



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ: ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ :ΔΙΑΤΡΟΦΗ-ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ :ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ :ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Τίτλος Εργασίας: Συσχέτιση της καταστασης των αποθεμάτων σιδήρου
με διατροφικούς και δημογραφικούς παράγοντες στους πληθυσμούς
της μελέτης Hellic

ΠΡΟΒΗ ANNA

Αθήνα, Φλεβάρης 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ: ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ :ΔΙΑΤΡΟΦΗ-ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ :ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ :ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Λέκτορας στην Παθοφυσιολογία - Γενετική του Ανθρώπου

ΜΑΝΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής και Αξιολόγησης

ΔΕΔΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου

Η ΠΡΟΒΗ ANNA

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

- 1) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : Ο ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ	10
1.1 Η βιολογική σημασία του σιδήρου	10
1.2 Κατανομή του σιδήρου στον οργανισμό	11
1.3 Ομοιοστασία σιδήρου	12
1.4 Απορρόφηση σιδήρου	13
1.5 Διατροφή και απορρόφηση σιδήρου	15
1.5.1 Αλκοόλ και απορρόφηση σιδήρου	16
1.5.2 Χορτοφαγία και σίδηρος	17
1.6 Απαιτήσεις σιδήρου ανα ηλικιακή ομάδα	17
2 ^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ	22
2.1 Σιδηροπενία	22
2.2 Σιδηροπενική αναιμία	24
2.3 Σύνδρομο IRIDA.....	31
2.4 Περίσσεια σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό	32
2.5 Κληρονομική αιμοχρωμάτωση.....	33
2.5.1 Επιδημιολογία κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης	35
2.6 Μεσογειακή Αναιμία	36
2.6.1 Γενετική βάση.....	36
2.6.2 Επιδημιολογία.....	36
2.6.3 Αίτια συσσώρευσης σιδήρου στους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία	37
3 ^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΘΗΚΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ	39
3.1 Αιμοσφαιρίνη.....	39
3.2 Φερριτίνη	40
3.3 Ερυθροκυτταρική πρωτοπορφυρίνη (EP).....	42
3.4 sTfR Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερρίνης (soluble transferrin recptor)	43
3.5 Λόγος sTfR/log φερριτίνης.....	44
3.6 Ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη(ZPP)	45
3.7 Σίδηρος	46
3.8 Κορεσμός Τρανσφερρίνης	47
3.9 Σύγκριση μεταξύ των δεικτών των αποθεμάτων σιδήρου	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο : ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΑ ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	49

4.1 Περιβαλλοντικοί, γενετικοί αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με το φύλο την ηλικία και την συνύπαρξη ή όχι παθολογικών καταστάσεων συσχετίζονται με τα αποθέματα σιδήρου του οργανισμού.....	49
4.1.1 Διαιτητική πρόσληψη σιδήρου	49
4.1.2 Ηλικία και φύλο	50
4.1.3 Μεταβολικό σύνδρομο	53
4.1.4 Χρόνιες παθήσεις.....	54
4.2 Γενετικοί παράγοντες.....	56
4.2.1 Κληρονομική αιμοχρωμάτωση.....	56
4.2.2 Τρανσφερίνη	57
4.2.3 Υποδοχέας τρανσφερίνης 1 (tfr1)	58
4.2.4 Υποδοχέας τρανσφερίνης 2 (tfr2)	59
4.2.5 TMPRSS6.....	59
5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	62
5.1. Σχεδιασμός της έρευνας	62
5.1.1. Η μελέτη HELIC	62
5.1.2. Δείγμα της έρευνας,.....	62
5.2. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά	62
5.2.1 Ανθρωπομετρία	62
5.2.2 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης και τρόπου ζωής	63
5.2.3 Βιοχημικές αναλύσεις	64
5.3 Στατιστική ανάλυση	64
5.4 Βιοηθική	66
6.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	67
6.1 Δημογραφικά ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα των πληθυσμών	67
6.2. Πρόσληψη αλκοόλ και κατανάλωση κόκκινου κρέατος.....	74
6.3. Σχέση ΔΜΣ και μεταβολικού συνδρόμου με τα επίπεδα φερριτίνης.....	76
6.4. Επίπεδα φερριτίνης στους πληθυσμούς.....	85
6.6. Επίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας στους πληθυσμούς.....	88
7.ΣΥΖΗΤΗΣΗ	91
7.2 Ευρήματα ως προς τη τιμή της φερριτίνης στους δύο πληθυσμούς	96
7.3 Περιορισμοί και πλεονεκτήματα της μελέτης	98
7.4 Συμπεράσματα	99
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	99

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο σίδηρος θεωρείται απαραίτητο ανόργανο στοιχείο για όλους τους οργανισμούς, καθώς έχει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό και είναι απαραίτητη προσθετική ομάδα για εκατοντάδες ένζυμα και πρωτεΐνες, όπως οι πρωτεΐνες που μεταφέρουν οξυγόνο. Ως σιδηροπενία ορίζεται η παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση του σιδήρου του οργανισμού. Η επιδείνωση της σιδηροπενίας έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας. Σε πληθυσμιακό επίπεδο τα αποθέματα σιδήρου μπορούν να αξιολογηθούν με την μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης και την επίπτωση της σιδηροπενίας /σιδηροπενικής αναιμίας στον πληθυσμό. Ωστόσο, τα επίπεδα της φερριτίνης μπορούν να επηρεαστούν από την ύπαρξη φλεγμονής, μεταβολικού συνδρόμου, την κατανάλωση αλκοόλ αλλά και την συνολική πρόσληψη σιδήρου από την διατροφή. **Μεθοδολογία:** Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι να διερευνήσει τις αποθήκες σιδήρου και την επίπτωση της σιδηροπενίας και της σιδηροπενικής αναιμίας σε δύο γενετικά απομονωμένες πληθυσμιακές ομάδες που συμμετείχαν στην μελέτη Helic. Η μελέτη HELIC (Hellenic Isolates Cohort) μελέτησε τον πληθυσμό στα χωριά του Ορεινού Μυλοπόταμου στην Κρήτη και τον πληθυσμό των Πομάκων στα χωριά της Ροδόπης, στη Θράκη. Εξετάστηκαν τα αποθέματα σιδήρου με την βοήθεια της μέτρησης της φερριτίνης κατά πληθυσμό, φύλλο και ηλικία. Συγχυτικοί παράγοντες όπως η κατανάλωση αλκοόλ, ή συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου και η κατανάλωση κόκκινου κρέατος συνυπολογίστηκαν στην ανάλυση. **Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης έδειξαν έντονη συσχέτιση του φύλλο και της ηλικίας με τις τιμές σιδήρου και φερριτίνης και στις δυο πληθυσμιακές ομάδες, με τον αντρικό πληθυσμό να εμφανίζει αρκετά μεγαλύτερες τιμές και στους δύο παράγοντες. Φανερό ήταν και η συσχέτιση των τιμών αυτών με το Δείκτη Μάζας Σώματος με τους υπέρβαρους και τους παχύσαρκους να εμφανίζουν υψηλότερες τιμές κυρίως όσον αφορά τη φερριτίνη. **Συζήτηση:** Οι πληθυσμοί της μελέτης εμφανίζουν υψηλή κατανάλωση κρέατος και αλκοόλ, υψηλό ΔΜΣ στη πλειονοψηφία τους και μικρή επίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας. Ενδιαφέρον προκαλεί η μεγάλη διαφορά που παρατηρείται στη μέση τιμή φερριτίνης των δύο πληθυσμών στο αντρικό φύλο

Λέξεις κλειδιά: Σίδηρος, φερριτίνη, σιδηροπενική αναιμία, μελέτη Helic, πληθυσμιακές ομάδες

ABSTRACT

Introduction: Iron is an essential inorganic element for all organisms, as it plays an important role in metabolism and is a necessary additive group for hundreds of enzymes and proteins, such as oxygen-carrying proteins. Iron deficiency is defined as the pathological condition characterized by an iron deficit in the body. Worsening of iron deficiency results in iron deficiency anemia. In contrast to iron deficiency disorders, hereditary hemochromatosis is characterized by an overload of the organism with iron. There is also a strong correlation of the amount of iron with various chronic conditions such as the onset of inflammation and metabolic syndrome. Key indications of the existence of some of the above diseases are ferritin, the average red blood cell volume (MCV), and hemoglobin. **Methods:** The purpose of this study is to investigate the two Helic group population groups. The HELIC study (Hellenic Isolates Cohort) studied two populations geographically and genetically isolated in the region of Greece. One is located in the villages of Mount Mylopotamos in Crete and the other is the population of Pomaks in the villages of Rodopi, Thrace. In these cases, investigations were made on various dietary factors, e.g. consumption of alcohol and red meat and demographic factors, e.g. gender, age that could affect iron stores and the occurrence of iron deficiency anemia. **Results:** The results of the statistical analysis showed a strong correlation of sex and age with iron and ferritin values in both groups, and especially males displaying significantly higher prices for both factors. Furthermore, the correlation of these values with the Body Mass Index was obvious and more notably for ferritin. **Discussion:** Study populations show high meat and alcohol consumption, high BMI in their majority, and a small incidence of iron deficiency anemia. Interestingly, a great difference in the mean ferritin value of the two populations in the male sex is observed.

KeyWords: Iron, ferritin, iron-deficient anemia, Helic study, pituitary groups

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1.2.1: Κατανομή του σιδήρου στον οργανισμό.....	σελ.14
Διάγραμμα 6.3.1: Μέση τιμή φερριτίνης ανα ομάδα ΔΜΣ και φύλο στον πληθυσμό των Πομάκων.....	σελ.79
Διάγραμμα 6.3.2: Μέση τιμή σιδήρου ανα ομάδα ΔΜΣ και φύλο στον πληθυσμό των Πομάκων.....	σελ.80
Διάγραμμα 6.3.2: Μέση τιμή σιδήρου ανα ομάδα ΔΜΣ και φύλο στον πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου.....	σελ 81
Διάγραμμα 6.3.2: Μέση τιμή φερριτίνης ανα ομάδα ΔΜΣ και φύλο στον πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου.....	σελ.83
Διάγραμμα 6.4.1: Μέση τιμή φερριτίνης ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο στο πληθυσμό των Πομάκων.....	σελ.86
Διάγραμμα 6.4.2: Μέση τιμή φερριτίνης ανα ηλικιακή ομάδα και φύλο στο πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου.....	σελ.86
Διάγραμμα 6.3.1: μέση τιμή φερριτίνης ανα ηλικιακή ομάδα στους δύο πληθυσμούς	σελ 89

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 6.1.1: Δημογραφικά ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα του πληθυσμού των Πομάκων (Pomak).....	σελ. 69
Πίνακας 6.2.2: Δημογραφικά ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα του πληθυσμού του ορεινού Μυλοποτάμου (Manolis).....	σελ.70
Πίνακας 6.1.3: Σύγκριση πληθυσμών.....	σελ. 71
Πίνακας 6.1.4: Σύγκριση αντρικού πληθυσμού.....	σελ.72
Πίνακας 6.1.5: Σύγκριση γυναικείου πληθυσμού.....	σελ.73

Πίνακας 6.2.1: Πρόσληψη αλκοόλ και κατανάλωση κόκκινου κρέατος στο πληθυσμό των Πομάκων.....σελ.74	σελ.74
Πίνακας 6.2.2: Πρόσληψη αλκοόλ και κατανάλωση κόκκινου κρέατος στο πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου (Manolis).....σελ.75	σελ.75
Πίνακας 6.2.3: Σύγκριση των πληθυσμών.....σελ.75	σελ.75
Πίνακας 6.3.1: Σχέση ΔΜΣ και μεταβολικού συνδρόμου με τα επίπεδα φερριτίνης στο πληθυσμό των Πομάκων.....σελ.76	σελ.76
Πίνακας 6.3.2: Σχέση ΔΜΣ και μεταβολικού συνδρόμου με τα επίπεδα φερριτίνης στο πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου (Manolis).....σελ.76	σελ.76
Πίνακας 6.6.1: Σύγκριση πληθυσμών ως προς την επίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας.....σελ.93	σελ.93
Πίνακας 6.3.1: Ιεραρχική πολλαπλή γραμμική παλιδρόμηση για τις τιμές της φερριτίνης στους άντρες.....σελ.96	σελ.96
Πίνακας 6.3.2: Ιεραρχική πολλαπλή γραμμική παλιδρόμηση για τις τιμές της φερριτίνης στις γυναίκες.....σελ.97	σελ.97

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Ο ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

1.1 Η βιολογική σημασία του σιδήρου

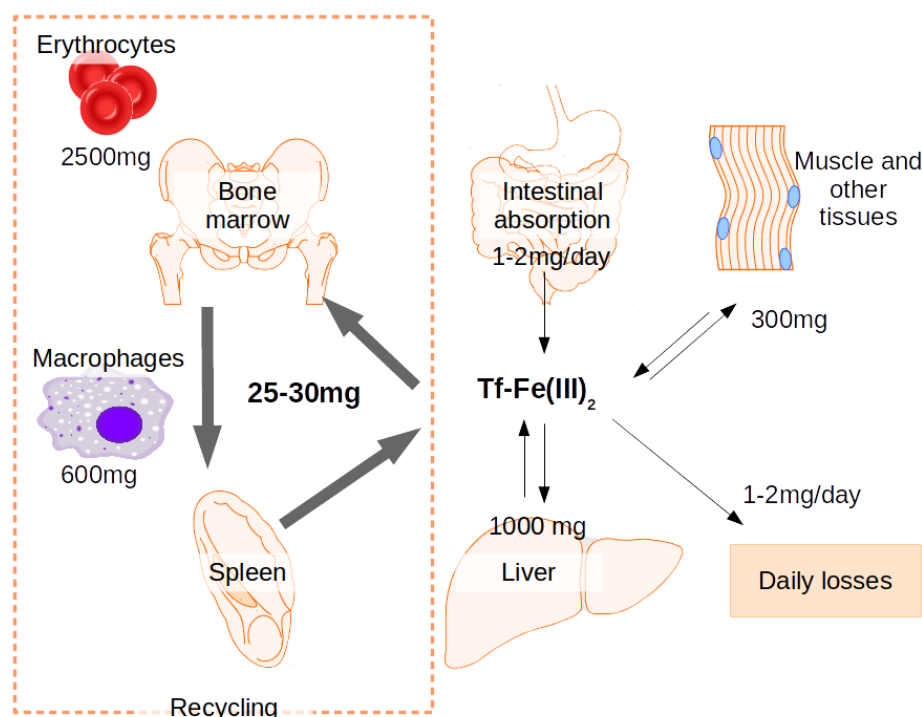
Οι λειτουργίες που επιτελεί ο σίδηρος είναι απόρροια των φυσικών και χημικών του ιδιοτήτων, καθιστώντας τον ένα άκρως απαραίτητο μέταλλο (Yip, 1989). Συγκεκριμένα, αποτελεί συστατικό της αίμης συμβάλλοντας στη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και στην απομάκρυνση του CO². Επιπλέον, τα σύμπλοκα Fe-S αποτελούν συστατικό πολλών ενζύμων που διαδραματίζουν βασικό ρόλο σε διάφορες μεταβολικές πορείες, αλλά και σε λειτουργίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η αντιγραφή του DNA, κ.ά. . Ο σίδηρος απαντάται επίσης στα κυτοχρώματα, πρωτεΐνες που δρουν ως μεταφορείς ηλεκτρονίων στην οξειδωτική φωσφορυλίωση - την κύρια αντίδραση παραγωγής ενέργειας υπό την μορφή ATP (Kefala-Agoropoulou, 2007). Είναι σημαντικός για τη σωστή εγκεφαλική λειτουργία σε όλες τις ηλικίες, εφόσον εμπλέκεται τόσο στη λειτουργία και στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών όσο και στην παραγωγή της μυελίνης.Επαρκής πρόσληψη σιδήρου είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Cristoforidou, 2015).

Καθημερινά, μια μικρή ποσότητα σιδήρου (1-2mg) αποβάλλεται με τα ούρα, τα κόπρανα, την έμμηνο ρύση και μέσω των κυττάρων του δέρματος. Αυτή η απώλεια αντισταθμίζεται με την απορρόφηση σιδήρου που προέρχεται από τη διατροφή στο λεπτό έντερο (Martinelli et al. 2012). Στον ανθρώπινο οργανισμό η αιμοσφαιρίνη δεσμεύει το μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού σωματικού σιδήρου. Περίπου 30mg σιδήρου χρησιμοποιούνται ημερησίως για τις ανάγκες της ερυθροποίησης, ποσότητα που προέρχεται κυρίως από την ανακύκλωση του σιδήρου των γερασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία πραγματοποιείται από τα μακροφάγα του ΕΔ (Hugh Rushton et al, 2001).

Οι βασικές λειτουργίες του σιδήρου σχετίζονται με τις αλλαγές στην κατάσταση οξειδωσής του και την μεταφορά ηλεκτρονίων, δηλαδή την ικανότητά του να μεταπίπτει από την οξειδωμένη (Fe^{+3}) στην αναχθείσα (Fe^{+2}) κατάστασή του (Friedrich et al. 2009).

1.2 Κατανομή του σιδήρου στον οργανισμό

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει 2-4 gr/Kg σωματικού βάρους. Περίπου το 65% του σωματικού σιδήρου περιέχεται στην αιμοσφαιρίνη, το 10% στη μυοσφαιρίνη και το 1-3% αποτελεί συστατικό διαφόρων ενζύμων. Το υπόλοιπο ποσοστό, είτε κυκλοφορεί στο αίμα είτε βρίσκεται αποθηκευμένο σε διάφορους ιστούς στο εσωτερικό της φερριτίνης (Walters, 2016). Η συνολική ποσότητα σωματικού σιδήρου δεν είναι συνάρτηση μόνο του βάρους αλλά και άλλων παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, η εγκυμοσύνη και τα στάδια ανάπτυξης.



Σχήμα 1.1 Κατανομή του σιδήρου στον οργανισμό

Αναλυτικότερα ο σίδηρος στον ανθρώπινο οργανισμό κατανέμεται ως εξής:

1) Σίδηρος της αιμοσφαιρίνης.

Περίπου 65-70% του συνολικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε σχεδόν 2,5gr , αποτελεί συστατικό της αιμοσφαιρίνης των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ένα κυβικό εκατοστό συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει περίπου 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,

Αποτελεί περίπου 6% του συνολικού σιδήρου και ανευρίσκεται στο μυϊκό σύστημα.

4) Σίδηρος που συνδέεται με την τρανσφερρίνη

Πρόκειται για τον σίδηρο που μεταφέρεται στους ιστούς δια μέσου της κυκλοφορούσας τρανσφερρίνης του πλάσματος. 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 κ.ά

1.3 Ομοιοστασία σιδήρου

Η ομοιοστασία του σιδήρου πραγματοποιείται σε κυτταρικό και σε συστημικό επίπεδο. Οσον αφορά το κυτταρικό επίπεδο οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες του σιδήρου (IRPs), οι οποίες είναι ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες που ανιχνεύουν τα επίπεδα σιδήρου στο κυτταρόπλασμα, ρυθμίζουν σε μεταγραφικό επίπεδο περίπου 40 πρωτεΐνες που ενέχονται στο μεταβολισμό του όπως η φερριτίνη, ο TfR1, η φερροπορτίνη, ο DMT1 κ.ά.(Cook, 2003).

Στον ανθρώπινο οργανισμό δεν υπάρχει ειδικός μηχανισμός αύξησης της αποβολής του σιδήρου σε περίπτωση περίσσειας. Η ημερήσια απώλεια σαν

αποτέλεσμα της συνεχούς απόπτωσης κυρίως των κυττάρων του πεπτικού βλεννογόνου και της επιδερμίδας στους ενήλικες, ανέρχεται περίπου σε 0,6-2,0 mg . Μια επιπλέον απώλεια στις γυναίκες παρατηρείται λόγω της έμμηνο ρύσης. Έτσι η ρύθμιση των ολικών σωματικών αποθεμάτων σιδήρου επιτυγχάνεται μέσω της στενής ρύθμισης της απορρόφησής του με την βοήθεια της ορμόνης εψιδίνης. Η εψιδίνη αποτελεί τον κεντρικό ρυθμιστή της ομοιόστασης του σιδήρου. Παράγεται από τα ηπατοκύτταρα και η έκκρισή της εξαρτάται από την ποσότητα του κυκλοφορούντος σιδήρου, τον σίδηρο των αποθηκών, τη φλεγμονή, την υποξία και την ερυθροποιητική δραστηριότητα του οργανισμού. Η μείωση στη παραγωγή της εψιδίνης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απορρόφηση σιδήρου.

