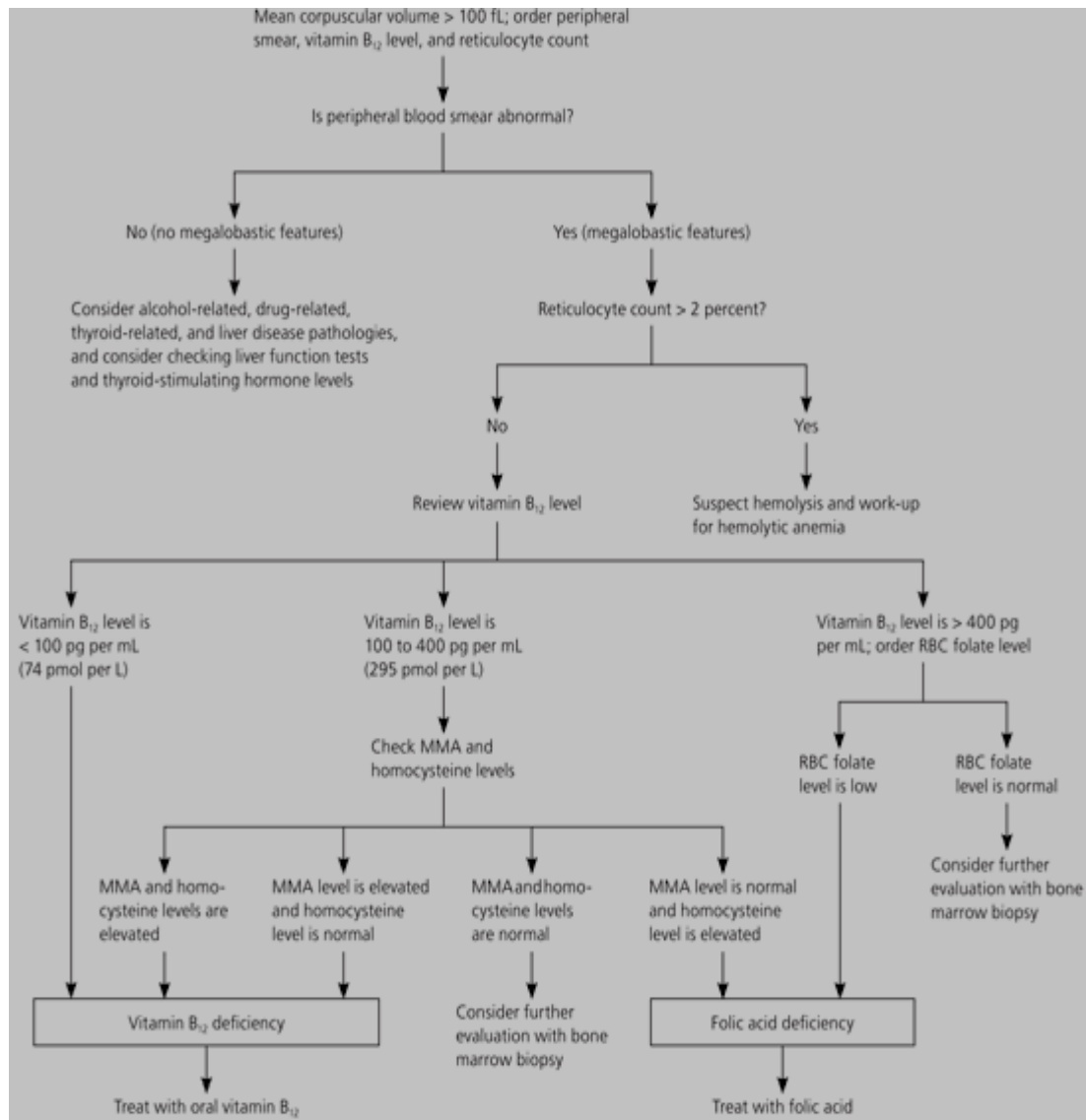
Εικόνα 1: Ωοειδή μακροκύτταρα, κύτταρα με την μορφή δακρύου (δακρυοκύτταρα), άλλα μη φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια, και ένα μικρό λεμφοκύτταρο για σύγκριση μεγέθους στην μεγαλοβλαστική αναιμία (περιφερικό αίμα, $\times 500$). Εικόνα 2: Υπερκατάτμητο ουδετερόφιλο στην μεγαλοβλαστική αναιμία (περιφερικό αίμα, $\times 1000$). (Πηγή: B.F. Rodak, G.A. Fritsma & E.M. Keohane. Hematology: Clinical Principles and Applications, 4th edition, St Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2012: 276)

Διαφορική μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων. Η υπερκατάτμηση των ουδετερόφιλων είναι ουσιαστικά σύμπτωμα για την μεγαλοβλαστική αναιμία. Εμφανίζεται πρώιμα στην πρόοδο της ασθένειας και μπορεί να επιμείνει για δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η υπερκατάτμηση των ουδετερόφιλων που σημειώνεται στην διαφορική μέτρηση των WBC είναι σημαντικό εύρημα και απαιτεί έναν κανόνα κάλυψης που μπορεί να εφαρμόζεται με συνέπεια, γιατί ακόμα και υγιή άτομα μπορεί να εμφανίσουν περιστασιακά ένα υπερκατάτμητο ουδετερόφιλο. Ένας τέτοιος κανόνας καλύπτει την υπερκατάτμηση όταν υπάρχουν τουλάχιστον 5 ουδετερόφιλα με πέντε λοβούς ανά 100 WBC ή τουλάχιστον παρατηρείται ένα ουδετερόφιλο με ένα λοβό. Μερικά εργαστήρια εκτελούν μια μέτρηση λοβών σε 100 ουδετερόφιλα και μετά υπολογίζουν τον μέσο όρο. Στην μεγαλοβλαστική αναιμία, ο μέσος όρος λοβών πρέπει να είναι μεγαλύτερος από 3,4. Η αιτία της υπερκατάτμησης δεν είναι κατανοητή, παρά την αξιόλογη έρευνα. Οι πιο πρόσφατοι πρόοδοι στην κατανόηση των παραγόντων ανάπτυξης και η επίπτωση στους παράγοντες αντιγραφής μπορεί ακόμα να λύσουν το μυστήριο. Ωστόσο, η έρευνα για την υπερκατάτμηση των ουδετερόφιλων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος αποτελεί ακόμη μια φθηνή ευαίσθητη δοκιμασία διαλογής για την μεγαλοβλαστική αναιμία.

Επίπεδα χολερυθρίνης και γαλακτικής αφυδρογονάσης. Αν και γενικά θεωρείται μια διατροφική αναιμία, η μεγαλοβλαστική αναιμία κατά μια έννοια είναι μια αιμολυτική αναιμία, διότι τα κύτταρα πεθαίνουν κατά την διάρκεια της διαίρεσης στον μυελό των οστών. Αυτός ο ενδομυελικός θάνατος των κυττάρων είναι γνωστός

ως αναποτελεσματική ερυθροποίηση γιατί πολλά ερυθροκύτταρα ποτέ δεν εισέρχονται στην κυκλοφορία, συνεπώς μειώνονται τα δικτυοερυθροκύτταρα στο περιφερικό αίμα. Τα συνήθη σημάδια της αιμόλυσης είναι ενδείξεις στον ορό, συμπεριλαμβανομένου μιας αύξησης των επιπέδων της ολικής και έμμεσης χολερυθρίνης και της γαλακτικής αφυδρογονάσης.