Σε μοριακό επίπεδο η εψιδίνη προσδένεται στην φερροπορτίνη και το σύμπλεγμα εψιδίνης - φερροπορτίνης καταστρέφεται στο εσωτερικό του κυττάρου. Με το τρόπο αυτό η έκφραση της φερροπορτίνης στην κυτταρική μεμβράνη μειώνεται με αποτέλεσμα την μείωση της μεταφοράς σιδήρου από το εσωτερικό κυρίως των εντεροκυττάρων και των μακροφάγων του ΕΔ. Κατά συνέπεια αυξημένα επίπεδα εψιδίνης εμποδίζουν την απορρόφηση του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και την απελευθέρωσή του από τα μακροφάγα του ΕΔ, ενώ τα μειωμένα επίπεδα εψιδίνης έχουν την αντίστροφη δράση.

Έχουν προταθεί έως σήμερα διάφορες εργαστηριακές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των επιπέδων της εψιδίνης, αλλά καμία μέθοδος δεν έχει εισαχθεί και καθιερωθεί στην κλινική πράξη ακόμα (WHO/NHD/01.3).

1.4 Απορρόφηση σιδήρου

Ο σίδηρος στις τροφές υπάρχει σε δύο μορφές: τον αιμικό και τον μη-αιμικό. Ο αιμικός σίδηρος ανευρίσκεται κατά κύριο λόγο σε ζωικά τρόφιμα, όπως κόκκινο κρέας, σκούρο κρέας των πουλερικών, ψάρι, συκώτι και εντόσθια. Ο μη αιμικός σίδηρος ονομάζεται και φυτικός γιατί βρίσκεται κυρίως σε φυτικής προέλευσης τρόφιμα, πχ σπανάκι, φακές, πετιμέζι, μελάσα κτλ. Τα ζωικά τρόφιμα περιέχουν και μη αιμικό σίδηρο σε μικρότερες ποσότητες. Ο ανθρώπινος οργανισμός, είναι σε καλύτερη θέση να απορροφά τον αιμικό σίδηρο σε ποσοστό που φτάνει το 25% και επηρεάζεται ελάχιστα από άλλους παράγοντες. Ο μη αιμικός σίδηρος δεν είναι εύκολα απορροφήσιμος από τον ανθρώπινο οργανισμό και μόνο ένα ποσοστό της

τάξης του 2% με 5% θα απορροφηθεί, με το μεγαλύτερο όταν συνδυάσουμε το τρόφιμο με άλλα ενισχυτικά συστατικά και το μικρότερο ή και καθόλου όταν στο γεύμα υπάρχουν «ανταγωνιστικές» τροφές (Cook,1994).

Η εντερική απορρόφηση της αίμης δεν είναι ακόμα καλά κατανοητή και δεν είναι σαφές πώς εισέρχεται ο σίδηρος στον εντερικό βλεννογόνο. Μια πρώτη διαπίστωση έγκειται στο ότι ο αιμικός σίδηρος απελευθερώνεται κατά την πέψη των πρωτεϊνών στο στομαχι και το δωδεκαδάκτυλο [Congrad ME, et al]. Ο αιμικός σίδηρος διαφέρει από το μη-αιμικό ως προς τη διαλυτότητα και τη βιοδιαθεσιμότητά του. Ο αιμικός σίδηρος τείνει να σχηματίζει ολιγομερή συσσωματώματα με ουδέτερα φορτισμένα μόρια σε όξινο περιβάλλον. Παραδείγματα τέτοιων μορίων αποτελούν το αργινικό οξύ και το υδροξείδιο. Έτσι, η διαλυτότητα του σιδήρου αυτού προάγεται από υψηλές συγκεντρώσεις υδροξειδίου (δηλ., υψηλότερες τιμές pH) ή από αμινοξέα ή πεπτίδια που μπορούν να δράσουν ως μέσο πρόσδεσης για το σίδηρο.

Η πρόσληψη του αίμικού σιδήρου από το βλεννογόνο του εντέρου φαίνεται ότι περιλαμβάνει έναν υποδοχέα που βρίσκεται στη μεμβράνη και διευκολύνει τη μεταφορά του αίμικού σιδήρου στα εντεροκύτταρα όπου η αίμη εισάγεται σαν άθικτο μόριο και στην συνέχεια ο σίδηρος αποσπάται στο εσωτερικό του εντεροκυττάρου με την βοήθεια της HOMOX .

Ο υποδοχέας HCP1 αναγνωρίστηκε ως υποψήφιος μεταφορέας για τον αιμικό σίδηρο, αλλά αμφισβητείται και εξακολουθεί να παραμένει άγνωστος. (Latunde-Dada GO, et al). Ωστόσο, αυτή η πρωτεΐνη στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι είναι περισσότερο δραστική ως φορέας φυλλικού οξέος και μετονομάστηκε σε PCFT (Qiu A, et al). Αξίζει να σημειωθεί ότι η απορρόφηση του σιδήρου της αίμης δεν υπόκειται σε τόσο αυστηρή ρύθμιση όπως ο μη αιμικός σίδηρος. Η κατάσταση οξείδωσης του αιμικού σιδήρου δεν φαίνεται να επηρεάζει τη διαλυτότητα ούτε την απορρόφηση του. Επίσης δεν επηρεάζεται από διατροφικούς παράγοντες που μεταβάλλουν την απορρόφηση του σιδήρου. Έτσι, ο αιμικός σίδηρος έχει μια σχετικά υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (15-30%) που παραμένει σχεδόν σταθερή. Ένα αποτέλεσμα αυτής της πιο αδύναμης ρύθμισης και της υψηλής βιοδιαθεσιμότητας που εμφανίζει ο αιμικός σίδηρος είναι ότι τα υψηλά αποθέματα σιδήρου σχετίζονται συνήθως με υψηλή πρόσληψη αυτής της μορφής σιδήρου. (Greenwood DC, et al).

Ο μη αμικός σίδηρος των τροφών απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα με τη μορφή του δισθενούς σιδήρου (Fe^{++}). Τροφή πλούσια σε κρέας (σίδηρος αίμης) και όξινο pH ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου. Αντίθετα το αλκαλικό pH εμποδίζει την απορρόφηση (Tapiero, 2001).

Αρχικά, ο Fe^{3+++} ανάγεται σε Fe^{++} , 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^{++} 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^{+++} με τη δράση μιας σιδηροξειδάσης (σερουλοπλασμίνη στα μακροφάγα και η ηφαστίνη στα εντερικά κύτταρα) και εξέρχεται από τη μοναδική οδό εξόδου σιδήρου που διαθέτουν τα κύτταρα, την φερροπορτίνη (υποδοχέα της εψιδίνης). Στο πλάσμα, ο Fe^{+++} συνδέεται με την τρανσφερρίνη και μεταφέρεται στα κύτταρα που τον χρειάζονται. Η απορρόφηση του σιδήρου ρυθμίζεται κυρίως από τη δράση της εψιδίνης (Yip, 1989).

1.5 Διατροφή και απορρόφηση σιδήρου

Ο βαθμός απορρόφησης του σιδήρου επηρεάζεται από τα αποθέματα του σιδήρου στον οργανισμό, την ποσότητα και τη χημική δομή του σιδήρου στην τροφή, καθώς και από μία ποικιλία διατροφικών παραγόντων που αυξάνουν ή μειώνουν την απορρόφησης του (ΗΑΕΜΑ, 2013). Επειδή μόνο ένα κλάσμα του σιδήρου της τροφής απορροφάται, είναι απαραίτητο στην δίαιτα να χορηγούνται από 15 έως 30 mg σιδήρου για να είναι βέβαια η απορρόφηση 1 έως 4 mg (Fomon, 1992).

Η ποσότητα του σιδήρου που απορροφά το άτομο από κάποιο φαγητό ή γεύμα καθορίζεται από διάφορες μεταβλητές όπως η μορφή του σιδήρου σε συνδυασμό με τις επιδράσεις των αναστολέων και των ενισχυτών της απορρόφησης σιδήρου που βρίσκονται σε μια ολοκληρωμένη δίαιτα και διαφέρουν κατα πολύ από μια διατροφή που βασίζεται στο κρέας. Ο βασικός διατροφικός ενισχυτής της απορρόφησης σιδήρου περιλαμβάνει τη βιταμίνη C, το κρέας τα πουλικά το ψάρι

και το αλκοόλ, ενώ στους αναστολείς περιλαμβάνονται το ασβέστιο τα γαλακτοκομικά οι φυτικές πολυφαινόλες, οι πρωτεΐνες κρέατος και άλλα μικροσυστατικά όπως ο ψευδάργυρος και ο χαλκός. Η σύσταση μιας δίαιτας έχει δείξει να επιδρά στη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου όπως διευκρινίζεται από παγκόσμιες συστάσεις που έχουν γίνει από τον WHO και περιλαμβάνει δίαιτες με διαφορετικές βιοδιαθεσιμότητες (Collings, 2013).

Οι συνδυασμένες επιδράσεις της κατάστασης σιδήρου και των διατροφικών καταλυτών και αναστολέων που συμπεριλαμβάνονται στο παλαιότερο μοντέλο έδειξαν μεγάλη επίδραση της διαίτας στη ποσοστιαία απορρόφηση όταν τα απόθεμα σιδήρου είναι χαμηλά με τιμές απορρόφησης που κυμαίνονται από 13,4 % έως 23% όταν οι συγκεντρώσεις φερριτίνης ήταν 6 $\mu\text{g/L}$ (Hallberg et al. 1997).

Ένας υγιής άνθρωπος με φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης απορροφά συνήθως μόνο το 5 με 10% του σιδήρου που περιέχεται στις τροφές, ενώ η απορρόφηση μπορεί να φτάσει και στο 50% σε άτομα με σιδηροπενική αναιμία.

Η συγχορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και σιδήρου έχει ως συνέπεια τη μείωση της απορρόφησης του σιδήρου κατά 40% με 60%. Παρόλα αυτά, η επίδραση αυτή δεν περιορίζεται μόνο στα συμπληρώματα ασβεστίου αλλά και στη συγχορήγηση γάλακτος. Για το λόγο αυτό δεν συνιστάται τα συμπληρώματα σιδήρου να λαμβάνονται μαζί με κάποια πηγή ασβεστίου. Επίσης, δεν συνιστάται η συγχορήγηση συμπληρωμάτων ψευδαργύρου και σιδήρου, διότι τα δύο αυτά μέταλλα είναι ανταγωνιστές εφόσον χρησιμοποιούν τους ίδιους υποδοχείς για την απορρόφησή τους (Hunt, 2000).

1.5.1 Αλκοόλ και απορρόφηση σιδήρου

Σε ένα δείγμα Αυστραλών υπαλλήλων γραφείου βρέθηκε ότι η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει τη συγκέντρωση της φερριτίνης σε συνδιασμό με τη διατροφή στο γυναικείο πλυθισμό. Σε άλλη μελέτη το Ερευνητικό Κέντρο Υγείας της Αγγλίας επιβεβαίωσε τη σημαντική σχέση που υπάρχει μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της συγκέντρωσης της φερριτίνης τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες (Raper, 1984). Οι γυναίκες που ανέφεραν μέτρια πρόσληψη αλκοόλ είχαν τα ίδια επίπεδα φερριτίνης με τις γυναίκες που δεν κατανάλωναν. Ενώ οι άντρες που κατανάλωναν

μετρια ποσότητα αλκοόλ είχαν ελάχιστα υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν (Wrede et al., 2006).

Συμπερασματικά το αλκοόλ προκαλεί μια αύξηση στα επίπεδα φερριτίνης και στα δύο φύλα . Η αύξηση αυτή δεν συσχετίστηκε σε καμία από τις μελέτες με τις τοξικές επιδράσεις που μπορεί να έχει το αλκοόλ στον οργανισμό (πχ ηπατοτοξικότητα.)

1.5.2 Χορτοφαγία και σίδηρος

Ο αιμικός σίδηρος που περιέχεται στο κρέας απορροφάται πιο αποτελεσματικά συγκριτικά με τον μη αιμικό σίδηρο των φυτικών προϊόντων, λόγω της αλληλεπίδρασης του τελευταίου με τανίνες και συστατικά των τροφών. Φυτικές πηγές σιδήρου είναι τα όσπρια, η σόγια, το πιτυρούχο ψωμί, το σπανάκι, το κουνουπίδι, οι ελιές, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, το φύτρο σταριού. Ο σίδηρος των φυτικών τροφών μεταβολίζεται συνήθως πιο δύσκολα, η ικανότητα όμως του οργανισμού σας να τον επεξεργάζεται μπορεί να αυξηθεί σε συνδυασμό με τη κατανάλωση ενός φρέσκου χυμού πορτοκάλι. Στους χορτοφάγους χορηγούνται ειδικοί συνδυασμοί τροφίμων για την αποτροπή σιδηροπενίας. Μείωση στη κατανάλωση κρέατος και ζωικών προϊόντων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα σιδήρου και επομένως και σε μείωση των επιπέδων φερριτίνης (Cook, 1991).

1.6 Απαιτήσεις σιδήρου ανα ηλικιακή ομάδα

Βρεφική ηλικία

Τα βρέφη ξεκινούν τη ζωή τους με σχεδόν 80 mg σιδήρου/kg. Με μια συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης της τάξεως ~170 g/L κατά τη γέννηση, ένα βρέφος των 3,5 κιλών που διπλασιάζει το βάρος του στην ηλικία των 6 μηνών θα πρέπει να είναι ικανό να διατηρήσει ένα επίπεδο αιμοσφαιρίνης των 90-110 g/L χωρίς να χρειαστεί

να λάβει έπιπλεον σίδηρο (Dallman,1980). Κατα το πρώτο μισό της βρεφικής ηλικίας, τα βρέφη χρησιμοποιούν την περίσσεια σιδήρου για τις σωματικές λειτουργίες και την ανάπτυξη, η οποία κατά την ηλικία των 6 ετών αρχίζει να εξαντλείται. Τους πρώτους 6 μήνες τα αποθέματα σιδήρου είναι επαρκή ώστε να καλύψουν τις ανάγκες του βρέφους σε σίδηρο. Η συμβολή του μητρικού γάλατος είναι μικρή σε αυτή τη περίοδο αφού η περιεκτικότητα του σε σίδηρο πιστεύεται ότι είναι σχετικά χαμηλή (Hernell, 1994)

Τα πρόωρα βρέφη καθώς και αυτά που γεννιούνται με πολύ χαμηλό βάρος εξαντλούν τις αποθήκες σιδήρου σε μικρότερη ηλικία αφού έχουν χαμηλότερα εμβρυικά αποθέματα σιδήρου και αναλογικά μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους σε σχέση με τα φυσιολογικά έμβρυα. Στα βρέφη αυτά είναι απαραίτητη η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου πριν την ηλικία των 6 μηνών . (Dewey,1998)

Στους πρώτους μήνες της ζωής τα βρέφη θα χρησιμοποιήσουν το μεγαλύτερο μέρος των αποθηκών σιδήρου και το τυπικό διαιτολόγιο ίσως να μην περιέχει αρκετό σίδηρο για την αναπλήρωσή τους. Για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό να προσθέτονται τροφές που περιέχουν σίδηρο στο διαιτολόγιο των νεογνών μετά την ηλικία των 6 μηνών (Gartner, 2005).

Παιδική ηλικία

Τα παιδιά ηλικίας 1-3 ετών συνεχίζουν να χρειάζονται σχετικά μεγάλες ποσότητες σιδήρου λόγω της γρήγορης ανάπτυξης. Τα χαμηλά αποθέματα σιδήρου που υπάρχουν ήδη από τα τέλη της βρεφικής ηλικίας, οι υψηλές σωματικές απαιτήσεις και μια διατροφή η οποία συνήθως δεν είναι πλούσια σε φαγητά που αποτελούν πηγές σιδήρου έχει ως αποτέλεσμα τα παιδιά να γίνονται πιο ευάλωτα στην ανάπτυξη σιδηροπενίας. Μια διατροφή που περιέχει κατά κύριο λόγο γάλα και αποκλείει άλλες τροφές δεν είναι δυνατόν να παρέχει αρκετό σίδηρο και μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στη διατήρηση των αποθηκών σιδήρου (Hallberg,1991). Οι εκτιμώμενες απαιτήσεις για απορροφήσιμο σίδηρο για αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι 0,54 mg/ημέρα η οποία χρειάζεται για τις βασικές απώλειες σιδήρου απο το σώμα, την αποθήκευση σιδήρου, την αύξηση της αιμοσφαιρίνης και για την παροχή σιδήρου σε ιστούς που δεν σχετίζονται με την αποθήκευση του, αφού η ανάπτυξη

του ατόμου συνεχίζεται. Κατά την παιδική ηλικία Οι απαιτήσεις σιδήρου πιστεύεται ότι είναι παρόμοιες για τα αγόρια και τα κορίτσια.

Μετά την ηλικία των 3 ετών το ποσοστό σιδήρου που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία αποθεμάτων σταδιακά μειώνεται (Hurrell, 1989).

Εφηβική ηλικία

Η σχετικά ομοιόμορφη ανάπτυξη που παρατηρείται κατά την παιδική ηλικία αντικαθίσταται με την ιδιαίτερα γρήγορη ανάπτυξη κατά την εφηβεία. Οι απαιτήσεις σε σίδηρο αυξάνονται λόγω της γρήγορης ανάπτυξης, του μεγαλύτερου όγκου αίματος και της αύξησης των ερυθροκυττάρων, της αύξησης της μυϊκής μάζας και την έναρξη της έμμηνου ρήσης στα κορίτσια. Οι εκτιμώμενες απαιτήσεις σιδήρου στα αγόρια και κορίτσια ηλικίας 9-13 ετών είναι σχεδόν ίδιες, ενώ για τις ηλικίες 14-18 χρονών είναι 1,38mg και 1,44mg για τα αγόρια και τα κορίτσια αντιστοίχα (Hawkins, 1964). Οι απαιτήσεις για τα κορίτσια είναι μεγαλύτερες σε σχέση με αυτές των αγοριών λόγω της έναρξης της εμμηνορροίας. Για τα κορίτσια που ξεκινούν να έχουν εμμηνο ρήση πριν την ηλικία των 14 ετών, αυτή η απώλεια αίματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν υπολογίζονται ημερήσιες απαιτήσεις σιδήρου (Beaton, 1989).

Ενήλικες

Οι απαιτήσεις για σίδηρο μειώνονται μετά την εφηβεία αφού σταματά και η ανάπτυξη. Η ποσότητα πρόσληψης σιδήρου που απαιτείται είναι τόση ώστε να αναπληρώνονται καθημερινά οι βασικές απώλειες που είναι σχεδόν 1,1mg σιδήρου (Green, 1968). Ως αποτέλεσμα των χαμηλών απαιτήσεων σιδήρου τα αποθέματα αυξάνονται καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής των αντρών οι οποίοι σπάνια εμφανίζουν σιδηροπενία (Beaton, 1989).

Σε αντίθεση με τους άντρες, οι ανάγκες των ενήλικων γυναικών σε σίδηρο συνεχίζουν να είναι αυξημένες ακόμα και μετά την εφηβεία. Για να καλυφθούν οι απώλειες της εμμηνόρροιας, οι γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν 0,51mg περισσότερο σίδηρο σε σχέση με τους άντρες σε καθημερινή βάση. Λόγω της μικρότερης ποσότητας ερυθροκυττάρων και των χαμηλότερων αποθεμάτων σιδήρου, το συνολικό περιεχόμενο σιδήρου στο σώμα των γυναικών είναι μικρότερο σε σχέση με αυτό των αντρών (Smith, 1974). Η καθημερινή πρόσληψη σιδήρου είναι τυπικά χαμηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες αφού οι άντρες έχουν μεγαλύτερη κατανάλωση τροφής σε καθημερινή βάση. Έτσι έχοντας μεγαλύτερες απαιτήσεις, μικρότερα αποθέματα και χαμηλότερη διατροφική πρόσληψη σιδήρου σε σχέση με αυτή των αντρών, οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση σιδηροπενίας.

Από την άλλη, οι μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι σε χαμηλότερο κίνδυνο για σιδηροπενία, αφού οι απώλειες σιδήρου είναι μικρότερες και οι αποθήκες σιδήρου συνήθως αυξάνονται για το υπόλοιπο της ζωής τους. Οι μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για να αντικαταστήσουν τις καθημερινές απώλειες σιδήρου χρειάζονται μόνο 0,9mg/Ημέρα (Bothwell, 1979).

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες, μετά την εμμηνόπαυση, χρειάζονται επιπρόσθετα 1 mg εξωγενούς σιδήρου για τις βιολογικές του ανάγκες, ημερησίως. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία το ποσό αυτό ανέρχεται στο 1,5 mg, που κλιμακώνεται, σε περίπτωση εγκυμοσύνης, μέχρι και στα 6 mg στο τελευταίο τρίμηνο. Ο σίδηρος αυτός εξασφαλίζεται από τα 10-20 mg σιδήρου της ημερήσιας συνήθους διατροφής. Υπολογίζεται ότι απαιτούνται 10 mg σιδήρου για να καλυφθούν οι ημερήσιες ανάγκες ενός ενήλικα άντρα και μίας εμμηνοπαυσιακής γυναίκας, ενώ οι ημερήσιες ανάγκες μίας ενήλικης γυναίκας σε αναπαραγωγική ηλικία ανέρχονται σε 15 mg ημερησίως. Στην διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας απαιτείται από 2 έως 4 mg σιδήρου ημερησίως παραπάνω από τη συνιστώμενη πρόσληψη (Hurrell, 1989).

Ηλικιωμένοι

Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ο σίδηρος απαιτείται για να αντικαταστήσει τις βασικές καθημερινές απώλειες σιδήρου ώστε να διατηρηθεί το ισοζύγιο σιδήρου στους ηλικιωμένους. Υπάρχει ο ισχυρισμός ότι οι βασικές απώλειες σιδήρου παραμένουν σταθερές με τη πάροδο της ηλικίας. Έτσι, οι καθημερινές απαιτήσεις σε σίδηρο εκτιμούνται στα 0,9 και 1,0 mg για τις ηλικιωμένες γυναίκες και άντρες αντιστοίχα (Remon et al.,2002). Λόγω των χαμηλών απαιτήσεων σιδήρου, η σιδηροπενική αναιμία είναι λιγότερο κοινή μεταξύ των ηλικιωμένων σε συγκριση με τα νέα άτομα (Smith , 2000). Επιπλέον προκαλείται σπάνια σιδηροπενία από διατροφικές αιτιολογίες, ειδικά στις αναπτυγμένες χώρες. Η εμφάνιση σιδηροπενίας στους ηλικιωμένους συνήθως οφείλεται στην απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό που προκαλείται απο ασθένειες, φάρμακα ή από υποχλωριδρία, που έχουν ως αποτέλεσμα τη φτωχή απορρόφηση σιδήρου (Hurrell, 1989).

2^Ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

2.1 Σιδηροπενία

Ως σιδηροπενία ορίζεται η παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση του σιδήρου του οργανισμού (WHO/NHD/01.3). Ιστορικά η σιδηροπενία έχει υπολογιστεί ότι πλήττει σχεδόν το 30% του πλυθισμού ανα τον κόσμο (Anderson 2012). Αυτό είναι τεράστιο ζήτημα δημόσιας υγείας, αφού ο σίδηρος συμβάλλει σε πολλές σημαντικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένων της μεταφοράς O₂, της παραγωγής ενέργειας και της σύνθεσης νευροδιαβιβαστών. Η σιδηροπενία προκύπτει ως αποτέλεσμα διατάραξης του φυσιολογικού κύκλου πρόσληψη σιδήρου – ομαλή διάθεση σιδήρου – φυσιολογική απώλεια σιδήρου. Στην περίπτωση αυτή, η φερριτίνη, που αποτελεί μέτρο των σιδηραποθηκών του σώματος μειώνεται, ενώ στην απλή γενική αίματος μπορεί να εμφανιστεί και χαμηλός αιματοκρίτης (Walters, 1973).

Τα κύρια αίτια της σιδηροπενίας είναι η ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου με την διατροφή (π.χ. χορτοφαγία με κακό συνδυασμό φυτικών πηγών σιδήρου) η κακή απορρόφηση (π.χ. νοσήματα εντέρου), η αυξημένη δέσμευση σιδήρου σε ιστούς του σώματος (π.χ. πνευμονική αιμοσιδήρωση) και οι αιμορραγικές καταστάσεις (π.χ. απώλεια αίματος από το πεπτικό). Αρκετές φορές ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα, όπως η ασπιρίνη προκαλούν αφανή ή εμφανή απώλεια σιδήρου από το γαστρεντερικό σύστημα. Η κύηση και η γαλουχία αυξάνει σημαντικά τις ανάγκες της γυναίκας σε σίδηρο, με αποτέλεσμα η πλήρωση των σιδηροαποθηκών να είναι δυσχερής (Brown, 1967).

Η ελάττωση του σιδήρου του σώματος προκαλεί συμπτώματα όπως διαταραχές συγκέντρωσης, διαταραχή μνήμης, εύκολη κόπωση, ζάλη, δύσπνοια, αίσθημα ταχυκαρδίας, λιποθυμία, αλλοιώσεις από το δέρμα, τα νύχια και τα μαλλιά, όπως εύκολη ρυτίδωση, αύξηση της ευθραυστότητας των ονύχων. Σε σοβαρή σιδηροπενία αναπτύσσονται σχισμές στις γωνίες του στόματος (γωνιακή

χειλίτιδα), διαστροφή συμπεριφοράς (γεωφαγία-ricca), κουλонуχία και νευρολογικά σύνδρομα (Soemantri, 1985).

Κατά την διερεύνηση της σιδηροπενίας, στοιχεία από το ιστορικό που αφορούν την ηλικία, την διατροφή, την χρήση φαρμάκων, το οικογενειακό ιστορικό, την έκθεση σε τοξικές ουσίες, το κάπνισμα, τις συνήθειες του εντέρου, το χρώμα των ούρων και των κοπράνων είναι πολύ σημαντικά. Τα στοιχεία αυτά σε συνδυασμό με τα αντικειμενικά ευρήματα της ιατρικής εξέτασης είναι σημαντικά για την παραγγελία των εργαστηριακών εξετάσεων που απαιτούνται, την εντόπιση του αιτίου της σιδηροπενίας και τη σωστή αποκατάστασή της (Hersel et al., 1970). Η επικράτηση της σιδηροπενίας μπορεί να αξιολογηθεί με βάση το φύλο τη φυλή την ηλικία την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και της διαφορές ανά περιοχή συμπεριλαμβανομένου του υψόμετρου. Αρκετές μελέτες στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιήσει την αναιμία ως ένα αντιπροσωπευτικό δείκτη της σιδηροπενίας. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα διαψεύδουν τη χρήση της αιμοσφαιρίνης ως το μοναδικό δείκτη για την ύπαρξη σιδηροπενίας αφού τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες που εμφανίζονται στους υπό μελέτη πλυθισμούς (Levin et al., 1993).

Εν όψη της διαθεσιμότητας εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων που καλύπτουν πολλές πτυχές της σιδηροπενίας η χρήση της αιμοσφαιρίνης ως μοναδικού δείκτη της σιδηροπενίας πρέπει να εγκαταλειφθεί. Νέες μετρήσεις έχουν πλέον συμπεριληφθεί σε πλυθισμιακές μελέτες προκειμένου να διαγνωσθεί η σιδηροπενία, όπου εκτός από τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης γίνεται μέτρηση και της φερριτίνης, του κορεσμού τρανσφερρίνης, και της ελεύθερης ερυθροκυτταρικής πρωτοπορφυρίνης. Η σιδηροπενία είναι παρούσα μόνο όταν τουλάχιστον δυο από τους παρακάτω τρεις δείκτες είναι μη φυσιολογικοί: χαμηλή φερριτίνη, χαμηλός κορεσμός τρανσφερρίνης με ανεβασμένο ή σχετικά υψηλό TIBC, ή υψηλή τιμή ελεύθερης ερυθροκυτταρικής πρωτοπορφυρίνης (Murray, 1994).

Η σιδηροπενία αποτελεί τη πιο συχνή αιτία αναιμίας σε κάποιους πλυθισμούς, ιδιαίτερα σε αναπτυσσόμενες χώρες. Στις χώρες αυτές είναι έντονη η παρουσία της αναιμίας λόγω χρόνιων φλεγμονών, λοιμώξεων όπως η ελονοσία, η ανεπάρκεια βιταμίνης 12 ή φυλικού οξέος, ο υποσιτισμός και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη φτώχεια. Αξιοσημείωτη επικάλυψη παρατηρείται στα επίπεδα της

αιμοσφαιρίνης καθώς και σε άλλους δείκτες σε όλες τις προαναφερθείσες διαταραχές (Joyson et al., 1972).

Η σιδηροπενία μπορεί να είναι απο ήπια μέχρι και μέτριας μορφής στην οποία δεν παρουσιάζεται αναιμία. Άμεση συνέπεια της εξέλιξης της σιδηροπενίας είναι η σιδηροπενική αναιμία. Οι ομάδες πληθυσμού που είναι πιο επιρρεπείς στη νόσο είναι τα παιδιά και οι γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση (WHO/NHD/01.3). Στις βιομηχανοποιημένες χώρες όπως η Ιαπωνία, το τωρινό ποσοστό της σιδηροπενικής αναιμίας στις γυναίκες είναι 17% με το 22% να αντιστοιχεί σε γυναίκες κάτω των 50 ετών (Salgado, 2010).

Συχνά ο όρος "αναιμία" χρησιμοποιείται ως συνώνυμο με τη "σιδηροπενία". Ωστόσο είναι ξεκάθαρο ότι αυτοί οι δύο όροι δεν αντιπροσωπεύουν την ίδια σημασία. Υπάρχουν σχεδόν 2 έως 5 φορές περισσότερα σιδηροπενικά άτομα σε σχέση με τα άτομα που παρουσιάζουν σιδηροπενική αναιμία. Υπάρχουν επίσης πολλές αιτίες για την εμφάνιση αναιμίας εκτός από τη σιδηροπενία ειδικά σε τροπικές περιοχές. Η σιδηροπενία είναι η επικρατέστερη διατροφική έλλειψη που μπορεί να προκαλέσει αναιμία και είναι παρούσα ακόμα και όταν αναγνωρίζονται άλλες αιτίες αναιμίας(Edgerton et al., 1982).

2.2 Σιδηροπενική αναιμία

Η σιδηροπενική αναιμία κλασσικά εγκαθίσταται σε τρία διαδοχικά στάδια.

(1) 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 χαμηλά επίπεδα εψιδίνης να αποτελούν ένα σημαντικό δείκτη του πρώιμου αυτού σταδίου (Ntelis, 2006).

(2) 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 (DeMaeyer, 1985).

(3) 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 (Ntelis, 2006).

Ο όρος Σιδηροπενική Αναιμία (ΣΑ) αναφέρεται στην ερυθροποίηση υπό συνθήκες έλλειψης σιδήρου, που προϋποθέτει την εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου στον οργανισμό. Η ΣΑ αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας σε παγκόσμια κλίμακα (Cristoforidou, 2007).

Πολλοί διαφορετικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στην αναιμία. Οι πιο πρόσφατοι συμπεριλαμβάνουν την ανεπάρκεια στο φυλλικό οξύ τις βιταμίνες Α, Β12 και C ή λοιμώξεις όπως η ελονοσία, τα εντερικά παράσιτα και η σχιστοσωμίαση. Σε περιοχές όπου ο αιτιολογικός παράγοντας είναι η φτωχή διαθεσιμότητα σιδήρου στη διατροφή, οι γυναίκες και τα παιδιά επηρεάζονται δυσανάλογα, ενώ τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης των ενήλικων αντρών παραμένουν πρακτικά ανεπηρέαστα

Επιπλέον οι συνέπειες στην υγεία που σχετίζονται με την αναιμία όπως η διαταραγμένη ανάπτυξη, η μειωμένη γνωστική λειτουργία δυσμενείς επιπτώσεις κατά την εγκυμοσύνη χαμηλό ανοσοποιητικό και ελλειπής θερμορύθμιση έχουν αναγνωρισθεί εδώ και καιρό (WHO/NHD/01.3).

Οι αιτίες εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας ποικίλλουν σημαντικά κατά τη διάρκεια των διαφόρων σταδίων της ζωής και ανάλογα το φύλο και τη κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Η πρόσληψη σιδήρου καθώς και άλλα διατροφικά συστατικά που επηρεάζουν την απορρόφηση σιδήρου από τις τροφές είναι εξίσου σημαντικά. Η σιδηροπενία μπορεί να είναι το κλινικό χαρακτηριστικό που

παρουσιάζεται εξαιτίας παθήσεων που συνδέονται με γαστρεντερική αιμορραγία (Bothwell, 1981).

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν επιβεβαιώσει τα αντίστοιχα ευρήματα στα ζώα σε ότι αφορά τη μειωμένη ικανότητα και την φτωχή απόδοση κατά την εργασία στις περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας. Μειωμένη θερμορύθμιση έχει επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους που εκδηλώνουν αναιμία όπου η συγκέντρωση νορεπινεφρίνης ήταν αυξημένη και διαφορές βρέθηκαν στη συγκέντρωση των επινεφρίνη, ντοπαμίνη τριωδοθυρονίνη και θυροξίνη. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις αυτών των ορμονών επανέρχονταν μετά από τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου. Η ποσότητα του σιδήρου που δεν συνδέεται στην αίμη και βρίσκεται στον εγκέφαλο, είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από τα αποθέματα σιδήρου στο σώμα (Rushton, 2001).

2.2.1 Οι δυσμενείς επιδράσεις τις σιδηροπενικής αναιμίας

Η σιδηροπενική αναιμία επηρεάζει αρνητικά:

- Τη γνωσιακή απόδοση, συμπεριφορά και σωματική ανάπτυξη των βρεφών και των παιδιών προσχολικής ηλικίας.
- Το ανοσοποιητικό σύστημα και τη θνησιμότητα από λοιμώξεις όλων των ηλικιακών ομάδων.
- Τη χρήση των μυών και επομένως της σωματικής ικανότητας και της απόδοσης στην εργασία όλων των ηλικιακών ομάδων.

Επιπλέον, η σιδηροπενική αναιμία επηρεάζει τις γαστρεντερικές λειτουργίες και αλλάζει τα μοτίβα της παραγωγής ορμονών και του μεταβολισμού συμπεριλαμβανομένων και των μοτίβων που αφορούν τους νευροδιαβιβαστές και τις θυρεοειδικές ορμόνες που συσχετίζονται με νευρολογικές μυικές και θερμορυθμιστικές αλλαγές οι οποίες περιορίζουν την ικανότητα των ατόμων που εκτείνονται στο κρύο να διατηρήσουν τη θερμοκρασία του σώματος τους. Τέλος,

επηρεάζεται η αντιγραφή και η επανόρθωση του DNA συμπεριλαμβανομένων και των σιδηρο-εξαρτώμενων ενζύμων (WHO/NHD/01.3).

2.2.2 Αιτίες σιδηροπενικής αναιμίας

1. Ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη σιδήρου

Σε πλυθησμούς που η δίαιτα είναι πλούσια σε κρέας και ασκορβικό οξύ, τα οποία διευκολύνουν την απορρόφηση σιδήρου, τείνουν να παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά εμφάνισης σιδηροπενίας σε σχέση με του πλυθησμούς που καταναλώνουν τρόφιμα τα οποία περιέχουν ασβέστιο και φυτικές ίνες έχουν αρνητική επίδραση στην απορρόφηση σιδήρου (Dallman, 1992)

2. Δίαιτα που περιέχει αναστολείς της απορρόφησης σιδήρου

Η διατροφική περιεκτικότητα σε αναστολείς και ενισχυτές παίζουν πιο σημαντικό ρόλο από ότι η περιεκτικότητα σε σίδηρο. Εάν η διατροφή περιλαμβάνει καποιους αναστολείς της πρόσληψης σιδήρου και σχεδόν το 15% του σιδήρου απορροφάται, αυτό θα ήταν ισοδύναμο με την απορρόφηση 1,8 mg σιδήρου. Ισχυρούς αναστολείς της απορρόφησης σιδήρου αποτελούν οι φυτόλες και πολυφαινόλες (Lofti et al., 1996).

3. Αυξημένες απαιτήσεις σε σίδηρο

A. Γρήγορη ανάπτυξη και απαιτήσεις σιδήρου

Εντονη ανάπτυξη παρατηρείται κατά την εφηβεία τόσο για τα αγόρια όσο και για τα κορίτσια, με αποτέλεσμα να υπάρχουν υψηλές απαιτήσεις για σίδηρο. Αυτό οφείλεται κυρίως στην αύξηση του όγκου αίματος, στην αύξηση της μυϊκής μάζας και της έναρξης της εμμηνορρής στα κορίτσια (Garby, 1969).

B. Εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη δημιουργεί σημαντική αύξηση στις απαιτήσεις σιδήρου λόγω της αύξησης των ερυθροκυττάρων στη μητέρα, των εμβρυακών απαιτήσεων σε σίδηρο, την ανάπτυξη του πλακούντα και της σχετικής απώλειας αίματος. Οι απαιτήσεις σε σίδηρο κατά την εγκυμοσύνη υπολογίζονται σχεδόν στα 500-700 mg ή επιπλέον 2,5 mg τη μέρα σε σχέση με το 1 mg που απαιτείται για της βασικές καθημερινές ανάγκες σιδήρου (Ridwan et al, 1996).

Γ. Θεραπεία με ερυθροποιητίνη (EPO)

Η αύξημένη απορρόφηση σιδήρου κατά τη θεραπεία με EPO μπορεί να αποδοθεί τόσο στη μείωση των αποθεμάτων σιδήρου όσο και στην αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων αλλά και στην ενίσχυση της ερυθροποίησης (Kohgo et al.,1987).

4. Αυξημένες απώλειες σιδήρου

A. Γαστρεντερική αιμορραγία ως αιτία για την εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας

Η αιμορραγία αποτελεί τη πιο κοινή αιτία εμφάνισης σιδηροπενίας στους ενήλικες. Είναι πάντα πρωτίστης σημασίας να αποκλείονται παθολογικές διαταραχές ειδικά στο γαστρεντερικό σύστημα, σε ασθενείς χωρίς κάποια φανερή αιτία για σιδηροπενία. Η λήψη ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονόδων φαρμάκων δεν πρέπει να παραβλέπονται ως αιτία λόγω του ότι ακόμα και μικρή ποσότητα που λαμβάνεται για τη πρόληψη της αθηροσκλήρυνσης μπορεί να προκαλέσει σημαντική γαστρεντερική αιμορραγία (Scrimshaw, 1990).

B. Αυξημένες απώλειες σιδήρου στους αθλητές

Οι αθλητές που υποβάλλονται σε αθλήματα αντοχής, και ιδιαίτερα οι έφηβοι και οι νέες ενήλικες γυναίκες είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση σιδηροπενίας με ή χωρίς αναιμία. Οι απαιτήσεις σε σίδηρο αυξάνονται λόγω της αύξησης της μάζας των ερυθροκυττάρων καθώς και της μυϊκής μάζας και επιπλέον απώλεια σιδήρου μπορεί να προκληθεί από γαστρεντερική αιμορραγία λόγω λήψης αντιφλεγμονοδων

φαρμάκων. Επιπλέον μια μικρή απώλεια σιδήρου μπορεί να προκληθεί από αιμόλυση λόγω τραύματισμού (Davies, 1973).