Στο σύνολο των ευρημάτων περιλαμβάνονται η μακροκυτταρική αναιμία, η πανκυτταροπενία, η δικτυοκυτταροπενία, ωοειδή μακροκύτταρα, υπερκατάτμητα ουδετερόφιλα, συν αυξημένα επίπεδα ολικής και έμμεσης χολερυθρίνης και γαλακτικής αφυδρογονάσης αιτιολογούν τις επιπλέον εξετάσεις για να επιβεβαιώσουν την διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας και να καθορίσουν τα αίτια της. Περιστασιακά, τα κλασικά ευρήματα μπορεί να είναι ασαφή από συνυπάρχοντες καταστάσεις όπως η ανεπάρκεια σιδήρου, η οποία κάνει την διάγνωση πιο απαιτητική. Οι περισσότερες αιματολογικές παρεκκλίσεις δεν εμφανίζονται μέχρι η ανεπάρκεια της βιταμίνης να έχει αναπτυχθεί αρκετά.



Εικ. 3: Αλγόριθμος για την εκτίμηση της μακροκυτταρικής αναιμίας (RBC: Red Blood Cells, MMA: Methymalonic acid) (Πηγή: Kaferle J. and Strzoda C.E, Evaluation of Macrocytosis, Am Fam Physician. 2009;79(3):203-208. Copyright © 2009 American Academy of Family Physicians)

Ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις

Εξέταση του Μυελού των οστών. Οι σύγχρονες δοκιμές για τις ελλείψεις των βιταμινών και των αυτοάνοσων αντισωμάτων έχουν κάνει την εξέταση του μυελού των οστών να αποτελεί σπάνια χρησιμοποιούμενη διαγνωστική εξέταση για την μεγαλοβλαστική αναιμία. Ωστόσο, παραμένει η δοκιμή αναφοράς για της ταυτοποίηση της μεγαλοβλαστικής εμφάνισης των αναπτυσσόμενων RBCs.

Η μεγαλοβλαστική, σε αντίθεση με την μακροκυτταρική, αναιμία αναφέρεται σε συγκεκριμένες μορφολογικές μεταβολές στα αναπτυσσόμενα RBCs. Τα κύτταρα

χαρακτηρίζονται από μια ασυγχρονία πυρήνα-κυτταροπλάσματος όπου το κυτταρόπλασμα ωριμάζει όπως αναμένεται με αυξανόμενη ερυθρότητα καθώς συσσωρεύεται η αιμοσφαιρίνη. Ο πυρήνας υστερεί, ωστόσο, φαίνεται νεότερος από ό,τι αναμενόταν για το βαθμό ωριμότητας του κυτόπλασμα. Αυτή η ασυγχρονία είναι πιο εμφανής κατά το στάδιο των πολυχρωματόφιλων ερυθροβλαστών. Το κυτταρόπλασμα φαίνεται ροζ μπλε όπως αναμένεται για αυτό το στάδιο, αλλά η χρωματίνη του πυρήνα παραμένει πιο ανοιχτή από το αναμενόμενο, παρόμοια με τον πυρήνα ενός βασεόφιλου ερυθροβλάστη. Συνολικά, ο μυελός των οστών είναι υπερκυτταρικός, με αναλογία μυελοειδούς προς ερυθροειδή περίπου 1: 1 λόγω της αυξημένης ερυθροποιητικής δράσης. Ο αιματοποίηση είναι αναποτελεσματική, ωστόσο, και αν και η παραγωγή των κυττάρων στο μυελό των οστών είναι αυξημένη, ο θάνατος των κυττάρων στον μυελό καταλήγει σε περιφερική πανκυτταροπενία.

Τα λευκά αιμοσφαίρια επηρεάζονται επίσης στην μεγαλοβλαστική αναιμία και εμφανίζονται μεγαλύτερα από το κανονικό. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στην μεταμυελοκύτταρα, επειδή κατά την συνήθη ανάπτυξη των ουδετερόφιλων, τα κύτταρα θα πρέπει να μικραίνουν σε αυτά τα στάδια. Το αποτέλεσμα δημιουργεί το λεγόμενο "γιγάντια" μεταμυελοκύτταρα.

Τα μεγακαρυοκύτταρα δεν παρουσιάζουν σταθερές αλλαγές στην μεγαλοβλαστική αναιμία. Μπορούν είτε να αυξηθούν ή να μειωθούν σε αριθμό και μπορεί να δείξουν μειωμένο λοβωτή μορφή. Το τελευταίο εύρημα δεν φαίνεται συνέχεια, ωστόσο, ακόμη και όταν ανευρίσκεται είναι δύσκολο να εκτιμηθεί (Rodak, Fritsma & Keohane, 2012).

Δοκιμασία Schilling. Η δοκιμασία Schilling είχε χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για να δείχνει την εξασθενημένη απορρόφηση της βιταμίνης B12. Αυτό επιτυγχάνεται έμμεσα σε συνδυασμό χορήγησης από το στόμα ραδιενεργού B12 με ενδογενή παράγοντα (IF), ή με παγκρεατικό εκχύλισμα ή μόνο του μετά από θεραπεία αντιβιοτικών που ακολουθείται από 24ωρη συλλογή ούρων για μέτρηση της ραδιενεργούς B12. Ελλιπής απορρόφηση της ραδιενεργούς B12, αποκλείει την πιθανή αιτία της εξασθενημένης απορρόφησης, ενώ η παρουσία επιβεβαιώνει την εξασθενημένη απορρόφηση. Παρόμοια, διόρθωση με παγκρεατικό εκχύλισμα εμπλέκει την χρόνια παγκρεατίτιδα ή βακτηριακή υπερανάπτυξη ως αιτία, αν τα αντιβιοτικά δεν διορθώσουν την απορρόφηση. Για είναι σίγουρο ότι η από του στόματος λαμβανόμενη ραδιενεργός B12 θα εισέλθει στο νεφρό για να αποβληθεί,

δίνεται τεράστια ενδομυϊκή δόση μη ραδιενεργούς B12 ώστε όλη η διαθέσιμη τρανσκοβαλαμίνη II να καταλαμβάνεται από την B12. Συνεπώς, αν η ραδιενεργός B12 απορροφηθεί στον τερματικό ειλεό, δεν μπορεί να δεσμευτεί με τρανσκοβαλαμίνη II και πρέπει να αποβληθεί με τα ούρα (Goljan, 2014)

Δοκιμασίες για το φυλλικό οξύ, την βιταμίνη B12, το μεθυλομηλονικό οξύ, και την ομοκυστεΐνη. Αν και η αναρρόφηση του μυελού των οστών είναι επιβεβαιωτική για την μεγαλοβλάστωση, η επεμβατικότητα της διαδικασίας και του κόστους του σημαίνει ότι άλλες δοκιμασίες εκτελούνται πιο συχνά από ό, τι η εξέταση του μυελού των οστών. Επιπλέον, η επιβεβαίωση της μεγαλοβλαστικής μορφολογίας στον μυελό δεν προσδιορίζει την αιτία του. Δοκιμασίες για τα επίπεδα του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12 στον ορό είναι άμεσα διαθέσιμα χρησιμοποιώντας τον ανοσοπροσδιορισμό. Τα επίπεδα του φυλλικού οξέος των RBCs μπορεί επίσης να μετρηθεί. Σε αντίθεση με τα επίπεδα φυλλικού οξέος στον ορό, τα οποία κυμαίνονται ανάλογα με τη διατροφή, η τιμή του φυλλικού των RBCs είναι σταθερή και μπορεί να είναι μια πιο ακριβής απεικόνιση της πραγματικής κατάστασης του φυλλικού οξέος, ωστόσο, οι τρέχουσες δοκιμές του φυλλικού οξέος των RBCs έχουν λιγότερη από τη βέλτιστη ευαισθησία και ειδικότητα και να δεν έχουν επικυρωθεί σε πραγματικούς ασθενείς με φυσιολογικά και ανεπαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος. Συνεπώς, το επίπεδο του φυλλικού οξέος στον ορό προτιμάται έναντι των RBCs στις ΗΠΑ ως η πρώτη δοκιμή για την αξιολόγηση της ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος.