Γ. Η αιμόλυση ως αιτία εμφάνισης σιδηροπενίας

Συνήθεις αιτίες χρόνιας αιμόλυσης αποτελούν η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, η ελονοσία, η ενδοαγγειακή βλάβη των ερυθροκυττάρων σε τεχνητές μηχανικές βαλβίδες της καρδιάς ή λόγω κάποιας πάθησης των αγγείων, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και η ανεπάρκεια της γλυκόζης-6-φωσφορικής δευδρογονάσης (Brown, 1967).

5. Μειωμένη απορρόφηση σιδήρου

Η μειωμένη διατροφική απορρόφηση σιδήρου μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ελλατωματικής απόσπασης του σιδήρου από την τροφή, η αδυναμία να μετατραπεί ο σιδηρος της τροφής σε καταλληλή μορφή για απορρόφηση από το λεπτό έντερο (για παράδειγμα αχλωρυδρία σε ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα ή γαστρεκτομή), ή η δυσαπορρόφηση του σιδήρου που βρίσκεται στη κατάλληλη μορφή, αλλά οφείλεται σε κάποια διαταραχή του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα όπως στην κοιλιοκάκη (Stinnert, 1983).

2.2.3 Επιδημιολογία

Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας στον κόσμο και αφορά το 50% όλων των περιπτώσεων αναιμίας (Cepeda-Lopez, 2011).

Σύμφωνα με δεδομένα του προγράμματος NHANES (1999–2000) και του κέντρου ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (CDC) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, η επίπτωση της σιδηροπενίας με ή χωρίς αναιμία αντιστοιχεί σε: 7% μεταξύ νηπίων 1-2 ετών, 9-16% μεταξύ εφήβων και ενηλίκων γυναικών 12-49 ετών και 3% μεταξύ ενηλίκων ανδρών 70 ετών και άνω (Shandra, 1977).

Από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην ακτή Ελεφαντοστού, μόνο το 20% των αναιμιών σε ενήλικες άντρες οφειλόταν στη σιδηροπενία και μόνο σε παιδιά προσχολικής ηλικίας η σιδηροπενία ήταν η κυριότερη αιτία αναιμίας. Σε παιδιά σχολικής ηλικίας και γυναίκες, το 50% των αναιμιών μπορεί να αποδοθεί στη σιδηροπενία(Anderson, 2012).

Οι Choe και συν σε μια επιδημιολογική μελέτη από την Κορέα, που περιελάμβανε 937 παιδιά, ηλικίας 10-18 ετών, διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της *H. pylori* λοίμωξης με σιδηροπενική αναιμία, χαμηλή φερριτίνη και χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον ορό. Σε άλλη επιδημιολογική μελέτη, που περιελάμβανε 220 εφήβους αθλητές, οι Choe και συν διαπίστωσαν ότι σε έφηβες αθλήτριες υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας και λοίμωξης από *H. pylori*. Το 13,9% των αθλητριών που είχαν προσβληθεί από *H. Pylori* εμφάνιζε σιδηροπενική αναιμία, ενώ οι αθλήτριες που δεν είχαν προσβληθεί εμφάνιζαν σιδηροπενική αναιμία σε ποσοστό 3,3%. Η συσχέτιση αυτή, όμως δεν διαπιστώθηκε στους άρρενες αθλητές. Ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη σιδηροπενικής αναιμίας σε *H. Pylori* (+) αθλήτριες ήταν 2,9. Η εκκρίωση του *H. pylori* οδηγούσε σε βελτίωση της σιδηροπενικής αναιμίας (Choe et al.,2003)

2.2.4 Διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η σιδηροπενική αναιμία δεν είναι δύσκολο να διαγνωσθεί, μεμονωμένες εργαστηριακές μέτρησεις μπορούν να προσδιορίσουν με ακρίβεια αυτή τη διαταραχή. (Beard et al.,1990). Η κλινική εικόνα και το ιστορικό μπορεί να κατευθύνουν τη διάγνωση, αλλά την καθοριστική απάντηση θα δώσουν οι εξετάσεις αίματος. Οι κύριες μετρήσεις περιλαμβάνουν το σιδήρου ορού, το συντελεστή κορεσμού τρανσφερίνης, την αιμοσφαιρίνη και τα επίπεδα του υποδοχέα τρανσφερίνης στο αίμα.

Γενικά στους ενήλικες μια τιμή αιμοσφαιρίνης (Hb) κάτω από 135g/L στους άντρες και κάτω από 115g/L στις γυναίκες αποτελεί ένδειξη αναιμίας, αν και οι τιμές μπορεί να αλλάζουν λίγο ανάλογα με το εργαστήριο.(Finch et al., 1982)

Η φερριτίνη ορού έχει χρησιμοποιηθεί ως κύριος δείκτης για την ένδειξη των αποθεμάτων σιδήρου. Η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να επιβεβαιωθεί με μεγάλη ακρίβεια με μέτρηση της φερριτίνης ορού, όταν η τιμή της είναι μικρότερη του 10μg/L. Η δοκιμασία έχει υψηλή ειδικότητα. Ωστόσο, η φερριτίνη ως πρωτεΐνη οξείας φάσης μπορεί να έχει φυσιολογικές τιμές σε ηπατική καταστροφή, νεοπλασίες, χρόνιες λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Η έλλειψη σιδήρου πριν από την εξέλιξη της σε αναιμία μπορεί να προσδιοριστεί με τη μέτρηση του σιδήρου ορού, τη συνολική ικανότητα δέσμευσης σιδήρου το κορεσμό τρανσφερίνης και / ή επίπεδα πρωτοποφρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ο σίδηρος (Fe) και ο κορεσμός τρανσφερίνης (Fe/TIBC) είναι γενικά μειωμένοι κατά τη σιδηροπενική αναιμία ($Fe < 10 \mu\text{mol/L}$, $Fe/TIBC < 15\%$). Ωστόσο οι τιμές τους μπορεί να επηρεαστούν και από άλλους παράγοντες. Ενδεικτικά οι τιμές του σιδήρου μπορεί να έχουν διακύμανση κατά το 24ωρο, και να αυξάνονται σε ασθένειες του ήπατος ή σε αιμόλυση. Έτσι οι δείκτες αυτοί είναι λιγότερο ειδικοί από την φερριτίνη ορού. (Hoffbrand et al., 2015)

Τα επίπεδα υποδοχέα τρανσφερίνης του αίματος είναι γενικά αυξημένα κατά τη σιδηροπενική αναιμία. Η μέτρηση γίνεται με ανοσολογικές δοκιμασίες, και μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση σε καταστάσεις αντίδρασης οξείας φάσης (φλεγμονές, λοιμώξεις κλπ), ασθένειες του ήπατος κλπ. που αλλοιώνουν τη διαγνωστική αξία των τιμών της φερριτίνης ορού, του σιδήρου και του συντελεστή κορεσμού τρανσφερίνης. Η αναιμία της χρόνιας νόσου, που προκαλείται από τη φλεγμονή, τη μόλυνση ή τη νεοπλασία, μεταβάλλει τις εργαστηριακές μετρήσεις (Walker et al., 2014).

2.3 Σύνδρομο IRIDA

Η αναιμία που δεν ανταποκρίνεται στην χορήγηση σιδήρου (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia IRIDA) είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αναιμία με έλλειψη σιδήρου (IDA), η οποία δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία από το στόμα, αλλά ανταποκρίνεται εν μέρει στην παρεντερική θεραπεία με σιδήρου. Επί του παρόντος δεν είναι σαφές εάν τα προσβεβλημένα άτομα είναι ελλιπή σε

σίδηρο κατά τη γέννηση. η μεταφορά σιδήρου στη μήτρα μπορεί να είναι φυσιολογική με την εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου που εμφανίζονται μετά τη γέννηση. Το σύνδρομο IRIDA προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο TMPRSS6 και κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο (Rinsho ,2016) .

Οι ασθενείς με IRIDA παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξημένη παραγωγή εψιδίνης από το ήπαρ με αποτέλεσμα την αναστολή τόσο της απορρόφηση σιδήρου από το έντερο όσο και την απελευθέρωση σιδήρου από το δίκτυο των μακροφάγων. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι το TMPRSS6 κανονικά δρα για να ρυθμίσει τη μείωση στην έκφραση της εψιδίνης με διάσπαση της πρωτεΐνης που είναι υπεύθυνη για την τύπου 2 αιμοχρωματώση, η οποία προάγει την ενεργοποίηση της εψιδίνης στα ηπατοκύτταρα. Παρά τα εργαστηριακά στοιχεία που αποδεικνύουν σοβαρή ανεπάρκεια σιδήρου, παρατηρήθηκαν σημεία και συμπτώματα ανεπάρκειας σιδήρου μόνο σε μερικές από τις αναφερθείσες περιπτώσεις και περιλάμβαναν την ωχρότητα, το ξηρό δέρμα και τις βλάβες στις γωνίες του στόματος (Semin Hematol ,2009).

2.4 Περίσσεια σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό

Πολλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλά αποθέματα σιδήρου συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, πολλών χρόνιων παθήσεων συμπεριλαμβανομένων του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και της αλκοολικής και μη αλκοολικής ηπατοπάθειας και καρδιακών παθήσεων. Ορισμένα από τα γονίδια που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του σιδήρου και σε άλλα μεταβολικά μονοπάτια έχουν συσχετισθεί με την υπερφορτίση σιδήρου. Μεταξύ των γονιδίων αυτών κάποιες παραλλαγές των γονιδίων της αιμοχρωμάτωσης παρατηρήθηκε ότι συσχετίζονται με την φορτίση σιδήρου (Macgregor, 1963).

Πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης μπορεί να αποτελέσουν ένα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ2, ινσουλινοαντίστασης, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών παθήσεων. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν νέα στοιχεία για μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα φερριτίνης και την ανάπτυξη παχυσαρκίας. Παρόλο που οι

παθογενετικοί μηχανισμοί μεταξύ των επιπέδων φερριτίνης και την ανάπτυξη παχυσαρκίας δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί η παχυσαρκία θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την πρόοδο χρόνιων φλεγμονώδων αντιδράσεων (Sung Ken Park, 2013).

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ	
Πρωτοπαθείς	Δευτεροπαθείς
«κλασική»-αιμοχρωμάτωση	Χρόνια αιμόλυση που συνοδεύεται από αναποτελεσματική ερυθροποίηση
Νεανική αιμοχρωμάτωση Τυπος 2Α	Πολλαπλές συχνές μεταγγίσεις αίματος
Νεανική αιμοχρωμάτωση Τυπου 2Β	Παρεντερική χορήγηση σιδήρου
Αιμοχρωμάτωση Τυπου 3	Κίρρωση
Αιμοχρωμάτωση Τυπου 4: Αφρικανική υπερφόρτωση σιδήρου	Στεατοηπατίτιδα
Νεογνική αιμοχρωμάτωση	Αιμοκάθαρση
Ασερουλοπλασμιναιμία	
Συγγενής υποτρανσφαιριναιμία	
Σύνδρομο Gracile	

Πίνακας 2.4.1 : ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

2.5 Κληρονομική αιμοχρωμάτωση

Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι μια συχνή κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου στη Βόρεια Ευρώπη που χαρακτηρίζεται από προοδευτική εναπόθεση σιδήρου στα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος, παγκρέατος, καρδιάς, δέρματος, αρθρώσεων, υποφύσεως και άλλων οργάνων που

οδηγεί σταδιακά σε ιστική βλάβη και κλινικές επιπλοκές όπως ο ΣΔ, η υπέρχρωση δέρματος, αρθρίτιδα, υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, καρδιακή ανεπάρκεια ηπατική ίνωση κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Mitrogianni, 2012).

Η ανάλυση της εψιδίνης σε ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση καθώς και σε ποντίκια αποκάλυψε ότι η αιμοχρωμάτωση οφείλεται σε σχετική ή απόλυτη ανεπάρκεια εψιδίνης. Η συσσώρευση σιδήρου είναι πιο σοβαρή στη νεανική αιμοχρωμάτωση και οφείλεται στην χαμηλότερη εκφραση ή την πλήρη απουσία λειτουργικής εψιδίνης.

Η αιμοχρωμάτωση στους ενήλικες (HFE αιμοχρωμάτωση) χαρακτηρίζεται από λιγότερη σοβαρή ανεπάρκεια εψιδίνης (Anderson, 2012). Οι ασθενείς με αιμοχρωμάτωση των ενηλίκων έχουν ελαττωματική απόκριση στην αύξηση της εψιδίνης μετά από την από του στόματος λήψη σιδήρου αλλά η χρόνια ανταπόκριση στην φόρτιση σιδήρου τουλάχιστον διατηρείται κατά ένα ποσοστό. Η μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση δεν ακολουθείται από την επανασυσσώρευση σιδήρου (Falize et al., 2006).

Η υπερφόρτιση σιδήρου στην αιμοχρωμάτωση ξεκινάει με την ενίσχυση της απορρόφησης σιδήρου, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της συγκέντρωσης του σιδήρου και του κορεσμού τρανσφερρίνης στο πλάσμα καθώς αυξάνεται και η συγκέντρωση του σιδήρου στα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος, Λόγω του ότι η συγκέντρωση της φερριτίνης αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση σιδήρου στα μακροφάγα, και τα μακροφάγα συσσωρεύουν αρχικά μικρή ποσότητα σιδήρου, η συγκέντρωση της φερριτίνης ίσως να αναμένεται να παραμείνει στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τα πρώιμα στάδια της συσσώρευσης σιδήρου. Για αυτό το λόγο ο κορεσμός τρανσφερρίνης αποτελεί τη πιο αποτελεσματική εξέταση για την ανίχνευση της αρχικής συσσώρευσης σιδήρου στη κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

Σε νοσηλευόμενους ασθενείς ο κορεσμός τρανσφερρίνης μπορεί να επηρεασθεί από οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις ή φλεγμονές οδηγώντας σε λανθασμένα αρνητικά αποτελέσματα. Σε περιπτώσεις που δεν παρουσιάζεται φλεγμονή λοίμωξη ή κάποια πάθηση του ήπατος η φερριτίνη συνήθως αποτελεί ένα πρακτικό δείκτη του βαθμού συσσώρευσης σιδήρου (Mitrogianni, 2012).

Το κυριότερο γονίδιο που συνδέεται με τη κληρονομική αιμοχρωμάτωση (HFE) παρέμενε άγνωστο μέχρι το 1996, όταν ανακαλύφθηκε με κλωνοποίηση θέσεως από ομάδα ερευνητών της Mercator genetics 3. Το γονίδιο φάνηκε ότι μοιάζει με τα γονίδια του συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC 1). Μελέτες στη συνέχεια έδειξαν ότι 85%-90% των ασθενών με κλινικά χαρακτηριστικά κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης ήταν ομόζυγοι με μετάλλαξη στο νουκλεοτίδιο 845 από G σε A με αποτέλεσμα αντικατάσταση του αμινοξέως κυστεΐνη στη θέση 282 με το αμινοξύ τυροσίνη (C282Y) (Worwood, 2005).

Η ανακάλυψη του γονιδίου HFE αναθέρμανε το ερευνητικό ενδιαφέρον τόσο σε επίπεδο κλινικής όσο και βασικής έρευνας. Οι γενετικές εξετάσεις για την εύρεση μεταλλάξεων του γονιδίου HFE παρέχουν ένα εύκολο τρόπο για τη διάγνωση, τη μελέτη οικογενειών. Δεν έχουν ωστόσο θέσηστον προληπτικό έλεγχο του γενικού πληθυσμού. Φορείς του γονιδίου αιμοχρωμάτωσης παρουσιάζουν μέτρια υπερφόρτωση σιδήρου και αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα στους άντρες και θανατους από καρδιαγγειακές παθήσεις σε μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν με άλλους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου, σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είναι φορείς του γονιδίου (Braun, 2004).

Οι ασθενείς με αιμοχρωμάτωση μπορεί να εμφανίσουν μυοκαρδιοπάθειες που μπορεί να καταλήξει σε αρρυθμία, βραδυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο, όμως οι παθήσεις του ήπατος είναι οι πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου (Sempos, 2001).

2.5.1 Επιδημιολογία κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης

Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση απαντάται σε όλη την υφήλιο αλλά πιο συχνά σε άτομα βορειο-ευρωπαϊκής καταγωγής. Μελέτες της συχνότητας και της κατανομής των μεταλλάξεων του HFE, επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση(Anderson, 2012). Στην Ελλάδα η κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι σπάνια, ενώ περίπου το 50% των κλινικών περιπτώσεων αποδίδονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων που συνδέονται με την νεανική αιμοχρωμάτωση (Paranikolaou)

2.6 Μεσογειακή Αναιμία

2.6.1 Γενετική βάση

Η μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία είναι κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος η οποία εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή της Μεσογείου . Στη Μεσογειακή αναιμία η γονιδιακή ατέλεια, η οποία μπορεί να είναι έλλειψη σε γονίδιο ή μετάλλαξη, έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση ή ακόμα και τη μη σύνθεση μιας εκ των σφαιρινών (α και β), οι οποίες σχηματίζουν την αιμοσφαιρίνη. Αυτό μπορεί να προκαλέσει την σύνθεση μη φυσιολογικών μορίων αιμοσφαιρίνης και επομένως να προκληθεί αναιμία.

Πιο αναλυτικά, στην α-θαλασσαιμία εμπλέκονται 2 στενά συνδεόμενα γονίδια, το HBA1 και το HBA2 τα οποία βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16. Υπάρχουν 4 είδη α-θαλασσαιμιών: ετερόζυγη α-Μεσογειακή αναιμία 2 (μετάλλαξη στο 1 από τα α-γονίδια), ετερόζυγη α-Μεσογειακή αναιμία 1 (μετάλλαξη σε 2 α-γονίδια), αιμοσφαιρινοπάθεια Η (μετάλλαξη στα 3 από τα 4 α-γονίδια) και ο εμβρυϊκός ύδρωπας (μετάλλαξη και στα 4 α-γονίδια) που είναι θανατηφόρος (Modiano, et al. 1991).

Η β-μεσογειακή αναιμία προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο HBB που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Η σοβαρότητα της νόσου εξαρτάται από τη φύση της μετάλλαξης. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα η περίσσεια των α-αλυσίδων να σχηματίζει τετραμερή με σφαιρίνες δ ή γ, σχηματίζοντας αντίστοιχα τις αιμοσφαιρίνες A2 και F. Οι β-θαλασσαιμίες είναι περισσότερο συχνές(Anderson, 2012).

2.6.2 Επιδημιολογία

Οι δύο βασικές μορφές της ασθένειας, η α και η β, εντοπίζονται σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές- στις οποίες εμφανίζεται υψηλό ποσοστό ελonoσίας. Παλαιότερα η α-θαλασσαιμία εντοπιζονταν σε λαούς της Δυτικής Αφρικής καθώς

και της Νότιας Ασίας. Σήμερα, ανευρίσκεται σε πληθυσμούς που ζουν στην Αφρική και την Αμερική. Επίσης, εντοπίζεται σε κάποιους λαούς καθώς και σε φυλές που ζουν στο Νεπάλ και στην Ινδία (Samavat , Modell B November 2004).

Στην Ευρώπη, τα μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών εντοπίζονται στην Ελλάδα (όπου το 10% του Ελληνικού πληθυσμού είναι φορείς του γονιδίου), στις ακτές της Τουρκίας και ειδικότερα στις ακτές του Αιγαίου πελάγους αλλά και στις Μεσογειακές ακτές της, όπως και σε τμήματα της Ιταλίας. Ιδιαίτερα, στα Μεσογειακά νησιά όπως είναι: η Σαρδηνία, η Σικελία, η Κορσική, η Κύπρος και η Κρήτη (όχι οι Βαlearίδες νήσοι), η νόσος έχει ιδιαίτερα μεγάλη επιρροή.