Ορισμένα εργαστήρια πραγματοποιούν μια αντανάκλαστική δοκιμασία για το μεθυλομηλονικό οξύ, αν τα επίπεδα της βιταμίνης B12 είναι χαμηλά. Η βιταμίνη B12 εκτός του ότι παίζει ένα ρόλο στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, είναι ένας συμπράγοντας στην μετατροπή του μεθυλομηλονυλ CoA σε ηλεκτρολυλο CoA από το ένζυμο μούτάση του μεθυλομηλονυλ CoA. Εάν η βιταμίνη B12 είναι ελλιπής, το μεθυλομηλονυλ CoA συσσωρεύεται. Μερικό από αυτό υδρολύεται προς μεθυλομηλονικό οξύ, και η αύξηση μπορεί να ανιχνευθεί στον ορό και στα ούρα. Επειδή το μεθυλομηλονικό οξύ είναι επίσης αυξημένο σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργία, τα αυξημένα επίπεδα δεν μπορεί να συσχετιστούν οριστικά με την ανεπάρκεια της βιταμίνης B12. Το μεθυλομηλονικό οξύ προσδιορίζεται με αέρια χρωματογραφία-διαδοχική φασματομετρία μάζας.

Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης επηρεάζονται από το φυλλικό οξύ και την βιταμίνη B12. Το 5-μεθυλ THF δωρίζει μία ομάδα μεθυλίου στην ομοκυστεΐνη στην δημιουργία της μεθειονίνης. Αυτή η διαδικασία χρησιμοποιεί την βιταμίνη B12 ως συνένζυμο. Έτσι, μια ανεπάρκεια είτε σε φυλλικό οξύ ή βιταμίνη B12 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Η συνολική ομοκυστεΐνη μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα ή στον ορό. Η ομοκυστεΐνη μπορεί να προσδιοριστεί με αέρια χρωματογραφία-διαδοχική φασματομετρία μάζας, υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, ή ανοσοδοκιμασία φθορισμού. Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης είναι επίσης αυξημένα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και αφυδάτωση.

Γαστρική ανάλυση. Η γαστρική ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσει την αχλωρυδρία, ένα αναμενόμενο εύρημα σε κακοήθη αναιμία. Η αχλωρυδρία εμφανίζεται σε άλλες καταστάσεις, ωστόσο, συμπεριλαμβανομένης της φυσικής γήρανσης. Όταν οι άλλες αιτίες της έλλειψης βιταμίνης B12 έχουν εξαιρεθεί, η διαπίστωση της αχλωρυδρία είναι υποστηρικτική, αν και δεν είναι διαγνωστική της κακοήθους αναιμίας. Η συγκέντρωση H^+ προσδιορίζεται από την μέτρηση του pH.

Δοκιμασία αντισωμάτων. Τα αντισώματα για τον ενδογενή παράγοντα και τα τοιχωματικά κύτταρα μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό των περισσότερων ασθενών με κακοήθη αναιμία. Διάφορες ανοσολογικές δοκιμασίες μπορεί να ανιχνεύσουν τα αντισώματα αποκλεισμού του ενδογενούς παράγοντα, ενώ τα αντισώματα των τοιχωματικών κυττάρων μπορούν να ανιχνευθούν με έμμεσο τεχνικές φθορισμού αντισωμάτων ή ανοσοενζυμικές μεθόδους δοκιμασίες.

Δοκιμασία χολοτρανσκοβαλαμίνης. Η holo-τρανσκοβαλαμίνη είναι η μεταβολικά ενεργός μορφή της βιταμίνης B12. Μέχρι πρόσφατα, οι μέθοδοι για τη μέτρηση της holo-τρανσκοβαλαμίνης ήταν χειροκίνητα και δεν είναι κατάλληλες για χρήση σε κλινικά εργαστήρια. Νεώτερες, ταχύτερες ανοσοανλύσεις με την χρήση μονόκλωνων αντισωμάτων ειδικά για την holo-τρανσκοβαλαμίνη έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια και είναι και ευαίσθητες και ειδικές.

Δοκιμασία καταστολής δεοξουριδίνης. Η αρχή της δοκιμής καταστολής δεοξουριδίνης είναι ότι η προεπώαση του φυσιολογικού μυελού των οστών με δεοξουριδίνη θα καταστείλει την μετέπειτα ενσωμάτωση της θυμιδίνης στο DNA, επειδή τα φυσιολογικά κύτταρα μπορούν να μεθυλιώσουν επιτυχώς την ουριδίνη σε θυμιδίνη. Ωστόσο, σε ασθενείς είτε με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος,

η καταστολή είναι ασυνήθιστα χαμηλή. Με την προσθήκη είτε της βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος στα κύτταρα της δοκιμής, ένα μπορεί να καθορίσει κατά πόσον η ανεπαρκής καταστολή προκαλείται από την ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή του φυλλικού οξέος. Αν και μικρομεθόδοι έχουν αναπτυχθεί, η αναγκαιότητα της χρήσης ιστού του μυελού των οστών και η πολυπλοκότητα της δοκιμής καθιστούν ανεφάρμοστη για την κλινική δοκιμή.

Ανάλυση κοπράνων για παράσιτα. Όταν η βιταμίνη B12 βρίσκεται σε ανεπάρκεια, μια ανάλυση των κοπράνων για αυγά ή proglottids της ταινίας ψαριών *D. latum* μπορεί να είναι μέρος του διαγνωστικής δοκιμασίας (Rodak, Fritsma & Keohane, 2012).

- **Διαφορική Διάγνωση**

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ταυτοποίηση της αιτίας της ανεπάρκειας της βιταμίνης. Είναι σημαντικό να καθοριστεί η ακριβής αιτία της μακροκυτταρικής αναιμίας, γιατί η λανθασμένη διάγνωση μπορεί να έχει άκρως αρνητικές συνέπειες. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 που θεραπεύεται λανθασμένα με φυλλικό οξύ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μόνιμες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές.

Επίσης μπορεί να είναι απαραίτητο να διακριθεί η μακροκυτταρική αναιμία που σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή φυλλικού από την μακροκυττάρωση που προκαλείται από άλλες καταστάσεις, όπως τα φάρμακα ή η κατάχρηση αλκοόλ, ηπατοπάθεια, υποθυρεοειδισμό, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, έκθεση σε χημειοθεραπεία, και αιμόλυση. Είναι επίσης σημαντικό να ληφθεί υπόψη η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 στην διαφορική διάγνωση οποιασδήποτε περιφερικής νευροπάθειας, άνοιας, ή άλλης ψυχιατρικής διαταραχής, ειδικά στους ηλικιωμένους (Buttaro et al, 2013).

5.6 Θεραπεία

Η μεγαλοβλαστική αναιμία δεν θα πρέπει να θεραπεύεται εμπειρικά μόνο με φυλλικό οξύ εκτός και αν τα επίπεδα της βιταμίνης B12 είναι φυσιολογικά (Kawthalkar, 2013). Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος θεραπεύεται με λήψη 5-15mg

φυλλικού οξέος την ημέρα από το στόμα (Παπουτσέλης, Δούβαλη & Κοτσιανίδης, 2013). Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την υποκείμενη ασθένεια. Σε ασθενείς με χρόνια αιμόλυση ή δυσαπορρόφηση, απαιτείται η μακροπρόθεσμη λήψη φυλλικού οξέος.

Η θεραπεία με υψηλότερες δόσεις φυλλικού οξέος μπορεί εν μέρει να βελτιώσει την αναιμία όχι όμως και τις νευρολογικές διαταραχές. Ακόμη πιο επικίνδυνο, είναι ότι μπορεί να επιταχυνθεί η υποξία σε συνδυασμό με τον εκφυλισμό της σπονδυλικής στήλης. Επιπλέον, πριν την έναρξη της θεραπείας, οι αναλύσεις της βιταμίνης θα πρέπει να επιταχύνονται. Εάν απαιτείται επειγόντως θεραπεία τότε δείγματα αίματος λαμβάνονται για ανάλυση και τότε χορηγούνται και οι δυο βιταμίνες. Ανάλογα με την βιταμίνη που είναι σε ανεπάρκεια, σχετικές διερευνήσεις μπορεί να διεξαχθούν για να ταυτοποιήσουν την αιτία της ανεπάρκειας.

Στην ανεπάρκεια της βιταμίνης B12, η χορήγηση μόνο φυλλικού θα διορθώσει μερικώς την μεγαλοβλαστική αναιμία, ωστόσο, η νευρολογική ασθένεια επιταχύνεται. Επομένως, είναι αναγκαίο να αποκλειστεί η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 πριν από την έναρξη της θεραπείας με φυλλικό μόνο. Και οι δύο βιταμίνες χορηγούνται μετά την λήψη δειγμάτων αίματος για αναλύσεις της βιταμίνης. Ο στόχος της θεραπείας αντικατάστασης της B12 είναι να διορθώσει τον αιματοκρίτη, ώστε να βελτιωθούν οι νευρολογικές ανωμαλίες και να ξαναγεμίσουν οι αποθήκες του οργανισμού. Αρχικά η θεραπεία αποτελείται από 1000μg υδροξυκοβαλαμίνης καθημερινά για μια εβδομάδα. Από εκεί και έπειτα στον ασθενή χορηγείται συντηρητική δοσολογία κάθε 3 μήνες των 1000μg υδροξυκοβαλαμίνης. Οι ασθενείς με κακοήθη αναιμία απαιτούν συντηρητική θεραπεία για ακαθόριστη περίοδο.

Ένας εναλλακτικός μηχανισμός που εξαρτάται από τον ενδογενή παράγοντα υπάρχει για την απορρόφηση της B12. Εάν μεγάλα ποσά της βιταμίνης δίνονται από το στόμα, περίπου το 1 % αυτής της δόσης θα απορροφηθεί. Σύμφωνα με κάποιες πρόσφατες παρατηρήσεις, η από του στόματος λήψη της B12 φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματική όσο και η παρεντερική λήψη της B12 στην θεραπεία της κακοήθους αναιμίας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας ο αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων ξεκινά να αυξάνεται γύρω στην τρίτη μέρα, φτάνοντας κορυφή την 6^η με 7^η μέρα, και σταδιακά φτάνει το φυσιολογικό μέχρι το τέλος της 3^{ης} εβδομάδας. Στις 24 ώρες, αναπτύσσεται το υποκείμενο αίσθημα ευημερίας και η ερυθροποίηση γίνεται

νορμοπλαστική. Ο αιματοκρίτης αυξάνεται και φτάνει τα φυσιολογικά επίπεδα σε 1-2 μήνες.

Ξαφνική και σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να συμβεί αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας, η οποία μπορεί γρήγορα να αποβεί μοιραία (λόγω των καρδιακών αρρυθμιών) αν δεν θεραπευτεί. Οξεία πτώση των επιπέδων καλίου στο αίμα, πιστεύεται ότι οφείλεται στην εσωτερίκευση του καλίου από τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα.

Η μετάγγιση αίματος ενδείκνυται σε σοβαρά αναιμικούς συμπτωματικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε τέτοιες περιπτώσεις μία μονάδα συσκευασμένων ερυθροκυττάρων μπορούν να μεταγγιστούν αργά ενόψει του κινδύνου υπερφόρτωσης του κυκλοφορικού συστήματος (Kawthalkar, 2013).

Διατροφική αντιμετώπιση

Μια διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (1,5gr/kg σωματικού βάρους) είναι επιθυμητή, τόσο για την λειτουργία του ήπατος όσο και για την ανανέωση του αίματος. Επειδή τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά περιέχουν συγχρόνως σίδηρο και φυλλικό οξύ, η διαίτα πρέπει να περιέχει αυξημένες ποσότητες από τα τρόφιμα αυτά. Το συκώτι θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται συχνά επειδή αποτελεί μια καλή πηγή σιδήρου, βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος και άλλων σημαντικών θρεπτικών συστατικών. Το κρέας (ειδικά το μοσχάρι και το χοιρινό), τα αυγά, το γάλα και τα προϊόντα γάλακτος είναι ιδιαίτερα πλούσια σε βιταμίνη B12, αν και πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τρόφιμα πλούσια σε χοληστερόλη.

Πηγές του φυλλικού οξέος είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, η μαγιά, το συκώτι και τα νεφρά. Τα λαχανικά, τα φρούτα, τα δημητριακά πρωινού και τα γαλακτικά προϊόντα είναι οι πιο σημαντικές πηγές στην συνήθη διαίτα των ενηλίκων. Σημαντικές ποσότητες μπορεί να συνεισφέρει και το τσάι. Το ανθρώπινο ή το αγελαδινό γάλα και τα έτοιμα βρεφικά γάλατα αποτελούν σημαντικές πηγές για τα βρέφη, ενώ το κατσικίσιο γάλα περιέχει λίγο φυλλικό. Επειδή το φυλλικό είναι ευαίσθητο στη θερμοκρασία, οι μέθοδοι με τις οποίες ετοιμάζεται η τροφή μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την περιεκτικότητα. Το ποσοστό του φυλλικού οξέος που μπορεί να καταστραφεί με το μαγείρεμα κυμαίνεται από 50-95%, ιδιαίτερα με το βράσιμο. Το ασκορβικό οξύ μπορεί να προσφέρει κάποια προστασία ενάντια στα καταστροφικά αποτελέσματα του μαγειρέματος. Η βιοδιαθεσιμότητα του φυλλικού

στα περισσότερα τρόφιμα κυμαίνεται από 37-72%, αλλά μπορεί να είναι και μικρότερη στο 10%, όπως για παράδειγμα στη μαγιά της μύρας. Η διαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται δυσμενώς από τις φυτικές ίνες. Όταν η αναιμία διορθωθεί, ο ασθενής πρέπει να εκπαιδευτεί να καταναλώνει ένα τουλάχιστον φρέσκο, αμαγείρευτο φρούτο ή λαχανικό ή να πίνει ένα ποτήρι χυμό την ημέρα. Ένα ποτήρι χυμός πορτοκαλιού προμηθεύει περίπου 135μ φυλλικού οξέος. Είναι προτιμότερο να καταναλώνεται φρέσκα, ωμά φρούτα και λαχανικά, που αποτελούν καλύτερες πηγές φυλλικού, λόγω του ότι το φυλλικό μπορεί εύκολα να καταστραφεί με την θερμότητα (Ζαμπέλας, 2003).

5.7 Μεγαλοβλαστική αναιμία και άλλες παθήσεις

- **Ηπατοπάθεια**

Η αναιμία είναι η πιο κοινή αιματολογική διαταραχή σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Ωστόσο, οι αιτίες της αναιμίας είναι πολυπαραγοντικές, αλλά μπορούν να διαστρωματοποιηθούν σύμφωνα με τον μέσο όγκο ερυθρών (MCV) σε μικροκυτταρική, νορμοκυτταρική και μακροκυτταρική.