Άλλοι λαοί της Μεσογείου, που ανήκουν στην ευρύτερη περιοχή της, που εμφανίζουν κάποιο ποσοστό πασχόντων είναι αυτοί της Δυτικής Ασίας και της Βόρειας Αφρικής. Μακριά από τη Μεσόγειο, η θαλασσαιμία εμφανίζεται και στη νότια Ασία, με το μεγαλύτερο ποσοστό φορέων της ασθένειας να είναι στις Μαλδίβες (16% του πληθυσμού) (Tassioropoulos, Deftereos, Konstantopoulos et al. 2005).

2.6.3 Αίτια συσσώρευσης σιδήρου στους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία

Η αντιμετώπιση των ασθενών περιλαμβάνει σήμερα συχνές μεταγγίσεις αίματος (1-2 το μήνα) αποσιδήρωση και ειδικά φάρμακα. Με τους σύγχρονους τρόπους θεραπείας, συμπτώματα έχουν περιοριστεί κατά πολύ και οι ασθενείς ζουν ικανοποιητικά. Η βαρύτητα της μεσογειακής αναιμίας, όπως εκφράζεται από την ανάγκη για μεταγγίσεις, ποικίλει από ασθενή σε ασθενή και εξαρτάται από μια σειρά παραγόντων όπως το είδος της μετάλλαξης, τη συνύπαρξη άλλων μεταλλάξεων και τη δυνατότητα να παράγει κάποιος εμβρυική αιμοσφαιρίνη. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται συσσώρευση σιδήρου για δυο βασικούς λόγους. Πρώτον, οι συνεχόμενες μεταγγίσεις στις οποίες υποβάλλονται έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση σιδήρου εξαιτίας της εντερικής απορρόφησης του. Ενώ ο δεύτερος λόγος συνίσταται στο γεγονός ότι η ανεπιτυχής ερυθροποίηση οδηγεί σε μείωση της εψιδίνης που διαμεσολαβείται από την έκλυση ερυθροφερόνης από τον μυελό των οστών ή / και άλλων παραγόντων που

τροποποιούν την έκκριση εψιδίνης οδηγώντας σε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου παρά τον αυξημένο σίδηρο των αποθηκών (πχ ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία). (Macgregor, 1963).

3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΠΟΘΗΚΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ

3.1 Αιμοσφαιρίνη

Σε φυσιολογικά άτομα ο σίδηρος που χρησιμοποιείται για το σχηματισμό της αιμοσφαιρίνης αποτελεί σχεδόν τα 2/3 του ολικού σιδήρου. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης από μόνης της δεν αποτελεί ένα αξιόπιστο δείκτη για παρουσία σιδηροπενικής αναιμίας όπως έχει αποδειχθεί σε κλινικές και πλυθησμιακές μελέτες. Μια μείωση στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης είναι συνήθως η τελευταία μέτρηση η οποία δείχνει την επιδείνωση της σιδηροπενίας και σηματοδοτεί την προχωρημένη σιδηροπενία. Για τον προσδιορισμό σιδήρου στον οργανισμό η μικρή ευαισθησία της αιμοσφαιρίνης οφείλεται στο ότι η αναιμία που σχετίζεται με διατροφική ελλείψη σιδήρου είναι σχετικά ήπια καταλήγωντας σε μια εκτενή επικάλυψη στις τιμές της αιμοσφαιρίνης μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με αναιμία (WHO/NHD/01.3).

Επιπλέον σημαντικές διαφορές στις τιμές αναφοράς της αιμοσφαιρίνης έχουν βρεθεί μεταξύ διαφορετικών φυλών και πλυθησμών (Anderson, 2012). Το πρόβλημα εντείνεται από την επιστημονική παραδοχή των κριτηρίων που θέτει ο WHO για την αναιμία. Η χαμηλή εξιδείκευση αποτελεί άλλο έναν περιορισμό στη χρήση της αιμοσφαιρίνης ως δείκτης για την ύπαρξη αναιμίας σε ανεπτυγμένες χώρες. Στις χώρες αυτές η φτώχεια, ο υποσιτισμός και οι λοιμώξεις που συσχετίζονται με υψηλή επικράτηση της αναιμίας η οποία προκαλείται από χρόνιες παθήσεις, συνήθως υπερβαίνει αυτή της σιδηροπενικής αναιμίας (Salgado, 2010).

3.2 Φερριτίνη

Η φερριτίνη είναι ένα κοίλο πρωτεϊνικό κέλυφος που αποτελείται από 24 πολυπεπτιδικές υπομονάδες. Αποτελεί τη κυριότερη αποθήκη σιδήρου σε όλους τους ιστούς των θυλαστικών και αποτελείται από δυο υπομονάδες τις L- και την H-φερριτίνη. Γενικότερα, η L-φερριτίνη είναι χαρακτηριστική σε όργανα που αφορούν την αποθήκευση σιδήρου για μεγάλη χρονική περίοδο (π.χ. ήπαρ και σπλήνα) και αυτού το είδους η φερριτίνη συνήθως έχει σχετικά υψηλή περιεκτικότητα σιδήρου. Η H-φερριτίνη, που βρίσκεται κυρίως στη καρδιά και τον εγκέφαλο έχει σχετικά χαμηλή περιεκτικότητα σιδήρου. Η H-φερριτίνη είναι σημαντική για την οξείδωση του Fe^{++} ενώ η L-φερριτίνη βοηθάει στο σχηματισμό του πυρήνα της φερριτίνης. Σε κάθε όργανο εμφανίζεται διαφορετική αναλογία των δύο υπομονάδων. (Hintze, 2006)

Ο αποθηκευμένος σίδηρος στη φερριτίνη είναι διαθέσιμος για χρήση από άλλες λειτουργικές πρωτεΐνες και μπορεί να κινητοποιηθεί από την λυσοσωμιακή απόπτωση από το σύμπλεγμα σιδήρου. Η σύνθεση φερριτίνης ως ανταπόκριση στη διαχείριση του σιδήρου από τον οργανισμό είναι ιδιαίτερα γρήγορη και αυτό το γεγονός ίσως να υποδηλώνει την ανάγκη περιορισμού της έκθεσης των κυττάρων στο μη οξειδωμένο ελεύθερο σίδηρο. Κάτω από συνθήκες ελλείψης σιδήρου το mRNA της φερριτίνης μεταφράζεται επαρκώς (Liu, 2005). Ωστόσο, όταν τα επίπεδα σιδήρου των κυττάρων μειώνονται, τα επίπεδα της φερριτίνης εμφανίζονται επίσης μειωμένα. Φυσιολογικά μόνο μικρές ποσότητες φερριτίνης υπάρχουν στο αίμα. Στους ανθρώπους η φερριτίνη φαίνεται ότι αποτελείται κυρίως από μια τη L-φερριτίνης, (Harrison, 1996).

Σε υγιή άτομα, υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ της φερριτίνης και των αποθεμάτων σιδήρου στο σώμα με 1μg/L φερριτίνης να είναι ισοδυναμεί με σχεδόν 8-10 mg σιδήρου που βρίσκεται στους ιστούς. Τα επίπεδα φερριτίνης κυμαίνονται από 30 μέχρι 300 μg/L στους άντρες και 15 μέχρι 150 μg/L στις γυναίκες (Arosio, 1978). Κάτω από συνθήκες πλεονάσματος σιδήρου, κάποια ποσότητα της φερριτίνης που βρίσκεται στα κύτταρα μπορεί να μετατραπεί σε αιμοσιδηρίνη, η

οποία μπορεί ξεκάθαρα να ανιχνευθεί στους ιστούς που σχετίζονται με την αποθήκευση σιδήρου συμπεριλαμβανομένων του ήπατος, του σπλήνος και του μυελού των οστών (Hintze, 2006).

Τόσο η φερριτίνη όσο και αιμοσιδηρίνη βρίσκονται στα λυσοσώματα τα οποία ονομάζονται σιδεροσώματα. Η αιμοσιδηρίνη είναι τυπικά αδιάλυτη και γενικότερα θεωρείται ως ένα υποβαθμισμένο προϊόν της φερριτίνης. Το μέγεθος των μορίων της αιμοσιδηρίνης είναι μικρότερο από τον πυρήνα της φερριτίνης που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα (Turano, 2010).

Τα επίπεδα φερριτίνης είναι η πιο εξειδικευμένη βιοχημική εξέταση που συσχετίζεται άμεσα με τις αποθήκες σιδήρου στο σώμα, ένα χαμηλό επίπεδο φερριτίνης αντικατροπτίζει έλλειμμα στις αποθήκες σιδήρου και αυτό είναι μια προϋπόθεση για σιδηροπενία, όταν δεν υπάρχει κάποια λοίμωξη. Μια τιμή φερριτίνης χαμηλότερη από 12-15μg/L υποδηλώνει εξαντλημένα αποθέματα σιδήρου. Ένα κατώφλι της τάξεως των 15μg/L, κάτω από το οποίο τα αποθέματα σιδήρου απουσιάζουν, προέρχεται από τη μέτρηση των συγκεντρώσεων φερριτίνης σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία που καθορίστηκε ως μικροκυτταρική αναιμία, με είτε την απουσία σιδήρου στο μυελό των οστών είτε ως μεταγενέστερη ανταπόκριση στη θεραπεία με σίδηρο (Harrison, 1996).

Ένα σημαντικό μειονέκτημα στη μέτρηση της φερριτίνης είναι ότι αυξάνεται κατά τη φλεγμονή, τη λοίμωξη, τον υπερθυρεοειδισμό, τις κακοήθειες και στις ηπατικές παθήσεις καθώς και στο μεταβολικό σύνδρομο, έτσι μια φυσιολογική τιμή φερριτίνης μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη παρουσία της σιδηροπενίας (Khan, 2009).

Είναι γνωστό ότι η φερριτίνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης της οποίας η σύνθεση αυξάνεται κατά τη διάρκεια φλεγμονόδων καταστάσεων. Δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα ότι η υψηλή φερριτίνη είναι επακόλουθο σε υποκλινικές λοιμώξεις ή άλλες αιτίες φλεγμονής ειδικά αφού η CRP έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με το διαβήτη το αυξημένο BMI και τις τιμές της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας. Μια καινοτόμα μέτρηση για την κατάσταση σιδήρου που δεν επηρεάζεται από τη κοινή άμεση ανταπόκριση της φερριτίνης κατά τη φλεγμονή είναι η μέτρηση σιδήρου της φερριτίνης. Οι φυσιολογικές τιμές του σιδήρου της

φερριτίνης κυμαίνονται μεταξύ 10-35ng/mL, ενώ οι τιμές κατά τη σιδηροπενία είναι λιγότερο από 10 ng/mL. Οι περισσότεροι ασθενείς με φλεγμονή έχουν φυσιολογικές έως υψηλές τιμές σιδήρου φερριτίνης που αντικατοπτρίζουν τα ανεπαρκή αποθέματα σιδήρου (Curtis, 2001).

Υπάρχουν δεδομένα που αποκαλύπτουν ότι η φερριτίνη πιθανόν να εισέρχεται στην κυκλοφορία με έκκριση και όχι από την απελευθέρωση από κυτταρά που έχουν υποστεί βλάβη. Σε μια σειρά ηπατοκυττάρων αποδείχθηκε η ελεγχόμενη έκκριση γλυκοζυλιωμένης φερριτίνης. In vivo, η μεγαλύτερη ποσότητα της εκκρινόμενης φερριτίνης μπορεί να προέρχεται από τα φαγοκύτταρα. Σε περιπτώσεις ιστικής βλάβης παρατηρείται άμεση απελευθέρωση σημαντικής ποσότητας φερριτίνης από το κυτταρόπλασμα του κατεστραμένο κυττάρου. (Dickey, 1987).

3.3 Ερυθροκυτταρική πρωτοπορφυρίνη (EP)

Τα επίπεδα της ερυθροκυτταρικής πρωτοπορφυρίνης, πρόδρομη ουσία της αίμης, αυξάνονται όταν τα αποθέματα σιδήρου είναι ανεπαρκή για την παραγωγή αίμης. Όταν δεν υπάρχει επάρκεια σιδήρου τα επίπεδα της ερυθροκυτταρικής πρωτοπορφυρίνης, όπως και της αιμοσφαιρίνης, διατηρούν μια καθορισμένη διακύμανση σε υγιή άτομα. Γενικότερα τα αυξημένα επίπεδα ερυθροκυτταρικής πρωτοπορφυρίνης συσχετίζονται ιδιαίτερα με τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης και αυτό εξυπηρετεί στο να διαπιστωθεί μια μέτριας μορφής σιδηροπενία χωρίς αναιμία (Layrisse, 1975).

Στους ενήλικους τα επίπεδα της EP παραμένουν σχετικά σταθερά με την πάροδο της ηλικίας με μέση τιμή σχεδόν 42μg/dl ερυθροκυττάρων στους άντρες και 47μg/Dl στις γυναίκες. Το κατώφλι για την εμφάνιση ερυθροποίησης ελλειμματικής σε σίδηρο είναι σχεδόν 90 μg/dl ερυθροκυττάρων. Η μέτρηση της EP ως δείκτη για την σιδηροπενία έχει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα στη παιδιατρική αιματολογία καθώς και σε μακροσκελείς μελέτες στις οποίες το μικρό δείγμα και η απλότητα των εξετάσεων είναι υψίστης σημασίας (Leiruvienne, 2007).

3.4 sTfR Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερρίνης (soluble transferrin recptor)

Τα επίπεδα του sTfR είναι μια έμμεση ποσοτική μέτρηση του TfR. Μια μείωση στα αποθέματα σιδήρου στη κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα την απορύθμιση του TfR στην επιφάνεια των ερυθροβλαστών, μέσω ενός μηχανισμού στον οποίο εμπλέκεται η σταθεροποίηση του mRNA του TfR.

Ανεπαρκή αποθέματα σιδήρου για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης έχουν ως αποτέλεσμα την ερυθροποίηση που είναι ελλιπής σε σίδηρο. Η ελλιπής σε σίδηρο ερυθροποίηση μπορεί να συμβεί όταν υπάρχει αξιοσημείωτη αύξηση στις απαιτήσεις σιδήρου παρά τη παρουσία φυσιολογικού κορεσμού τρανσφερρίνης (Waldo, 1996).

Η φερριτίνη και τα επίπεδα του sTfR δείχνουν δύο διαφορετικές φάσεις της κατάστασης σιδήρου. Όταν μειώνονται τα αποθέματα σιδήρου η φερριτίνη ελαττώνεται συνεχώς μέχρι τα αποθέματα σιδήρου να εξαντληθούν πλήρως, (επίπεδα φερριτίνης 12-15μg/L). Εάν τα αποθέματα σιδήρου είναι μειωμένα και συμβεί κάποια επιπλέον απώλεια σιδήρου, ο sTfR αρχίζει να αυξάνεται καθώς προοδευτικά αναπτύσσεται η ερυθροποίηση λόγω ανεπάρκειας σιδήρου. Ο sTfR παίρνει μη φυσιολογικές τιμές πριν από άλλους εργαστηριακούς δείκτες που σχετίζονται με την ερυθροποίηση κατά την ανεπάρκεια σιδήρου όπως ο κορεσμός τρανσφερρίνης ο MCV, η ερυθροκυτταρική πρωτοπορφυρίνη και η αιμοσφαιρίνη. Ο sTfR δεν αυξάνεται κατά τη φλεγμονή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαγνωσθεί η σιδηροπενία σε ασθενείς με συνακόλουθη αναιμία λόγω χρόνιων παθήσεων. Σε πλυθησμούς όπου οι λοιμώξεις και η φλεγμονή είναι ιδιαίτερα συχνές, δεν έχει βρεθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ της CRP και του sTfR (Anderson, 2012).

Σε περιπτώσεις όπου η σιδηροπενία και η αναιμία λόγω χρόνιων παθήσεων συνυπάρχουν, τα επίπεδα φερριτίνης μπορεί να είναι φυσιολογικά ή ανεβασμένα και η αύξηση του sTfR βοηθάει στην ανίχνευση της σιδηροπενίας. Ενώ σε περιπτώσεις αναιμίας λόγω χρόνιων φλεγμονών με αυξημένα επίπεδα sTfR, η

μέτρηση σιδήρου από το μυελό των οστών δεν δείχνει πάντα ελλειμματικά αποθέματα σιδήρου. Η μέτρηση του sTfR κατά τη διάρκεια της θεραπείας πλυθησμού με σιδηροπενία μπορεί να παρέχει ένα αξιόπιστο δείκτη για την αξιολογήσή της (Zhao, 1993).

Καθώς ο αριθμός των κυτταρικών υποδοχέων τρανσφερρίνης αυξάνεται ανα κύτταρο στη σιδηροπενία, αναλογικά αυξάνεται και η συγκέντρωση του sTfR όταν υπάρχει περιορισμένη ποσότητα σιδήρου κατά την ερυθροποίηση. Η ενισχυμένη ερυθροποιητική ικανότητα που πραγματοποιείται κατά την αιμολυτική αναιμία, τη μεγαλοβλαστική αναιμία, και τη μυελοδυσπλαστική αναιμία επίσης προκαλούν αύξηση των επιπέδων του sTfR.

Εχει προταθεί ότι ο sTfR δείχνει τη διαθεσιμότητα σιδήρου στο σώμα και το ποσοστό του σε συνδιασμό με την φερριτίνη του αίματος θεωρείται η καλύτερη μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση των αποθηκών σιδήρου στο σώμα. Η συγκέντρωση του sTfR δείχνουν μειωμένη βιολογική μεταβλητότητα μέρα με τη μέρα και δεν σχετίζεται με το φύλο ή την ηλικία (Siegmund, 2004).

3.5 Λόγος sTfR/log φερριτίνης

Ο λόγος sTfR/log φερριτίνης είναι ένας αξιόλογος δείκτης για την ανίχνευση της σιδηροπενικής αναιμίας αφού ο sTfR αυξάνεται κατά την έλλειψη σιδήρου στους ιστούς ενώ η φερριτίνη μειώνεται καθώς εξαντλούνται τα αποθέματα σιδήρου. Χρησιμοποιείται αλλά και για την διάκριση της σιδηροπενικής αναιμίας από την αναιμία χρόνιας νόσου. (Marton, 1975).

Ενα σημαντικό πλεονέκτημα αυτού του δείκτη για την εκτίμηση της κατάστασης σιδήρου είναι ότι οι αναλύσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν σε μικρές ποσότητες δείγματος αίματος, και αυτό κάνει τη συγκεκριμένη μέθοδο κατάλληλη για χρήση σε πλυθησμιακές μελέτες, ιδιαίτερα όταν μόνο μικρές ποσότητες δείγματος αίματος μπορούν να ληφθούν. Αυτές οι μετρήσεις έχουν επίσης υιοθετηθεί για την ανάλυση αποξηραμένου δείγματος αίματος που

χρησιμοποιείται στις επιδημιολογικές μελέτες ειδικά σε βρέφη και παιδιά. Το μειονέκτημα του λόγου sTfR/ log φερριτίνης ως δείκτης της κατάστασης σιδήρου στο σώμα είναι ότι έχει αξιολογηθεί με ένα μόνο από τα διαθέσιμα συστήματα ανάλυσης (Igarashi, 2006).

Η διαγνωστική ισχύς του λόγου sTfR/ log φερριτίνης περιορίζεται κατά τη λοίμωξη, τη φλεγμονή και τις παθήσεις του ήπατος τα οποία επηρεάζουν τα επίπεδα φερριτίνης άσχετα με την κατάσταση σιδήρου. Αυτή η επίδραση στη τιμή της φερριτίνης κάνει αναγκαία την χρήση κάποιου δείκτη όπως της CRP προκειμένου να ανιχνευθεί η ύπαρξη λοίμωξης. Όταν υπάρχει λοίμωξη, τα επίπεδα της φερριτίνης θεωρούνται ανακριβή. Το ποσοστό sTfR/ log φερριτίνη είναι κατά κανόνα >2 στη περίπτωση σιδηροπενίας και συνδιάζει τη σιδηροπενία με τις χρόνιες παθήσεις, και <1 στην αναιμία λόγω χρόνιας πάθησης. Ο sTfR δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη φλεγμονής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να ανιχνευθεί η σιδηροπενία όταν υπάρχει και φλεγμονή (Chen, 2005).