Μια από τις πιο κοινές αιτίες της μακροκυτταρικής αναιμίας σε ασθενείς με ηπατοπάθεια είναι η μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω ανεπάρκειας σε φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12. Και οι δυο ανεπάρκειες συνεισφέρουν στην μειωμένη σύνθεση του DNA και μακροκυτταρικά ερυθροκύτταρα με υπερβολικές αναλογίες πυρήνα/κυτταροπλάσματος και υπερκατάμτητα ουδετερόφιλα.

Η βιταμίνη B12 συντίθεται αποκλειστικά από βακτήρια και βρίσκεται κυρίως στο κρέας, τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Αν και το στομάχι και το λεπτό έντερο εμπλέκονται στην δέσμευση και απορρόφηση της B12, αντίστοιχα, το ήπαρ έχει έναν σημαντικό ρόλο στην αποθήκευση της. Η B12 μόλις απορροφηθεί στον ειλεό, μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου εκκρίνεται στην χολή και επαναπορροφάται στον ειλεό. Η διατροφική ανεπάρκεια της B12 είναι λιγότερο κοινή στις βιομηχανοποιημένες χώρες απ' ό,τι στον αναπτυσσόμενο κόσμο, αλλά ασθενείς με αλκοολισμό είναι πιθανοί κυρίως γι' αυτήν την ανεπάρκεια, το οποίο κάνει αυτό το θέμα σχετικό με την ηπατολογία. Η ηπατική δυσλειτουργία επηρεάζει αρνητικά το εντεροηπατικό μονοπάτι του μεταβολισμού της B12. Υπερβολική B12 μπορεί να

ελευθερωθεί από το ήπαρ μετά από τραυματισμό του ήπατος ποικίλων αιτιολογιών. Η κίρρωση, η ιογενής ηπατοπάθεια και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μπορούν να συσχετισθούν με μειωμένες αποθήκες B12 και αυξημένα επίπεδα στην κυκλοφορία. Έτσι, τα επίπεδα B12 ορού μπορεί να υπερεκτιμήσουν τις πραγματικές αποθήκες του σώματος και μπορεί να μην είναι η καλύτερη μέθοδος επιλογής για τους ασθενείς σε κίνδυνο.

Το φυλλικό είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που κυρίως βρίσκεται στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Παίζει έναν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό του μονού-άνθρακα, της μεθειονίνης και άλλων οδών βιοσύνθεσης. Μαζί με την B12 αποθηκεύεται στο ήπαρ και ο μεταβολισμός του βασίζεται στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Ασθενείς με κίρρωση και ακόμη και με μειωμένη ηπατική λειτουργία εξαιτίας της μη κίρρωτικής ηπατοπάθειας μπορούν να παρουσιάσουν διαταραχές στην κυκλοφορία. Η φτωχή διατροφική κατάσταση σε έναν αλκοολικό συνεισφέρει στην ανεπάρκεια του φυλλικού και άλλων διατροφικών ανεπαρκειών παγκοσμίως. Κατά τον καθορισμό της αλκοολικής ηπατοπάθειας, ο μεταβολισμός του φυλλικού επηρεάζεται από την μειωμένη λειτουργία του ήπατος και τις τοξικές επιδράσεις του αλκοόλ. Η εντεροηπατική κυκλοφορία του φυλλικού βασίζεται στην απέκκριση του στην χολή, από τα ηπατοκύτταρα, και το αλκοόλ παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην αναστολή των φυσιολογικών εργασιών της διαδικασίας αυτής και επίσης επηρεάζει τον μεταβολισμό του φυλλικού γενικά (Boyer, Manns and Sanyal, 2012).

- **Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ)**

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ), συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Crohn (CD) και της ελκώδους κολίτιδας (UC), είναι χρόνιες φλεγμονώδεις γαστρεντερικές διαταραχές που συνήθως πιστεύεται ότι προδιαθέτουν σε ανεπάρκεια της βιταμίνης B12. Οι πιο σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας της B12 περιλαμβάνουν δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος και μεγαλοβλαστική αναιμία. Η διαιτητική B12 πρέπει να δεσμεύσει τον γαστρικό ενδογενή παράγοντα (IF) για την απορρόφηση του στον ειλέο. Η CD μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ η UC περιορίζεται στο κόλον (Battat et al, 2014).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 έχει παρατηρηθεί στο 48% των ασθενών με νόσο του Crohn (CD) και στο 5% των ασθενών ελκώδη κολίτιδα (UC), ενώ η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος έχει παρατηρηθεί στο 67% των ασθενών με CD και

30% -40% των ασθενών με UC. Αυτοί οι τύποι ελλείψεων εξαρτώνται από την χαμηλή διαιτητική πρόσληψη, καθώς και των αυξημένων αλλαγών των επιθηλιακών κυττάρων λόγω χρόνιας φλεγμονής στο εντερικό βλεννογόνο και μειωμένη απορρόφηση στον εντερικό σωλήνα. Στην CD, διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν αυτές τις ανεπάρκειες, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους εμπλοκής του βλεννογόνου του ειλεού, η παρουσία συριγγίων, η δευτερογενής βακτηριακή υπερανάπτυξη με άμεση κατανάλωση της βιταμίνης B12, και εκτεταμένες χειρουργικές εκτομές σε τμήματα του λεπτού εντέρου και μειωμένη απορρόφηση. Οι ανεπάρκειες σε ασθενείς με UC προέρχονται από πρωκτοκολεκτομή και ειλεοστομία, με την επικράτηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 να επηρεάζεται περισσότερο από τις χειρουργικές αλλαγές που οδηγούν σε μειωμένη λειτουργία των υποδοχέων του ειλεού, μειωμένο χρόνο της εντερικής διέλευσης και δευτερευόντως βακτηριακή υπερανάπτυξη (Guagnozzi and Lucendo, 2014).

- **Κοιλιοκάκη**

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 έξω-εντερικό σύμπτωμα της κοιλιοκάκης.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι πολλοί ασθενείς με κοιλιοκάκη που δεν παίρνουν κάποια θεραπεία έχουν ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 είναι επίσης συνηθισμένη στην κοιλιοκάκη και συχνά οδηγεί σε αναιμία. Η κύρια περιοχή απορρόφησης της βιταμίνης B12 είναι στον τελικό ειλεό, ένα μικρό ποσοστό επίσης απορροφάται παθητικά κατά μήκος ολόκληρου του λεπτού εντέρου. Οι αιτίες της έλλειψης βιταμίνης B12 στην κοιλιοκάκη μπορεί να περιλαμβάνουν την αυτοάνοση γαστρίτιδα, την βακτηριακή υπερανάπτυξη, την μείωση του γαστρικού οξέος ή την μειωμένη αποδοτικότητα της ανάμειξης με παράγοντες μεταφοράς στο έντερο (Gisbert and Gomollón, 2009).

- **Τροπική κοιλιοκάκη**

Η τροπική κοιλιοκάκη είναι μια επίμονη μόλυνση του λεπτού εντέρου από εντερικά παθογόνα που απαντάται σε κατοίκους των ενδημικών τροπικών ή υποτροπικών περιοχών, όπως η Καραϊβική, η νοτιοανατολική Ασία και η Ινδία. Οι

ταξιδιώτες στις ενδημικές περιοχές συνήθως αναπτύσσουν τροπική κοιλιοκάκη μόνο μετά από παρατεταμένη παραμονή. Η ασθένεια αυτή δεν είναι συνηθισμένη σε παιδιά. Οι ασθενείς υποφέρουν αρχικά από διάρροια, η οποία μπορεί να μετριαστεί ή να εξελιχθεί σε δυσασπορρόφηση. Αν και δεν έχει διευκρινιστεί, έχει προταθεί ότι ο αποικισμός του λεπτού εντέρου από τοξινογόνα στελέχη κολοβακτηριδίων που προκαλούν τροπική κοιλιοκάκη. Ο συνδυασμός της ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12 στην τροπική κοιλιοκάκη μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλοβλαστική αναιμία. Στην τροπική κοιλιοκάκη, η ατροφία των λαχνών είναι μερική και η υπερπλασία των κρυπτών δεν είναι σοβαρή. Οι ιστολογικές αλλαγές στην τροπική κοιλιοκάκη ανευρίσκονται στο δωδεκαδάκτυλο, την νήστιδα και τον ειλεό, σε αντίθεση με την τις δωδεκαδακτυλικές και νηστιδικές αλλαγές στην κοιλιοκάκη (Gore and Levine, 2015).