Η χρήση της μέτρησης σιδήρου που βασίζεται στο ποσοστό sTfR/φερριτίνη επιτρέπει τη μελέτη των επιδράσεων της κατάστασης σιδήρου και της έλλειψης σιδήρου στους ιστούς σε ποικίλους παράγοντες των καθημερινών δραστηριοτήτων. Η μέτρηση της κατάστασης σιδήρου με τη χρήση αυτού του ποσοστού θα μπορούσε να πετύχει την έγκαιρη ανίχνευση της έλλειψης σιδήρου στους ιστούς, επιτρέποντας έτσι την γρήγορη παρεμβατική στρατηγική ώστε να καταπολεμηθεί και να διορθωθεί η σιδηροπενία (WHO/NHD/01.3).

3.6 Ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη(ZPP)

Τα φυσιολογικά επίπεδα της ZPP στους ενήλικες είναι >80μmol/mol αίμης. Οι μέση τιμή είναι ελάχιστα πιο υψηλή στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες. Η μέση τιμή της ZPP μειώνεται με τη πάροδο της ηλικίας, επίσης παρατηρήθηκε μια ημερήσια διακύμανση με τη συγκέντρωση της ZPP να είναι υψηλότερη μεταξύ 6μμ μεχρι τα μεσάνυχτα (Lill R, 2008).

Τα επίπεδα της ZPP αυξάνονται στην αναιμία που οφείλεται σε χρόνιες παθήσεις καθώς και στη σιδηροπενία, ενώ μπορούν επίσης να ανέβουν λόγω τοξικότητας από μολυβδο. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην ακτή Ελεφαντοστού, η υψηλή επικράτηση της ελονοσίας και διαφόρων φλεγμονοδων παθήσεων προκάλεσε περιπλοκή στην ανίχνευση της σιδηροπενίας με τη χρήση της ZPP, και υπήρξε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ZPP και της CRP σε παιδιά προσχολική ηλικίας, που αποτελεί την ομάδα με τη μεγαλύτερη επικράτηση στη παρουσία φλεγμονής (Galy, 2008).

Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα η πρωτοπορφυρίνης ψευδαργύρου μπορεί να προκαλέσει υπερεκτίμηση της επικράτησης της σιδηροπενίας σε πλυθσμιακές ομάδες όπου υπάρχει μεγάλη συχνότητα λοίμωξης/φλεγμονής. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, τα επίπεδα πρωτοπορφυρίνης ψευδαργύρου δεν ανιχνεύουν επαρκώς τη σιδηροπενία σε όσους έχουν τεθεί σε θεραπεία με ερυθροποιητίνης (Schalinske,1998).

3.7 Σίδηρος

Η μέτρηση του σιδήρου του ορού αφορά στην πραγματικότητα τον τρισθενή σίδηρο (Fe^{+++}), ο οποίος είναι συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη. Η αποδέσμευση του σιδήρου από την τρανσφερρίνη γίνεται μετά από αναγωγή του τρισθενούς σιδήρου (Fe^{+++}) σε δισθενή (Fe^{++}) με ισχυρό αναγωγικό μέσο (π.χ. ασκορβικό οξύ ή διθειονικά) ή με πτώση του pH. Έπειτα ο προσδιορισμός του σιδήρου γίνεται χρωμομετρικά με ή χωρίς την απολευκμάτωση του ορού. Η απολευκμάτωση γίνεται με φυγοκέντρηση και απομάκρυνση των κατακρημνισμένων πρωτεϊνών. Η τελευταία μέθοδος είναι απλούστερη, αλλά με κάποια μειονεκτήματα. Στη συνέχεια τα ιόντα δισθενούς σιδήρου (Fe^{++}) δίνουν ένα χρωμογόνο έγχρωμο σύμπλοκο, η απορρόφηση του οποίου είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του δεσμευμένου με την τρανσφερρίνη σιδήρου. Συνιστάται οι εξεταζόμενοι να προσέρχονται νηστικοί, αφού πρωτεΐνες και λιπίδια θολώνουν το δείγμα (λιπαιμικός ορός) και δίνουν ψευδώς αυξημένες τιμές (Horpe et al., 2005).

Οι φυσιολογικές τιμές του σιδήρου είναι περίπου: 60-170 μg/dl, ενώ δεν πρέπει να παραβλέπεται η ημερήσια διακύμανση των επιπέδων του, με αύξηση των επιπέδων το βράδυ. Σε παθολογικές καταστάσεις, σιδηροπενία ή υπερφόρτωση σε σίδηρο, οι τιμές σταθεροποιούνται σε χαμηλά ή υψηλά επίπεδα αντίστοιχα. Ακόμη ο προσδιορισμός του σιδήρου ορού γίνεται και με ατομική απορρόφηση (Vásquez et al., 1998).

3.8 Κορεσμός Τρανσφερίνης

Η τρανσφερίνη είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος που μεταφέρει σίδηρο και σχηματίζεται στο ήπαρ. Ο κορεσμός τρανσφερίνης είναι ένας αριθμός που συνήθως εκφράζεται ως εκατοστιαίο ποσοστό και προκύπτει από το λόγο του σιδήρου προς την ολική δεσμευτική ικανότητα της τρανσφερίνης (σε σίδηρο) σύμφωνα με τις εξισώσεις:

$$\text{TfS} = [\text{Fe} / \text{TIBC}] \times 100$$

$$\text{TfS} = [\text{Fe} / \text{Tf}] \times 100 \times 1.2$$

Οι φυσιολογικές τιμές Άνδρων είναι 20-50% ενώ των γυναικών 15-50%

Ο κορεσμός της τρανσφερίνης με σίδηρο παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση με τις υψηλότερες τιμές να εμφανίζονται νωρίς το πρωί. Η μέτρηση αυτή αποτελεί τη δοκιμασία πρώτης επιλογής στην αξιολόγηση της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης ενώ χρησιμοποιείται και στην αξιολόγηση της λειτουργικής ανεπάρκειας σιδήρου (Avgeropoulou 2010).

3.9 Σύγκριση μεταξύ των δεικτών των αποθεμάτων σιδήρου

Ο καλύτερος δείκτης για τον εντοπισμό της σιδηροπενικής αναιμίας είναι η φερριτίνη αλλά υπό την απουσία λοίμωξης. Κάτω από τις ίδιες συνθήκες, η αυξημένη ερυθροκυτταρική προτοπορφυρίνη υποδηλώνει ανεπαρκή ερυθροποίηση

σιδήρου ή αυξημένα επίπεδα μολύβδου. Ωστόσο η ερυθροκυτταρική προτοπορφυρίνη είναι λιγότερο εξιδεικευμένη από τη φερριτίνη. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης είναι λιγότερο αξιόπιστος δείκτης της σιδηροπενίας εξαιτίας των διαφορετικών τιμών που λαμβάνει κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά και ανά ημέρα. Η μέση μοριακή αιμοσφαιρίνη αρχίζει να μειώνεται μόνο όταν τα αποθέματα σιδήρου είναι ελλειπή και η σιδηροπενία έχει επιδεινωθεί. Όμως η μέση μοριακή αιμοσφαιρίνη μπορεί να μην φτάσει στα μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα μέχρι κάποιο χρονικό διάστημα από την έναρξη της σιδηροπενίας (Anderson, 2012).

Ο προσδιορισμός της σιδηροπενίας που βασίζεται σε πολλαπλούς δείκτες είναι χρήσιμος για εκτιμήσεις που βασίζονται σε πληθυσμούς όταν είναι εφικτό να μετρηθούν αρκετοί δείκτες. Ωστόσο βασική προϋπόθεση για την επιλογή δεικτών αποτελεί το μέγεθος του δείγματος της μελέτης. Σε μελέτες που το δείγμα είναι αρκετά μεγάλο επιλέγονται δείκτες όπως η αιμοσφαιρίνη και η ψευδαργυρική προτοπορφυρίνη που είναι πιο προσιτοί από οικονομική σκοπιά. Ο καλύτερος συνδιασμός θα ήταν η μέτρηση αιμοσφαιρίνης, υποδοχέων τρανσφερρίνης και φερριτίνη. Ένας τέτοιος συνδιασμός θα αποκάλυπτε μια λειτουργική βλάβη, τη συνέχηση ανάγκη των ιστών για σίδηρο και τα αποθέματα σιδήρου αντίστοιχα. Συνήθως αυτή η προσέγγιση δεν είναι εφικτό να τέθει με τους περιορισμούς της μελέτης (WHO/NHD/01.3).

Στις ανεπτυγμένες χώρες όπου τα αποθέματα σιδήρου και η περιεκτικότητά του στη διατροφή είναι υψηλότερα στον πληθυσμό συγκριτικά με αυτά των αναπτυσσόμενων χωρών, τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για υπερφόρτιση σιδήρου μπορούν να εντοπιστούν από τη μέτρηση του κορεσμού τρανσφερρίνης ή από τη φερριτίνη (M Lofti et al., 1996).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΑ ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

4.1 Περιβαλλοντικοί, γενετικοί αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με το φύλο την ηλικία και την συνύπαρξη ή όχι παθολογικών καταστάσεων συσχετίζονται με τα αποθέματα σιδήρου του οργανισμού

4.1.1 Διαιτητική πρόσληψη σιδήρου

Η διαιτητική συγκέντρωση σιδήρου είναι συνήθως περίπου 5-7 mg / 1.000 kcal ενεργειακής πρόσληψης. Μια πρόσληψη σιδήρου από περίπου 12 mg / ημέρα αναμένεται με μια τυπική διατροφή ενηλίκων.

Αρκετοί διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν τις απαιτήσεις σιδήρου και πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά την εκτίμηση των αναγκών σε σίδηρο. Οι εντερικές παρασιτικές λοιμώξεις που επικρατούν στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς και η απώλεια αίματος μπορούν να αυξήσουν τις απαιτήσεις σιδήρου. Αυτό επιδεινώνεται όταν η διατροφή είναι ανεπαρκής σε βιοδιαθέσιμο σίδηρο, φαινόμενο που είναι κοινό στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου είναι μειωμένη λόγω της κατανάλωσης κατά κύριο λόγο τροφίμων με χαμηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο. Σε σύγκριση με την εκτιμώμενη βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου που φτάνει το 18% σε μια μεικτή δυτική διατροφή, συμπεριλαμβανομένου του κρέατος, η βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου σε μια χορτοφαγική διατροφή είναι μόνο περίπου 10% (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine). Άλλες ομάδες που έχουν υψηλότερες απαιτήσεις σε σίδηρο περιλαμβάνουν συχνούς δότες αίματος και τους αθλητές αντοχής. Οι αιμοδοσίες της τάξεως περίπου 500 mL / έτος απαιτούν προσθήκη 0,6-0,7 mg σιδήρου ημερησίως, που είναι μια σημαντική ποσότητα σε σύγκριση με την ημερήσια ανάγκη σιδήρου 1,1 mg σε ενήλικες άνδρες. Με συχνή και έντονη άσκηση αντοχής, η εκτιμώμενη απαίτηση σιδήρου μπορεί να είναι 30-70% υψηλότερη (Ehn , 1980).

Ο διαιτητικός σίδηρος υπάρχει εμφανίζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα σε τροφές ζωικής προέλευσης όπως τα κόκκινα κρέατα, τα θαλασσινά και τα πουλερικά που κυμαίνεται από 15% έως 35% και δεν επηρεάζεται η απορρόφηση του από αναστολείς ή ενισχυτές (αν και έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες ότι το ασβέστιο αναστέλλει την απορρόφησή του) (Hallberg , 1991). Ενώ στα φυτικά τρόφιμα όπως φακές, φασόλια, ρύζι και αραβόσιτο η βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου κυμαίνεται από 2% έως 20% και επηρεάζεται από αναστολείς και ενισχυτές που βρίσκονται στη διατροφή (Tapiero , 2001).

Απορρόφηση σιδήρου από όσπρια όπως οι σπόροι σόγιας, τα φασόλια και οι φακές έχουν αναφερθεί ότι είναι τόσο χαμηλές όσο το 0,84-1,91% , και οι χορτοφάγοι συχνά φαίνεται να έχουν χαμηλές τιμές σιδήρου. Το ασβέστιο έχει προταθεί ότι παρεμβαίνει στην υποβάθμιση του φυτικού σιδήρου και επίσης αναστέλλει την απορρόφηση του σιδήρου κατά τη μεταφορά του μέσω των εντεροκυττάρων (Hallberg L, 1993). Ωστόσο, ο μηχανισμός πίσω από την ανασταλτική του επίδραση δεν είναι καλά κατανοητός.

Το ασκορβικό οξύ φαίνεται να βοηθάει την απορρόφηση του σιδήρου όπως και τα πεπτίδια χαμηλού μοριακού βάρους, που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της πέψης των πρωτεϊνών του κρέατος, αποτρέποντας τη σύνδεση του σιδήρου σε αναστολείς (Taylor , 1986). Το ενισχυτικό αποτέλεσμα του ασκορβικού οξέος και των πρωτεϊνών κρέατος είναι πιο εμφανές όταν αυτοί οι δύο ενισχυτές καταναλώνονται με τρόφιμα υψηλά σε φυτά ή σε τανίνες, όπως δημητριακά, όσπρια, ή τσάι. Η βιταμίνη Α έχει προταθεί ότι ενισχύει την απορρόφηση του σιδήρου (Layrisse , 2000), αλλά πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν τα σταθερά ισότοπα αποτυγχάνουν να επιδείξουν ένα τέτοιο αποτέλεσμα.

4.1.2 Ηλικία και φύλο

Τιμές φερριτίνης που κυμαίνονται από 23-25 ng/ml παρατηρήθηκαν σε παιδιά και εφήβους και των δύο φύλων καθώς και σε ενήλικες γυναίκες. Οι χαμηλές τιμές φερριτίνης ήταν το κύριο στοιχείο σε εφήβους και ενήλικες γυναίκες στο 25% και το 21% του γενικού πληθυσμού αντιστοίχως. Στους άντρες μια σχεδόν τριπλάσια αύξηση στα επίπεδα της φερριτίνης παρατηρήθηκε μεταξύ 15 και 25 χρονών. Πέρα από αυτή την ηλικία οι τιμές συνέχισαν να αυξάνονται στους άντρες με κατά 1,3

ng/ml ανά έτος. Αντίθετα στις γυναίκες οι τιμές φερριτίνης παρέμειναν χαμηλές έως την ηλικία των 45 ετών στην περίοδο αυτή παρατηρήθηκε και μια παρόμοια αύξηση που συνεχίστηκε σε ποσοστό σχεδόν 1,8 ng/ml ανά έτος παράλληλα με την αύξηση στους άνδρες.

Παρόλο που τα μέσα επίπεδα στις γυναίκες παρέμειναν χαμηλότερα από αυτά των αντρών σε όλες τις ηλικίες δεν υπήρχε κάποια σταθερή τάση που να σχετίζεται με την ηλικία σε κανένα από τα δυο φύλα όπως παρατηρήθηκε από τις τιμές της φερριτίνης (Cook2014). Οι συγκεντρώσεις φερριτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (Pham, 2013). Οι άντρες με μεγαλύτερες συγκεντρώσεις φερριτίνης είχαν την τάση να παρουσιάζουν ένα σημαντικά μεγαλύτερο BMI και συγκέντρωση της CRP. Οι γυναίκες που είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις φερριτίνης ήταν μεγαλύτερες ηλικιακά, εργαζόντουσαν σε χαμηλότερες θέσεις και πιθανόν να ήταν μεταεμμηνοπαυσιακές (WHO/NHD/01.3). Τα μέσα επίπεδα φερριτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 33,6 μg/L συγκριτικά με τις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 93,4 μg/L και χαμηλότερα στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες 139 μg/L (Jehn, 2004).

Οι επιπτώσεις της ηλικίας και του φύλου στο κορεσμό της τρανσφερρίνης ήταν λιγότερο δραματικές. Οι μέσες τιμές σε εφτά ομάδες μελέτης ποικίλλουν σχετικά λιγότερο μεταξύ του 22% στα παιδιά μέχρι 28% στους νέους ενήλικες άνδρες. Έλλειψη σιδήρου παρατηρήθηκε σε περισσότερο από το 10% των παιδιών, των ενήλικων γυναικών και των ενήλικων ανδρών με το μεγαλύτερο ποσοστό στις νέες ενήλικες γυναίκες (Ford, 2002).

Το μοντέλο με τις τιμές της ερυθροκυτταρικής πρωτοπορφυρίνης έδειξαν μια παρόμοια τάση αλλά προς την αντίθετη κατεύθυνση. Με εξαίρεση τα παιδιά και τις γυναίκες παρατηρήθηκαν τιμές που κατά μέσο όρο βρισκόντουσαν στα 10 μg/dl κυττάρων σε όλα τα επίπεδα ηλικιών. Και στα δύο φύλα υπήρχε μια μικρή ανοδική τάση με την ηλικία (Saeed, 2012).

Οι ενδιάμεσες τιμές σιδήρου στα δύο φύλα ήταν παρόμοιες μέχρι το τέλος της εφηβείας όπου οι τιμές σιδήρου αυξάνονται απότομα και φτάνουν σε plateau στην αρχή της πρώτης δεκαετίας. Αυτό ακολουθείται από μια αργή, συνεχόμενη

αύξηση μέχρι την έκτη δεκαετία όπου ο σίδηρος μειώνεται ελάχιστα. Στη συνέχεια ο σίδηρος παραμένει σχετικά σταθερός μέχρι τη πέμπτη δεκαετία, όπου αυξάνεται προοδευτικά φτάνοντας τιμές των ανδρών στην έβδομη δεκαετία (Salgaro et al., 2010).

Η έμμηνος ρύση είναι η κύρια αιτία απώλειας αίματος στις γυναίκες. Επιπλέον 90% των γυναικών στις ΗΠΑ κατά τη διάρκεια της τεκνοποίησης δεν κατάφεραν να λάβουν τη προτεινόμενη ποσότητα σιδήρου με τη διατροφή τους. Αξιολογώντας τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και των ερυθροκυττάρων σε γυναίκες στο Καναδά, την Κεντρική Αμερική τη Κίνα και τις ΗΠΑ βλέπουμε ότι αυτή η κατάσταση είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη. Οι γυναίκες ανα ο κόσμο είναι σε κίνδυνο να έχουν αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου και από πρόσφατα κριτήρια εάν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης τους είναι λιγότερο από 115 g/L θεωρούνται ότι είναι αναιμικές, ενώ στους άντρες το κρίσιμο σημείο είναι τα 130 g/L (Rushton, 2001).

Οι Hallberg et al. έχουν δείξει ότι οι γυναίκες και οι άντρες απορροφούν την ίδια ποσότητα σιδήρου από τη δίαιτα. Παρομοίως καμία διαφορά δεν μπορεί να βρεθεί για τη θυροξίνη μεταξύ των δύο φύλων γι' αυτό με εξαίρεση το σίδηρο και τη φυλετική ορμόνη δεν υπάρχει κάποιο στοιχείο χαμηλότερων συγκεντρώσεων για άλλες παραμέτρους που εμπλέκονται στη σύνθεση της αίμης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σε σχέση με τους άντρες. Συνεπώς από όλες τις παραμέτρους μόνο ο σίδηρος είναι αυτός που διαφέρει ποσοτικά (Hallberg et al., 2007).

Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης στους άντρες έδειξαν την αναμενόμενη αύξηση κατά την εφηβεία με την μέγιστη τιμή 15,3 g/dl μεταξύ 20 και 30 χρόνων, που ακολουθήθηκε από σταδιακή μείωση στο 14,5 g/dl από την ηλικία των 75. Στις γυναίκες οι τιμές της αιμοσφαιρίνης παρέμειναν σταθερές με μέση τιμή το 13,3 στις εφήβους και 13,2 στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 13,4 στις γυναίκες άνω των 45 ετών (Cook, 2014).

Δεδομένα από το National Australian Health Survey από το 2011 μέχρι το 2012 δείχνουν ότι σχεδόν 760,000 Αυστραλοί ενήλικες βρέθηκαν ότι είναι υπό κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενίας με τις γυναίκες να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους άντρες. Ακόμη ο κίνδυνος για εμφάνιση αναιμίας ήταν μεγαλύτερος για τους

ηλικιωμένους Αυστραλούς, με το ποσοστό της αναιμίας να αυξάνονται απότομα στην ηλικία των 65 ετών. Άλλοι κοινοί παράγοντες που αφορούν το τρόπο ζωής έχει δείξει ότι αυξάνουν το κίνδυνο για ανάπτυξη σιδηροπενίας συμπεριλαμβανομένων τη σωματική δραστηριότητα που απαιτεί μεγάλη αντοχή, η κατανάλωση μιας δίαιτας χαμηλής σε βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου και η δωρεά αίματος (Andrews, 1999).

4.1.3 Μεταβολικό σύνδρομο

Η θεμελιώδης ανατροφοδότηση στη ρύθμιση του σιδήρου διατηρείται στο μεταβολικό σύνδρομο. Η εψιδίνη τείνει να αυξάνει προοδευτικά ως ανταπόκριση σε μια μέτρια αύξηση των αποθεμάτων σιδήρου, πιθανόν λόγω της προσπάθειας για εξισσορόπησης, και περιορίζει την εντερική απορρόφηση σιδήρου.

Σύμφωνα με τη μελέτη του JD Cook et al. η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 10,2% σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 27,8% σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 17,5% στους άντρες. Και στις τρεις ομάδες η μεγαλύτερη επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου παρατηρήθηκε στο υψηλότερο τεταρτημόριο της φερριτίνης. Η εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης, αυξημένης γλυκόζης πλάσματος υψηλών τριγλυκεριδίων και της κοιλιακής παχυσαρκίας επίσης αυξάνονται με την υψηλή φερριτίνη. Και για τις τρεις ομάδες όσο μεγαλύτερο αριθμό χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου παρουσιάζονται τόσο μεγαλύτερα ήταν τα επίπεδα φερριτίνης (Cook, 2014).

Η φερριτίνη παρέμεινε θετικά σχετιζόμενη με την επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου και στις τρεις ομάδες. Το μεταβολικό σύνδρομο ήταν πιο κοινό στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο φερριτίνης στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στους άντρες. Η φερριτίνη ήταν επίσης θετικά σχετιζόμενη με υψηλά τριγλυκερίδια και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στους άντρες (Cook, 2014).

Στις γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο βρέθηκε ότι δεν σχετίζεται με την εψιδίνη σε ποικιλόμορφα μοντέλα. Όταν γυναίκες με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο διαχωρίστηκαν με βάση τα επίπεδα φερριτίνης, οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο με τιμή φερριτίνης στα χαμηλότερα επίπεδα είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα εψιδίνης συγκριτικά με εκείνες που δεν παρουσίαζαν μεταβολικό σύνδρομο. Εφόσον αυτό ήταν αποκλειστικό χαρακτηριστικό στις γυναίκες με τιμές φερριτίνης που φανέρωναν σιδηροπενία όπου η εψιδίνη γενικώς ήταν τελείως κατεσταλμένη. Αυτό υποδηλώνει ότι κάποιοι παράγοντες που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να επηρεάζουν την εψιδίνη σε αυτή την υποομάδα (Martinelli et al., 2012).

Κάποια στοιχεία στη βιβλιογραφία επίσης παρουσιάζουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ του σιδήρου και των δυσμεταβολικών χαρακτηριστικών που μπορεί να σχετίζονται ιδιαίτερα με τις γυναίκες (Jehn, 2007). Οι Sheu et al. βρήκαν κάποια σχέση μεταξύ της φερριτίνης και της ινσουλινοαντίστασης μόνο στις γυναίκες και όχι στους άντρες. Παρόμοια πολλές προοπτικές μελέτες παρουσιάζουν τη φερριτίνη ως ένα ανεξάρτητο προδιαγνωστικό δείκτη για την μελλοντική ανάπτυξη ΣΔ 2 συμπεριλαμβανομένων των γυναικών (Sheau et al., 2002).

4.1.4 Χρόνιες παθήσεις

A. Φλεγμονή

Οι Yanoff et al βρήκαν ότι οι υποδοχείς τρανσφερρίνης, η φερριτίνη και η CRP ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για το σίδηρο σε παχύσαρκους ενήλικες. Η CRP δεν σχετιζόταν με την φερριτίνη αλλά με τη τρανσφερρίνη η οποία παρουσίαζε υψηλά επίπεδα σε περιπτώσεις λοίμωξης τόσο στις προ όσο και στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η περιφέρια μέσης , τα τριγλυκερίδια η ινσουλίνη και το HOMA-IR ήταν σημαντικά σχετιζόμενα τόσο με τη φερριτίνη όσο και με τη τρανσφερρίνη και στις τρεις ομάδες πλυθισμού. Οι γυναίκες με υψηλότερες συγκεντρώσεις φερριτίνης παρουσίαζαν την τάση να καταναλώνουν μεγαλύτερες

ποσότητες σιδήρου με τη διατροφή τους και είχαν σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση CRP (Vari et al., 2007).

Η λιπώδης μάζα παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη παραγωγή της CRP. Οι Bekri et al. προτείνουν ότι η φλεγμονή που σχετίζεται με τον λιπώδη ιστό θα μπορούσε να έχει μια άμεση επίδραση στο μεταβολισμό του σιδήρου. Στις παχύσαρκες γυναίκες η αύξηση του λιπώδους ιστού είναι αντιστρόφως ανάλογη με την απορρόφηση σιδήρου ανεξάρτητα από τη κατάσταση σιδήρου. Στη μελέτη αυτή οι συγκεντρώσεις της CRP ήταν υψηλότερες στις παχύσαρκες γυναίκες και παιδιά και συσχετιζόταν θετικά με το BMI και αρνητικά με την κατάσταση σιδήρου. Επιπλέον όταν η CRP συμπεριλήφθηκε στο προηγούμενο μοντέλο η παχυσαρκία δεν ήταν πλέον ένας προγνωστικός δείκτης ανεξάρτητος από την κατάσταση σιδήρου και οι συσχετίσεις ήταν πιο αδύναμες (Bekri et al., 1996).

B. BMI – Παχυσαρκία

Η διαιτητική πρόσληψη ενέργειας και ασβεστίου ήταν σημαντικά χαμηλότερα στις νορμοβαρείς σε σχέση με τις παχύσαρκες γυναίκες ενώ η πρόσληψη του σιδήρου και του ασκορβικού οξέος ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Άλλα θρεπτικά συστατικά δεν είχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ομάδων BMI (Cereda-Lopez et al.,2016).

Στις παχύσαρκες γυναίκες η επίπτωση της σιδηροπενίας ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τις νορμοβαρείς. Οι παχύσαρκες και οι υπέρβαρες γυναίκες είχαν σημαντικά υψηλότερη μέση συγκέντρωση hd-CRP σε σχέση με τις νορμοβαρείς. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης μεταξύ παχύσαρκων γυναικών και των άλλων ομάδων BMI. Οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσίαζαν αρκετά υψηλότερη μέση συγκέντρωσης σιδήρου σε σχέση με την ομάδα που είχε φυσιολογικό βάρος. Χαμηλές συγκεντρώσεις σιδήρου βρέθηκαν στο 51,6% των παχύσαρκων γυναικών συγκριτικά με το 39,7% και το 38,8% στους υπέρβαρους και στους νορμοβαρείς αντιστοίχως (Barquera et al., 2003).

Το BMI>30 ήταν ένας σημαντικός αρνητικός προγνωστικός δείκτης για το σίδηρο. Η παχυσαρκία τείνει να συσχετίζεται θετικά με το TIBC και αρνητικά με τον % TS. Επιπλέον ανεξάρτητα από το BMI το log-CRP ήταν ένας σημαντικός αρνητικός προγνωστικός δείκτης για την κατάσταση του σιδήρου (Cereda-Lopez et al.,2016).

Στην παχυσαρκία οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η λεπτίνη, η IL-6 και η CRP ίσως να διεγείρουν τη παραγωγή της εψιδίνης από το ήπαρ και το λιπώδη ιστό. Η περίσσεια εψιδίνης έχει δειχτεί ότι μειώνει την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου και αυξάνει την απορρόφηση σιδήρου από το ενδοθηλιακό δίκτυο των μακροφάγων λόγω ανσταλτικών επιδράσεων της εκφρασης της φερροπορτίνης. Τα ευρήματα της μελέτης ενισχύουν την υπόθεση ότι η σχετιζόμενη με τη φλεγμονή παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες στη βιοδιαθεσιμότητα και/ ή στο μεταβολισμό του σιδήρου που αυξάνει το ρίσκο για σιδηροπενία (Amato et al., 2010).

4.2 Γενετικοί παράγοντες

4.2.1 Κληρονομική αιμοχρωμάτωση

Οι περισσότεροι ασθενείς (~90%) με κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι ομόζυγοι για την μετάλλαξη C282Y του γονιδίου HFE και ένα 4% είναι ετερόζυγες, αλλά η κλινική διεισδυτικότητα είναι χαμηλή. Ένας αριθμός άλλων μεταλλαξεων σε διαφορετικά γονίδια είναι επίσης γνωστο ότι ευθύνεται για τη κληρονομική αιμοχρωμάτωση

Μια πρόσφατη μελέτη που σύγκρινε τη κατάσταση σιδήρου και τη νοσηρότητα σε συγγενείς πρώτου βαθμού οι οποίοι ήταν ομοζυγώτες και ασυμπτωματικοί με αυτούς που εμφάνιζαν αιμοχρωμάτωση. Μόνο στο 57% της μεταβλητότητας στο φαινότυπο του σιδήρου εξηγήθηκε γονιδιακά, σωματικοί παράγοντες και παράγοντες που αφορούσαν τον τρόπο ζωής επίσης συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο αυτό, υποδηλώνοντας ότι υπάρχουν και άλλοι μη αναγνωρισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν, όπως η διατροφή. Ωστόσο, αυτά

είναι σχεδόν απίθανο να εμφανίζουν κάποια μεγάλη κλινική σημασία αφού η νοσηρότητα ήταν χαμηλή και στις δυο ομάδες ασθενών (Anderson, 2012).

Μια λεπτομερής μελέτη διεξήχθη προκειμένου να εξετάσει τη σχετική σημαντικότητα των C282Y ετεροζυγωτών για το γονίδιο. Η διατροφή και οι απώλειες σιδήρου θεωρήθηκαν ανεξάρτητοι παράγοντες της κατάστασης σιδήρου σε 44 ετεροζυγώτες για το C282Y και σε 85 άντρες ηλικίας 40 ετών και άνω. Οι ετεροζυγώτες για το C282Y εμφάνιζαν 17% υψηλότερο κορεσμό τρανσφερίνης αλλά δεν υπήρχε κάποιο στοιχείο για διαφορετικές τιμές στη φερριτίνη ή στη συγκέντρωση του υποδοχέα τρανσφερρίνης. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι η απώλεια αίματος ήταν πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την εκτίμηση του σιδήρου στους ετεροζυγώτες του C282Y σε σχέση με τη διατροφή. Η δωρεά αίματος συσχετιζόταν με 58% χαμηλότερη συγκέντρωση φερριτίνης και ο δείκτης μάζας σώματος σχετιζόταν θετικά τη συγκέντρωση φερριτίνης. Η μόνη διατροφική μεταβλητή που σχετιζόταν με τη κατάσταση σιδήρου ήταν η κατανάλωση αλκόολ. Ούτε η συνολική πρόσληψη σιδήρου ούτε η πρόσληψη απορροφήσιμου σιδήρου δεν σχετιζόταν με την αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου στις δύο αυτές ομάδες ατόμων που παρουσίαζαν δυνητική συσσώρευση σιδήρου για τουλάχιστον 40 χρόνια (Kogho et al., 1986).

4.2.2 Τρανσφερίνη

Τα 3-4 mg του σιδήρου που κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδέονται με μια συγκεκριμένη δεσμευτική πρωτεΐνη, την τρανσφερρίνη (Tf). Η Tf είναι ένα μέλος της μεγάλης οικογένειας των πρωτεϊνών που συμπεριλαμβάνουν τη λακτοφερρίνη και τη οτρανσφερρίνη. Η πρωταρχική λειτουργία της τρανσφερρίνης- η μεταφορά του σιδήρου σε όργανα που σχετίζονται με τη χρήση του και την αποθήκευσή του-έχει πλήρως καθοριστεί (K Iwasaki,2006). Η Tf συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και η συγκεντρωσή της στη κυκλοφορία είναι της τάξεως των 30 μ M και είναι σχεδόν 30-35% κορεσμένη με σίδηρο σε άτομα με φυσιολογικές αποθήκες σιδήρου. Δεδομένου ότι υπάρχουν δυο περιοχές δέσμευσης του σιδήρου στη συγκεκριμένη πρωτεΐνη, η Tf μπορεί να υπάρξει σαν αποτρανσφερίνη που δεν έχει δεσμεύσει σίδηρο, ή ως ολοτρανσφερίνη. Σε φυσιολογικά επίπεδα στη κυκλοφορία η

πλειονότητα της σιδηροδεσμευμένης τρανσφερρίνης βρίσκεται ως μονο-Tf ενώ η διφερρική-Tf κυριαρχεί σε διαταραχές σχετιζόμενες με το σίδηρο όπως η αιμοχρωμάτωση (Ntelis, 2006).

Αύξηση της Tf παρατηρείται σε ένδεια σιδήρου, αλλά μειώνεται σε λοιμώξεις, φλεγμονή, κακοήθειες νόσους και ανεπάρκεια σιδήρου. Μία μείωση στη συγκεντρώση της τρανσφερίνης ορού εμφανίζεται σε υποσιτισμό, σε καχεξία και πρωτεϊνική έλλειψη σε ηπατική (όπως κίρρωση, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια) ή νεφρική νόσο (πρωτεϊνούρια), σε οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, στην αιμοχρωμάτωση, σε επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις και στην υπερφόρτωση σιδήρου (η συγκέντρωση τρανσφερίνης στο πλάσμα μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με το επίπεδο των αποθεματικών) Η σχεδόν πλήρης απουσία τρανσφερίνης (10 mg / dL) είναι μια τυπική αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος, εξαιρετικά σπάνια, που ονομάζεται συγγενής υποτρανσφαιριναιμία. Η υποτρανσφερριναιμία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1961 και είναι εξαιρετικά σπάνια, με μόνο δέκα τεκμηριωμένες περιπτώσεις παγκοσμίως. Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου είναι αναιμία, αρθρίτιδα, ηπατικές ανωμαλίες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, επίσης χαρακτηρίζεται από αιμοσιδήρωση στην καρδιά και στο ήπαρ. Η βλάβη που προκαλείται στην καρδιά μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η αναιμία είναι τυπικά μικροκυτταρική και υποχρωμική. (Hoffman et al., 2012)

4.2.3 Υποδοχέας τρανσφερρίνης 1 (tfr1)

Ο TfR1 εκφράζεται στους ερυθροβλάστες και εμφανίζεται στους περισσότερους τύπους κυττάρων. Η ομοζυγωτική απώλεια του TfR1 είναι θανατηφόρα για το έμβρυο αφού προκαλεί σοβαρή αναιμία και δυσπλασία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι ετεροζυγωτικές για την απώλεια του TfR1 εμφανίζουν σιδηροπενία παρόλο που υπάρχουν αποθέματα σιδήρου στα μακροφάγα, γεγονός που δηλώνει την ατελή πρόσληψη από τις πρόδρομες μορφές των ερυθροκυττάρων (Levi, 2005).

4.2.4 Υποδοχέας τρανσφερρίνης 2 (tfr2)

Ο TfR2 λειτουργεί ως ένας αισθητήρας για τον σίδηρο της τρανσφερρίνης. Ένας σημαντικός ρόλος του TfR2 προκύπτει από την αναγνώρισή του ως ένα συστατικό του υποδοχέα της ερυθροποιητινής (EPOR) στα προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών. Ο TfR2 έχει δείχτει ότι είναι βασικός για την επαρκή μεταφορά του EPOR στην επιφάνεια των κυττάρων και για την τελική διαφοροποίησή τους. Άλλο ένα στοιχείο προς αυτή τη κατεύθυνση προήλθε από το αυξημένο περιεχόμενο της Hb σε αιμοχρωματικά ποντίκια με γενική έλλειψη TfR2. Η έλλειψη του TfR2 παρέχει ενισχυμένη ευαισθησία της Epo στα πρόγονα ερυθροειδή κύτταρα, γεγονός το οποίο ενισχύεται επιπλέον από την επαγωγή των γονιδίων που αποτελούν στόχο της Epo (Pantopoulos, 2015).

Σε κατάσταση έλλειψης σιδήρου ο TfR2 σταθεροποιείται ως ανταπόκριση στον υψηλό κορεσμό Tf. Ο ηπατικός TfR2 προωθεί τη σηματοδότηση του σιδήρου για την παραγωγή εψιδίνης προκειμένου να αναστείλει την επιπλέον ροή του σιδήρου στο κυκλοφορικό. Ο TfR2 στους ερυθροβλάστες περιορίζει την ευαισθησία της Epo για να περιορίσει την εκτεταμένη ερυθροποίηση (Wilkinson, 2013).

Αντιθέτως, σε μια κατάσταση έλλειψης σιδήρου ο TfR2 είναι ασταθής. Η ρύθμιση της μείωσης του ηπατικού TfR2 αναστέλλει τη σήμανση του σιδήρου στην εψιδίνη για να διεγείρει την εκροή του σιδήρου από τα κύτταρα και αυξάνει τα αποθέματα σιδήρου στους ερυθροβλάστες (Pantopoulos, 2015)..

4.2.5 TMPRSS6

Το TMPRSS6 ρυθμίζει την απορρόφηση σιδήρου μέσω της μείωσης της εψιδίνης Εξετάσθηκε εάν το TMPRSS6 εμπλεκόταν σε άλλες σχετιζόμενες με το σίδηρο αιματολογικές τιμές σε 4 διαφορετικές μελέτες. Παρόλο που το TMPRSS6 σχετιζόταν με την επικράτηση της αναιμίας, τα αλληλόμορφα γονίδια σχετιζόνταν με χαμηλότερες συγκεντρώσεις σιδήρου καθώς επίσης και με χαμηλότερο μέσο όγκο αιμοσφαιρίων, χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και υψηλότερο

ερυθροκυτταρικό πλάτος διανομής. Το εάν αυτό το γενετικό υποβαθρο σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σιδηροπενικής αναιμίας θα πρέπει να ελεγχθεί σε μελλοντικές μελέτες (Abney et al. 2001).

Συμπερασματικά επιβεβαιώνεται μια προηγούμενη αναφορά σχετικά με τη σχέση του TMPRSS6 με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις σιδήρου. Αυτές οι παραλλαγές σχετίζονται επίσης σημαντικά με την εμφάνιση μικρότερων ερυθροκυττάρων, χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, υψηλότερο εύρος κατανομής των ερυθροκυττάρων. Λόγω του ότι αυτό το γονίδιο είναι άμεσα συνδεδεμένο με τη ρύθμιση της απορρόφησης και της χρήσης του διαιτητικού σιδήρου μπορεί να είναι ένας πληροφοριοδότης για την αναγνώριση του υποπληθισμού που βρίσκεται αυξημένο κίνδυνο της περιορισμένης ερυθροποίησης λόγω έλλειψης σιδήρου ως συνέπεια της ανεπαρκούς πρόσληψης σιδήρου από διαιτητικές πηγές (Tanaka et al., 2010).

Ο πολυμορφισμός του γονιδίου TMPRSS6 έχει βρεθεί ότι επηρεάζει το μεταβολισμό του σιδήρου τόσο σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Οι παραλλαγές του γονιδίου TMPRSS6 έχουν επίσης βρεθεί να εμπλέκονται στη σιδηροπενική αναιμία που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με φαρμακευτική αγωγή σε Καυκάσιους πλυθισμούς. Επιπλέον στοιχεία της συσχέτισης του πολυμορφισμού του TMPRSS6 με τη κατάσταση σιδήρου σε άτομα που δεν εμφανίζουν γενετικές διαταραχές στο μεταβολισμό του σιδήρου έχουν παρατηρηθεί σε πολλές αναλύσεις γονιδιώματος παρόλο που τα δεδομένα αυτά δεν είναι σταθερά σε όλες τις μελέτες (Wanjiku et al., 2014).