- **Γαστρεκτομή**

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, βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό μετά από γαστρική χειρουργική επέμβαση.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 αναπτύσσεται ως συνέπεια της μειωμένης παραγωγής του ενδογενούς παράγοντα, ο οποίος είναι απαραίτητος για την απορρόφηση της βιταμίνης B12 στο λεπτό έντερο, καθώς επίσης και λόγω του ελαττωματικού διαχωρισμού της βιταμίνης B12 από την πρωτεΐνη μεταφορέα που την μεταφέρει. Είναι μια συχνή ανεπάρκεια, η οποία θα εμφανιστεί 2-4 χρόνια ή και περισσότερο μετά από την γαστρεκτομή, όταν οι αποθήκες της βιταμίνης θα έχουν εξαντληθεί. Έτσι, ασθενείς με γαστρεκτομή θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την αποφυγή των ελλείψεων σιδήρου και βιταμίνης B12 και της αναιμίας (Gisbert and Gomollón, 2009).

- **Σύνδρομο Imerslund-Gräsbeck (IGS)**

Το σύνδρομο Imerslund-Gräsbeck (IGS), μια επιλεκτική της βιταμίνης B12 δυσασπορρόφηση στον ειλεό, είναι ένα σπάνιο (~400 περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε όλο τον κόσμο), υπολειπόμενη κληρονομική παιδιατρική διαταραχή που οδηγεί σε

ανεπάρκεια της βιταμίνης B12. Γενικά είναι κλινικά εμφανές κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι χρόνων της ζωής. Το IGS συνήθως οδηγεί σε μεγαλοβλαστική αναιμία και μπορεί να συνοδεύεται από νευρολογικές διαταραχές μεταβλητής βαρύτητας (υποτονία, καθυστέρηση της ανάπτυξης, ατροφία του εγκεφάλου, κινητικές διαταραχές, άνοια) και / ή πρωτεϊνουρία. Το IGS μπορεί να είναι θανατηφόρο χωρίς θεραπεία. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία αντιστρέφει τη αιματολογικές και νευρολογικές διαταραχές, αλλά η πρωτεϊνουρία και η έλλειψη βιταμίνης B12 παραμένουν. Επί του παρόντος, οι ασθενείς με IGS προσδιορίζονται να φέρουν μεταλλάξεις στο CUBN ή AMN. Οι μεταλλάξεις αυτές είτε επηρεάζουν ειδικά την θέση πρόσδεσης του συμπλόκου IF-βιταμίνη B12 για την CUBN ή την παρεμποδίζουν, άμεσα ή έμμεσα, με κατάλληλη έκφραση της CUBN στην μεμβράνη πλάσματος στον ειλεό και στο νεφρικό εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (Kozyraki and Cases, 2013).

- **Ελονοσία**

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ελονοσίας και του μεταβολισμού του φυλλικού παρουσιάζουν περαιτέρω προκλήσεις. Το *Plasmodium spp.* Συνθέτει φυλλικό οξύ, ως εκ τούτου, η παρασιταϊμία της ελονοσίας αυξάνει τα επίπεδα του φολικού οξέος των ερυθροκυττάρων του ξενιστή και εμποδίζει την αξιολόγηση των επιπέδων του φυλλικού οξέος, χωρίς να παρέχουν μια σημαντική πηγή φυλλικού οξέος στον ανθρώπινο ξενιστή. Επιπλέον, η επαναλαμβανόμενη αιμόλυση στην ελονοσία διεγείρει την παραγωγή των πρόδρομων ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξάνοντας την ζήτηση για φυλλικό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση του φολικού οξέος και μεγαλοβλαστική αναιμία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Περιπλέκει περαιτέρω το ζήτημα αυτό, μια κατηγορία φαρμάκων κατά της ελονοσίας που δρουν αναστέλλοντας την παραγωγή του φυλλικού οξέος αναστέλλοντας την διϋδροφυλλική-ρεδουκτάση. Αν και η δράση αυτών των φαρμάκων πολλές φορές είναι πιο ισχυρή για το ένζυμο του *Plasmodium spp.* από ό,τι για τα εν λόγω θηλαστικά, η χρήση υπερβολικής ποσότητας μπορεί να προκαλέσει μεγαλοβλαστική αναιμία στους ανθρώπους. Στην κατάλληλη δοσολογία, τα φάρμακα αυτά εμποδίζουν την αιμόλυση της ελονοσίας, μειώνουν την ζήτηση του φυλλικού οξέος και προλαμβάνουν την μεγαλοβλαστική αναιμία (Tolentino and Friedman, 2007).

Συμπέρασμα

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 υπερισχύσει 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).

Τέλος, να αναφέρω ότι το διαιτολόγιο αφορά μια αναιμική γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, όπου οι ανάγκες γι' αυτά τα τρία θρεπτικά συστατικά είναι αυξημένες και επίσης γιατί οι γυναίκες αυτής της ηλικιακής ομάδας είναι μια από τις ομάδες αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση αναιμίας.

	%	gr
Υδατ/κες	50	250
Πρωτεΐνες	20	100
Λίπος	30	66,6

Διαιτολόγιο 2000kcal για Σιδηροπενική Αναιμία							
	Δευτέρα	Τρίτη	Τετάρτη	Πέμπτη	Παρασκευή	Σάββατο	Κυριακή
Πρωινό (8:00)	1φλ γάλα 2% Τοστ: 2 φέτες ψωμί πιτυρούχο + 1 φέτα τυρί 11%	1φλ χυμό γκρέιπφρουτ + 1φλ δημητριακά Rice krispies	1φλ χυμό πορτοκάλι + 1φλ δημητριακά Rice krispies	1φλ χυμό πορτοκάλι + 1φλ δημητριακά Rice krispies	1φλ χυμό γκρέιπφρουτ + 1φλ δημητριακά Rice krispies	1φλ γάλα 2% + 1φλ δημητριακά Rice krispies	1φλ γάλα 2% + 1φλ δημητριακά Rice krispies
Δεκατιανό (11:00)	1φλ χυμό πορτοκάλι + 2 καρύδια ολοκλ.	1 μικρό μήλο + 1 ρυζογκοφρέτα	2 ξερά σύκα + 1 φρυγανιά	1 μικρό νεκταρίνι + 1 ρυζογκοφρέτα	1 μικρό μήλο + 1 φρυγανιά	1 μικρό νεκταρίνι + 12 στραγάλια	1φλ χυμό πορτοκάλι + 6 αμύγδαλα
Μεσημεριανό (14:00)	1,5φλ. Μπάμιες με 90γρ πατάτες + 1φλ ντομάτα με 2κ.γ ελαιόλαδο + 45γρ φέτα + 2 φέτες ψωμί πιτυρούχο	150γρ κοτόπουλο μπούτι χωρίς πέτσα +1φλ ρύζι + σαλάτα με 1/2φλ λάχανο + 1φλ παντζάρια με 1κ.σ ελαιόλαδο + 1 φέτα ψωμί πιτυρούχο	1,5 φασόλια με σαλάτα: 1φλ ντομάτα + 1φλ αγγούρι + 1φλ πιπεριά με 1κ.σ ελαιόλαδο + 1 φέτα ψωμί πιτυρούχο	180γρ μπακαλιάρο με 1φλ ρύζι + σαλάτα: 1φλ λάχανο + 1φλ καρότο + 1κ.σ μαϊντανό με 1κ.σ ελαιόλαδο + 2 φέτες ψωμί πιτυρούχο	1,5 αρακά με 1/4φλ καρότα + 90γρ πατάτες + σαλάτα: 1φλ ντομάτα + 1/2φλ αγγούρι + 1φλ πιπεριά με 1κ.σ ελαιόλαδο + 1 φέτα ψωμί πιτυρούχο	Πατατοσαλάτα: 180γρ πατάτες +120γρ τόνο + 1φλ λάχανο +1φλ καρότα + 1κ.σ μαϊντανό + 1κ.σ μαγιονέζα light + 1 φέτα ψωμί πιτυρούχο	120γρ μοσχάρι με 1,5φλ μακαρόνια + σαλάτα: 2φλ μαρούλι + 1φλ καρότα με 2κ.γ ελαιόλαδο + 2κ.σ μυζήθρα άπαχη
Απογευματινό (17:00)	2/3φλ γιαούρτι 2% + 1 μικρό νεκταρίνι	2/3φλ γιαούρτι 2% + 12 κεράσια + 1 φρυγανιά	2/3φλ γιαούρτι 2% + 1κ.σ μέλι	2/3φλ γιαούρτι 2% + 12 κεράσια + 1 φρυγανιά	2/3φλ γιαούρτι 2% + 1 μικρό νεκταρίνι	2/3φλ γιαούρτι 2% + 12 κεράσια + 2 φρυγανιές	2/3φλ γιαούρτι 2% + 12 κεράσια + 2 φρυγανιές
Βραδινό (20:00)	120γρ μύδια αχνιστά με σαλάτα: 1φλ ντομάτα, 1φλ αγγούρι με 1 κ.σ ελαιόλαδο +1 παξιμάδι κουλούρα	Τοστ: 2 φέτες ψωμί πιτυρούχο + 1 φέτα τυρί 11% + 1 φέτα γαλοπούλα <10% + σαλάτα: 2φλ σπανάκι + 1φλ κρεμμύδια με 2κ.γ ελαιόλαδο	90γρ σαρδέλες με σαλάτα: 1φλ λάχανο + 1φλ καρότο με 1κ.σ ελαιόλαδο + 2 φέτες ψωμί πιτυρούχο	1 αυγό βραστό με σαλάτα: : 1φλ ντομάτα + 1φλ αγγούρι + 1φλ πιπεριά με 2κ.γ ελαιόλαδο + 1 φέτα ψωμί πιτυρούχο	1 μέτριο μπιφτέκι με σαλάτα: 2φλ μαρούλι + 1φλ κρεμμυδάκια +1κ.σ ελαιόλαδο +1 φέτα ψωμί πιτυρούχο	Τοστ: 2 φέτες ψωμί πιτυρούχο + 1 φέτα τυρί 11% + 2 φέτες γαλοπούλα <10% + σαλάτα: 2φλ σπανάκι + 1φλ κρεμμύδια με 1κ.σ ελαιόλαδο + 1 μικρό πορτοκάλι	Τοστ: 2 φέτες ψωμί πιτυρούχο + 1 φέτα τυρί 11% + 1 φέτα γαλοπούλα <10% + σαλάτα: 1φλ ντομάτα +1φλ αγγούρι +1φλ πιπεριά με 1κ.σ ελαιόλαδο
ΠροΎπνου (22:00)	2 ξερά σύκα	1φλ. Γάλα 2%	1φλ. Γάλα 2% + 1 φρυγανιά	1φλ. Γάλα 2%	1φλ. Γάλα 2% + 1 φρυγανιά	1 μικρό μήλο + 1 ρυζογκοφρέτα	3 μέτρια δαμάσκηνα

Συστήνεται τουλάχιστον 8-10 ποτήρια νερό την ημέρα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aapro M, Osterborg A, Gascón P, H. Ludwig H & Beguin Y. (2012) Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol* 2012 23 (8): 1954-1962. doi: 10.1093/annonc/mds112.
- Adaikalakoteswari A, Jayashri R, Sukumar N, Venkataraman H, Pradeepa R, Gokulakrishnan K, Mohan Anjana R, McTernan PG, Tripathi G, Patel V, Kumar S, Mohan V and Saravanan P. (2014) Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:129.
- Allen LH, Causes of vitamin B12 and folate deficiency, (2008), *Food and Nutrition Bulletin*, vol. 29, no. 2 (supplement) © 2008, The United Nations University
- Allen LH, Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview, (2005), *Am J Clin Nutr* 2005;81(suppl): 1206S–12S.
- Aslinia F, Mazza JJ, and Yale SH, Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis, (2006), *Clinical Medicine & Research* Volume 4, Number 3: 236-241.
- Aufreiter S, late absorption across the colon and the modulation of bacterial folate synthesis by diet, (2010), A thesis submitted in conformity with the requirements of the degree of Doctor of Philosophy graduate Department of Nutritional Sciences university of Toronto, 2010: 15-18.
- Bagwell C, Mediation of Folate Transport across the Placenta, (2014) Department of Nutrition, University of Texas at Austin.
- Bailey LB, Folate in health and disease, (2010), 2nd edition, New York, CRC Press Taylor & Francis Group, 2010: 6,16, 430-431.
- Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, and Bitton A, Vitamin B12 Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Risk Factors, Evaluation, and Management, (2014), *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1120–1128.
- Bayraktar UD, Bayraktar S. (2010) Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16(22): 2720-2725.
- Bermejo F, García-López S. (2009) A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15(37): 4638-4643.
- Bernstein M, Munoz N, Nutrition for the Older Adult, (2016), 2nd edition, Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2016: 194.
- Bope ET, Kellerman RD, *Conn's Current Therapy 2013: Expert Consult: Online*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013: 842.
- Boyer TD, Manns MP and Sanyal AJ, Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease, (2012), 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 407-408.
- Buttaro TM, Trybulski J, Bailey PP, Sandberg-Cook J, Primary Care: A Collaborative Practice, (2013), 4th edition, St Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2013: 1149.

- DRIs, Dietary Reference Intake for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, (1998), USA: National Academy of Sciences, 1998: 198.
- Gao H., Barua S., Liang Y., Wu L., Dong Y., Reed S., Chen J., Culley D., Kennedy D., Yang Y., He Z., Nealon K.H., Fredrickson J.K., Tiedje J.M, Romine M. and Zhou J., Impacts of *Shewanella oneidensis* c-type cytochromes on aerobic and anaerobic respiration, (2010), *Microbial Biotechnology* (2010) 3(4), 455–466.
- Gherasim C, Lofgren M, and Banerjee R, Navigating the B12 Road: Assimilation, Delivery, and Disorders of Cobalamin, (2013), *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* VOL. 288, NO. 19, pp. 13186–13193, May 10, 2013.
- Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, on behalf of the British Society of Gastroenterology, Guidelines for the management of iron deficiency anaemia, (2011), *Gut* 2011. doi:10.1136/gut.2010.228874.
- Goljan EF. Rapid review Pathology: With Student Consult, (2014), 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 299.
- Gore RM, Levine MS, Textbook of Gastrointestinal Radiology, (2015), 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 781-782.
- Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, Rodgers GM, Wintrobe's Clinical Hematology, (2014), 13th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer health, 2014: 1013-1014.
- Guagnozzi D and Lucendo AJ, Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects, (2013), *World J Gastroenterol* 2014 April 7; 20(13): 3542-3551.
- Hamid A, Ahmad Wani N and Kaur J. (2009) New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption – association with epigenome stability and cancer development. *FEBS Journal* 276 (2009) 2175–2191.
- Hoffbrand AV, and Moss PAH. Essential Hematology, (2011), 6th edition, Wiley – Backwell, 2011: 65-67.
- Hou Z and Matherly LH, Biology of the Major Facilitative Folate Transporters SLC19A1 and SLC46A1, (2014), *Curr Top Membr.* 2014; 73: 175–204. doi:10.1016/B978-0-12-800223-0.00004-9.
- Hurrell R and Egli I. (2010) Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr* 2010;91(suppl):1461S–7S.
- Kaferle J, and Strzoda CE, Evaluation of Macrocytosis, (2009) *Am Fam Physician.* 2009;79(3):203-208. Copyright © 2009 American Academy of Family Physicians.
- Kawthalkar SM, Essential of Haematology, (2013), 2nd edition, New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2013: 92,96.
- Kim BSM, Bob T Li BT, Engel A, Samra AS, Clarke S, Norton ID, Li AE, Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians, *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014 November 15; 5(4): 467-478.
- Kibirige D and Mwebaze R, Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified, (2013), *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2013, 12:17.
- Kozyraki R, Cases O, Vitamin B12 absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders, *Biochimie* 95 (2013) 1002e1007.

- Lill R, Function and biogenesis of iron–sulphur proteins, (2009), *Nature*, Vol 460, 2009, doi:10.1038/nature08301.
- Lim-Kyu Lee, Ju-Hyun Kim, Mee-Young Kim, Jeong-Uk Lee, Seung-Min Yang, Hye-Joo Jeon, Won-Deok Lee, Ji-Woong Noh, Taek-Yong Kwak, Sung-Ho Jang, Tae-Hyun Lee, Ju-Young Kim, Junghwan Kim, A Pilot Study on Pain and the Upregulation of Myoglobin through Low-frequency and High-amplitude Electrical Stimulation-induced Muscle Contraction, (2014), *J. Phys. Ther. Sci.* 26: 985–988, 2014.
- Lozoff B. (2011) Early Iron Deficiency Has Brain and Behavior Effects Consistent with Dopaminergic Dysfunction. *J. Nutr.* 141: 740S–746S.
- Mamabolo RL and Alberts M, Prevalence of anaemia and its associated factors in African children at one and three years residing in the Capricorn District of Limpopo Province, South Africa, (2014), *Curationis*. 2014 Sep 23;37(1):1-9. doi: 10.4102/curationis.v37i1.1160.
- McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW and Simpson RJ, A Novel Duodenal Iron-Regulated Transporter, IREG1, Implicated in the Basolateral Transfer of Iron to the Circulation, (2000), *Molecular Cell*, Vol. 5, 299–309, February, 2000, Copyright ©2000 by Cell Press.
- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Bonoist B. (2008), Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005, *Public Health Nutrition*: 12(4), 444–454.
- McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Strain JJ, and Ward M, Nutrition Throughout Life: Folate, (2012), *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 82 (5), 2012, 348 – 354
- Miller JL. (2013) Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011866.
- Moreno Chulilla JA, Romero Colás MS, Gutiérrez Martín M. (2009) Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2009; 15(37): 4627-4637.
- Nelms M, Susher K, Lacey K, Long Roth S, *Nutrition Therapy and Pathophysiology*, (2011), 2nd edition, USA: Brooks / Cole Cengage Learning, 2011: 580.
- NIH: National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Folate: Dietary Supplement Fact Sheet, (2012), U.S Department of Health & Human Services, NIH: National Institutes of Health, 2012.
- NIH: National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements, Vitamin B12: Dietary Sources Fact Sheet, (2011), U.S Department of Health & Human Services, NIH: National Institutes of Health, 2011.
- Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. (2006) *Dietary Reference Intakes DRI: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Institute of Medicine of the National Academies.
- Ponziani FR, Cazzato IA, Danese S, Fagioli S, Gionchetti P, Annicchiarico BE, D’Aversa F, Gasbarrini A, Folate in gastrointestinal health and disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16: 376-385.
- Rodak BF, Fritsma GA & Keohane EM. *Hematology: Clinical Principles and Applications*, (2012), 4th edition, St Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2012: 275-276.

- Quadros EV, Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism, (2010), *Br J Haematol.* 2010 January ; 148(2): 195–204. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07937.x.
- Said HM, Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease, (2011), *Biochem J.* 2011 August 1; 437(3): 357–372. doi:10.1042/BJ20110326.
- Saito H, Metabolism of iron stores, (2014), *Nagoya J. Med. Sci.* 76. 235 ~ 254, 2014.
- Schechter AN, Hemoglobin research and the origins of molecular medicine, *Blood.* 2008;112:3927-3938.
- Shane B, Folate and vitamin B12 metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms, (2008), *Food and Nutrition Bulletin*, vol. 29, no. 2 (supplement) © 2008, The United Nations University
- Shipton MJ and Thachil J, Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective, (2015), *Clinical Medicine* 2015 Vol 15, No 2: 145–50.
- Sumathi K, Shanthi B, Subha Palaneeswari M, Manjula Devi A.J, Significance of Ferritin in Recurrent Oral Ulceration, (2014), *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014 Mar, Vol-8(3): 14-15.
- Taskesen M, Okur N, Katar S, Okur N, Soker M, Nutritional megaloblastic anemia during childhood: Demographical, clinical and laboratory features of 134 patients from southeastern part of Turkey, (2009), *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 4 (2009) e152–e154.
- Tolentino K and Friedman JF, An Update on Anemia in Less Developed Countries, (2007), *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77(1), 2007, pp. 44–51.
- Townsley DM, Hematologic Complications of Pregnancy, (2013), *Semin Hematol.* 2013 July ; 50(3): 222–231. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.06.004.
- Toxqui L, Pérez-Granados AM, Blanco-Rojo R, Wright I and Vaquero MP, A simple and feasible questionnaire to estimate menstrual blood loss: relationship with hematological and gynecological parameters in young women, (2014), *BMC Women's Health* 2014, 14:71.
- Wani NA, Hamid A and Kaur J, Folate Status in Various Pathophysiological Conditions, (2008), *IUBMB Life*, 60(12): 834–842, 2008
- Yadav SB, Nagarathna PKM, Maharjan A, Hoque Mollah M, Effect of Long Term Use of Proton Pump Inhibitor, (2015), *International Journal Of Scientific Research And Education*, Volume 3, Issue 3, Pages-3006-3015, March-2015.
- Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. (2010) Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci* 2010 55:548–559 DOI 10.1007/s10620-009-1108-6.
- WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization. 2008.
- Ζαμπέλας Α, Κλινική διαιτολογία και διατροφή με στοιχεία παθολογίας, (2003), Αθήνα: Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2003: 514-515.
- Μανιός Γ., Διατροφική αξιολόγηση: Διαιτολογικό & Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί & Βιοχημικοί Δείκτες, (2006), Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2006: 274-275,292-293.
- Παπαϊωάννου Μ, Γατσά Ε. (2013) Σιδηροπενική αναιμία. *Haema* 2013; 4(1): 1-12 Copyright EAE.

- Παπανικολάου Γ, Σύγχρονη Διατροφή & Διαιτολογία, 7^η έκδοση. Αθήνα, Εκδόσεις Θυμάρι, 1989: 799-810.
- Παπουτσέλης Μ, Δούβαλη Ε, Κοτσανίδης Ι. (2013) Μακροκυτταρικές αναιμίες. Ηαεμα 2013; 4(1): 1-12 Copyright ΕΑΕ.