Σε επίπεδο πλυθισμού, σε ποικίλες μελέτες έχει παρατηρηθεί μια γεωγραφική ανισότητα στη κατάσταση σιδήρου που οδηγεί στην υπόθεση ότι οι ανισότητες στις γενετικές μεταλλάξεις μεταξύ των εθνικοτήτων ίσως πράγματι να συνεισφέρουν στις διαφορές στη κατάσταση σιδήρου. Πιο συγκεκριμένα μελέτες έχουν δείξει ότι στην Ασία και στην Αφρική υπάρχει υψηλότερο ποσοστό ατόμων που επηρεάζονται από την αναιμία σύμφωνα με τις επικρατούμενες εκτιμήσεις του WHO. Επιπλέον σε μελέτες που διεξάχθηκαν στις ΗΠΑ, σε Αφρικο-Αμερικάνους δείχθηκε ότι έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης και κορεσμού τρανσφερίνης σε σύγκριση με τους Καυκασίους. Γενικότερα πιστεύεται ότι οι πολυμορφισμοί του TMPRSS6 επηρεάζουν τη μεταγραφή της εψιδίνης γι' αυτό

μεταβάλλονται οι τιμές της συγκέντρωσης της εψιδίνης ως απάντηση στη συγκέντρωση του σιδήρου (Beutler et al., 2003).

Ενα τελικό σύνολο των 35 γονιδίων επιλέχθηκε για εξέταση και δημιουργία γονότυπου σε άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη "Healthitron". Αυτή η επιλογή βασίστηκε σε προηγούμενα βιολογικά στοιχεία που υποδηλώνουν την ανάμειξη των γονιδίων αυτών στο μεταβολισμό του σιδήρου. Κάποια από αυτά τα γονίδια έχουν σημαντικές παλαιότερες ενδείξεις ότι συμμετέχουν στη κυτταρική πρόσληψη και αποθήκευση του σιδήρου ενώ κάποια άλλα επιλέχθηκαν με βάση πιο πρόσφατα στοιχεία (Constantine et al., 2008). Τα αλληλόμορφα του rs855791 και του rs4820268 βρίσκονται στο λειτουργικό τμήμα του TMPRSS6 και προκαλούν μια μετάλλαξη που μειώνει την ικανότητα του ενζύμου να αναστέλλει τη μεταγραφή εψιδίνης. Παρατηρήθηκε ότι το A αλληλόμορφο του rs 855791 συσχετίζεται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης σε όλους τους πλυθισμούς. Επιπλέον αυτό το αλληλόμορφο συνδέεται με αυξημένο sTfR και κορεσμό τρανσφερρίνης. Βάση της μετα-ανάλυσης που έγινε η τελική εκτίμηση στους Ασιατικούς πλυθισμούς υποδηλώνει ότι για κάθε A και G αλληλόμορφο του rs 855791 και rs 4820268 αντίστοιχα μια επιπλέον μείωση στις τιμές της Hb των 0,07 και 0,12g/d L παρατηρήθηκε συγκριτικά με τους Καυκάσιους πλυθισμούς. Παρομοίως, η συγκέντρωση φερριτίνης είναι χαμηλότερη από μια επιπρόσθετη 2,24 και 3,85 μg/ L αντίστοιχως στον Ασιάτικο πλυθισμό (Howie, 2006).

Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης επικίνδυνων αλληλόμορφων του rs 855791 και του rs 4820268 SNPs στους Ασιάτικούς πλυθισμούς και τις ισχυρότερες αρνητικές συσχετίσεις με το Hb και τη φερριτίνη προδιαθέτουν την εμφάνιση σιδηροπενίας στους πλυθισμούς αυτούς. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι δίαιτες χαμηλές σε βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου και η υψηλή επιβάρυνση από λοιμώξεις επιδεινώνει επιπλέον αυτή τη προδιάθεση (Constantine et al., 2008).

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1. Σχεδιασμός της έρευνας

5.1.1. Η μελέτη HELIC

Η συγκεκριμένη έρευνα διεξάγεται στα πλαίσια της μελέτης HELIC-Hellenic Isolated Cohorts (<http://www.helic.org/>). Η μελέτη HELIC (Hellenic Isolates Cohort) μελέτησε δύο πληθυσμούς γεωγραφικά και γενετικά απομονωμένους στην περιοχή της Ελλάδας, αντικείμενο της οποίας αποτελεί ο πληθυσμός του Ορεινού Μυλοποτάμου της Κρήτης και ο πληθυσμός των Πομάκων στην Ροδόπη ως προς την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων

5.1.2. Δείγμα της έρευνας,

Ο πληθυσμός του Ορεινού Μυλοπόταμου

Ο πληθυσμός αυτός αποτελείται από τους κατοίκους των δήμων Ανωγείων, Μυλοποτάμου και Ζωνιανών της Κρήτης. Να αναφερθεί ο αριθμός (σύνολο, άντρες γυναίκες και ηλικίες από έως)

Ο πληθυσμός των Πομάκων

Οι Πομάκοι είναι μία πληθυσμιακή ομάδα της παραμεθορίου της Ελλάδας, που κατοικεί στη Θράκη, στον ορεινό όγκο της Ροδόπης.

5.2. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

5.2.1 Ανθρωπομετρία

Πραγματοποιήθηκαν οι παρακάτω μετρήσεις:

1. Βάρους, Ύψους και ΔΜΣ

2. Περιφέρειας ισχίου και μέσης

5.2.2 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης και τρόπου ζωής

Η διαιτητική πρόσληψη αποτιμήθηκε με ερωτηματολόγιο διατροφικών συνηθειών που περιλαμβάνει ανάκληση 24ώρου καθώς και πληροφορίες για τον τρόπο μαγειρέματος, τη χρήση ή μη συμπληρωμάτων ή προμαγειρευμένων τροφίμων καθώς και με ένα ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) πιστοποιημένης επαναληψιμότητας κι εγκυρότητας (Tyrovolas et al. 2010) που περιλαμβάνει πληροφορίες για τη συχνότητα κατανάλωσης των περισσότερων κατηγοριών τροφίμων κατά τον τελευταίο χρόνο .

Διατροφολογικά οι πληροφορίες διατροφής συλλέχθηκαν μέσω ημι-ποσοτικών ερωτηματολογίων που περιλάμβαναν εβδομήντα έξι στοιχεία FFQ (Bountziouka, et al. 2012). Όλοι οι συμμετέχοντες ανέφεραν την ημερήσια, εβδομαδιαία ή μηνιαία μέση πρόσληψη τους σε πολλά τρόφιμα κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Στη συνέχεια, η συχνότητα κατανάλωσης ποσοτικοποιήθηκε με βάση τις μερίδες ανά εβδομάδα σύμφωνα με τις διαιτητικές οδηγίες για τους ενήλικες στην Ελλάδα (Ministry of Health and Welfare, Supreme Scientific Health Council 1999).

Η κατανάλωση οινοπνεύματος υπολογίζεται ως ποτά ανά ημέρα και εκτιμήθηκε ως εξής:

- Κρασι 125 ml 13% περιεκτικότητα σε αλκόολ
- μύρα 240ml 4% περιεκτικότητα σε αλκόολ
- ποτο 40ml 45% περιεκτικότητα σε αλκόολ

Στο κόκκινο κρέας συμπεριλαμβάνεται το μοσχάρι (μπιφτέκια, κεφτεδάκια, κιμάς) το αρνί, το κυνήγι, το κατσίκι, το επεξεργασμένο κρέας και το χοιρινό. Για τους Πομάκους το χοιρινό δεν συμπεριλαμβάνεται το χοιρινό αφού η καταναλωση του

απαγορεύεται για θρησκευτικούς λόγους. Ο προσδιορισμός του σιδήρου από την κατανάλωση κοκκινού κρέατος υπολογίστηκε με το πρόγραμμα Nutritionist Pro.

5.2.3 Βιοχημικές αναλύσεις

Οι βιοχημικοί παράγοντες που μετρήθηκαν περιλαμβάνουν τη γλυκόζη νηστείας (μέθοδος εξοκινάσης), ολική χοληστερόλη (cholesterol oxidase - phenol aminophenazone method), HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια (glycerol-3-phosphate oxidase -phenol aminophenazone) σίδηρο, ινσουλίνη νηστείας, η φερριτίνη η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης (Friedewald et al. 1972).Επίσης πραγματοποιήθηκε απομόνωση γενετικού υλικού, γονοτύπηση και αλληλούχιση.

5.3 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία επεξεργασία των φαινοτυπικών δεδομένων θα γίνει με IBM SPSS 19.0 και γλώσσα προγραμματισμού R (<http://www.r-project.org/>) ορίζοντας επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το 5%.

Η εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας καθορίστηκε με βάση τους παρακάτω παράγοντες:

1.MCV

Ο μέσος όγκος αιμοσφαιρίων (MCV) είναι η μέση τιμή των ερυθροκυττάρων σε ένα δείγμα. Ο MCV είναι αυξημένος ή μειωμένος ανάλογα με το μέσο μέγεθος των ερυθροκυττάρων. Οι αναφερόμενες φυσιολογικές τιμές του MCV είναι 80-96 fL/ερυθροκύτταρο στους ενήλικες. Οι τιμές αυτές μπορεί να διαφοροποιούνται ανάλογα το εργαστήριο και την ηλικία του ατόμου. (MEDSCAPE)

2.Αιμοσφαιρίνη

Τα φυσιολογικά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης εξαρτώνται από την ηλικία και το φύλο του ατόμου. Οι φυσιολογικές τιμές είναι οι εξής:

- Ενήλικες άντρες: 130-180 g/L
- Ενήλικες γυναίκες: 120-160 g/L (WHO)

3. Φερριτίνη

- Τα επίπεδα φερριτίνης κυμαίνονται:
- Στους άντρες 15 μέχρι 200 µg/L και
- Στις γυναίκες 15 μέχρι 150 µg/L (WHO)

Πάσχοντες από σιδηροπενική αναιμία χαρακτηρίστηκαν τα άτομα τα οποία συνδυάζουν τα παρακάτω κριτήρια:

Ανδρες

MCV <80fL

HB<130g/L

Φερριτίνη < 15µg/L

Γυναίκες

MCV <80fL

HB<120g/L

Φερριτίνη <15µg/L

(WHO)

Τα κλινικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για το καθορισμό του μεταβολικού συνδρόμου είναι τα εξής:

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (και/ή φαρμακευτική αγωγή)
1. Αντιυπερτασική αγωγή και/ή υψηλή αρτηριακή πίεση (συστολική>ή = 140mmHg και διαστολική>ή=90 mmHg)
2. HDL χοληστερόλη <90 mmol/L στους άντρες ή <1.0 mmol/L στις γυναίκες

3. BMI>30 Kg/m²

4. Περιφέρεια μέσης:

- Άντρες>102 cm
- Γυναίκες>88cm

Για να πάσχει ένα άτομο από μεταβολικό σύνδρομο θα πρέπει να εμφανίζει τουλάχιστον 3 από τα παραπάνω κριτήρια. Σε άτομα και των δύο φύλων η εψιδίνη αυξάνεται γραμμικά με την αύξηση του αριθμού των 5 χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου, παραλληλίζοντας τη συμπεριφορά της φερριτίνης που περιγράφηκε προηγουμένως (International diabetes Federation).

Τέλος, έγινε προτύπωση των δύο πληθυσμών ως προς το φύλο και την ηλικία

5.4 Βιοηθική

Η έρευνα έγινε με βάση τις αρχές Βιοηθικής για ανθρώπους και ζώα, όπως ορίζει η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και η ελληνική νομοθεσία. Τηρήθηκε η Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) και οι συμμετέχοντες είχαν ενημερωθεί για τους σκοπούς της μελέτης και εγγράφως συναινέσει για την συμμετοχή τους.

Έγκριση για την πραγματοποίηση της μελέτης HELIC λήφθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, από τη Διοίκηση του Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου στην οποία υπάγεται το Κέντρο Υγείας Ανωγείων και από την Διοίκηση του Γενικού Νοσοκομείου Ξάνθης, στην οποία υπάγεται το Κέντρο Υγείας Εχίνου.

6.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Δημογραφικά ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα των πληθυσμών

Στους πίνακες 6.1.1 και 6.1.2 συνοψίζονται τα βασικά δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα του πληθυσμού των Πομάκων και του ορεινού Μυλοποτάμου αντίστοιχα.

Πίνακας 6.1.1: Δημογραφικά ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα του πληθυσμού των Πομάκων (Pomak)

ΡΟΜΑΚ							
Ανθρωπομετρικά, διατροφικά και κλινικά στοιχεία ανα φύλο							
	Σύνολο		Αντρες		Γυναίκες		P
	n	ΜΟ (ΤΑ)	n	ΜΟ(ΤΑ)	n	ΜΟ(ΤΑ)	
%	1702	100	522	30,7	1080	69,3	
Ηλικία(έτη)	1664	44,82 (15,49)	519	48,71 (15,79)	1145	43,13 (14,97)	0,083
BMI(Kg/m ²)	1632	27,50 (5,42)	508	26,37 (4,14)	1124	28,03 (5,83)	<0,0001
Περιφέρεια Μέσης(cm)	13,39	92,14	594	102,92	745	97,25	<0,0001

		(15,14)		(12,18)		(14,01)	
Συστολική πίεση(mm/Hg)	1265	131,15 (16,64)	433	133,27 (15,73)	832	130,14 (16,98)	0,020
Διαστολική πίεση(mm/Hg)	1272	83,09 (11,00)	436	83,47 (10,37)	836	82,94 (11,32)	0,012
Σίδηρος(ug/dl)	1530	90,24 (37,39)	680	103,31 (37,48)	850	84,43 (37,39)	<0,0001
Φερριτίνη(ng/ml)	1516	71,08 (71,4)	668	125,06 (87,96)	848	47,33 (45,83)	<0,0001
MCV(fL)	1666	87,30 (4,88)	513	88,62 (4,51)	1153	86,73 (4,92)	0,096
Αιμοσφαιρίνη(gr/dl)	1671	13,85 (1,33)	515	15,08 (1,14)	1156	13,31 (1,01)	0,003

Στον πληθυσμό των Πομάκων τόσο ο ΔΜΣ όσο και η περιφέρεια μέσης έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το φύλο ($p<0,0001$) με τις γυναίκες να εμφανίζουν υψηλότερη τιμή και στους δύο ανθρωπομετρικούς δείκτες. Οι τιμές φερριτίνης σιδήρου και αιμοσφαιρίνης διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα δύο φύλα με τις γυναίκες να εμφανίζουν όπως είναι αναμενόμενο χαμηλότερες τιμές και για τρεις εργαστηριακές παραμέτρους ((φερριτίνη 125,06 ng/dl για τους άντρες, 47,33ng/dl για τις γυναίκες σίδηρος 103,31 ug/dl για τους άντρες, 84,43 ug/dl για τις γυναίκες). Αν κρίνουμε από τη μέση τιμή της ηλικίας του πληθυσμού των γυναικών (43,13 έτη) οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν να αποδοθούν στην σημαντική αντιπροσώπευση στο δείγμα των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας κ. Οι τιμές στη περιφέρεια μέσης είναι ιδιαίτερα αυξημένες στις γυναίκες (97,25 cm) σε σχέση με τους άντρες.

Πίνακας 6.2.2: Δημογραφικά ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα του πληθυσμού του ορεινού Μυλοποτάμου (Manolis)

MANOLIS							
Ανθρωπομετρικά, διατροφικά και κλινικά στοιχεία ανα φύλο							
	Σύνολο		Αντρες		Γυναίκες		P
	n	ΜΟ (ΤΑ)	n	ΜΟ(ΤΑ)	n	ΜΟ(ΤΑ)	
%	1553	100	687	43,9	866	55,4	
Ηλικία(έτη)	1447	61,38 (19,22)	641	59,06 (20,48)	806	63,22 (17,95)	<0,0001
BMI(Kg/m ²)	1294	29,51 (4,96)	585	29,44 (4,40)	709	29,59 (5,38)	<0,0001
Περιφέρια Μέσης(cm)	1350	99,97 (13,61)	594	103,55 (11,81)	745	97,01 (14,08)	<0,0001
Συστολική πίεση(mm/Hg)	1249	138,16 (19,33)	552	140,05 (18,43)	697	136,70 (19,93)	0,094
Διαστολική πίεση(mm/Hg)	1253	78,54 (10,97)	553	79,64 (11,28)	700	77,68 (10,62)	0,509
Σίδηρος(ug/dl)	1541	85,11 (31,28)	680	92,58 (33,65)	850	79,14 (27,90)	<0,0001
Φερριτίνη(ng/ml)	1527	113,72	668	167,63	848	71,31	<0,0001

		(105,04)		(124,41)		(58,75)	
MCV(fL)	1251	84,50 (7,34)	577	84,99 (7,73)	674	84,09 (6,96)	0,133
Αιμοσφαιρίνη(gr/dl)	1251	14,06 (1,56)	577	14,91 (1,50)	674	13,32 (1,20)	<0,0001

Παρόμοια ευρήματα χαρακτηρίζουν και τον πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου , τον σίδηρο, τη φερριτίνη, και την αιμοσφαιρίνη να είναι είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες Η τιμή της περιφέρειας μέσης είναι αυξημένη τόσο στους άντρες(103,55 cm) όσο και στις γυναίκες (97,01 cm) και το ίδιο ισχύει για το ΔΜΣ και στα δύο φύλα (άντρες: 29,44 Kg/m² , γυναίκες:29,59 Kg/m²).

Στο πίνακα 6.1.3 παρατίθενται συγκριτικά τα συνολικά δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα των δύο πληθυσμών.

Πίνακας 6.1.3: Σύγκριση πληθυσμών

Σύνολο πληθυσμών					
	Pomak		Manolis		p-value
	n	MO (TA)	n	MO (TA)	
Ηλικία(έτη)	1664	44,82 (15,49)	1447	61,38 (19,22)	0,045
BMI(Kg/m ²)	1632	27,50 (5,42)	1294	29,51 (4,96)	0,142
Περιφέρεια	13,39	92,14	1350	99,97	0,415

Μέσης(cm)		(15,14)		(13,61)	
Συστολική πίεση(mm/Hg)	1265	131,15 (16,64)	1249	138,16 (19,33)	<0,0001
Διαστολική πίεση(mm/Hg)	1272	83,09 (11,00)	1253	78,54 (10,97)	0,337
Σίδηρος(ng/ml)	1530	90,24 (37,39)	1541	85,11 (31,28)	0,325
Φερριτίνη(ng/ml)	1516	71,08 (71,4)	1527	113,72 (105,04)	0,036
MCV(fL)	1666	87,30 (4,88)	1251	84,50 (7,34)	<0,0001
Αιμοσφαιρίνη(gr/dl)	1671	13,85 (1,33)	1251	14,06 (1,56)	<0,0001

Ο πληθυσμός των Κρητικών είναι αρκετά γηραιότερος με μέσο όρο ηλικίας τα 61,38 έτη συγκριτικά με αυτόν των Πομάκων (44,82 έτη). Στις υπόλοιπες παραμέτρους η σύγκριση μεταξύ των δύο πληθυσμών δεν εμφανίζει σημαντικές διαφορές με εξαίρεση τις τιμές φερριτίνης όπου ο πληθυσμός των Πομάκων εμφανίζει πολύ χαμηλότερη μέση τιμή (71,08 ng/ml) ενώ στους Κρητικούς η αντίστοιχη τιμή είναι 113,72 ng/ml. Και στους δυο πληθυσμούς ο ΔΜΣ και η περιφέρεια μέσης παρουσιάζουν αυξημένες τιμές.

Στους πίνακες 6.1.4 και 6.1.5 παρατίθενται συγκριτικά τα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά δεδομένα των δύο πληθυσμών, χωρισμένα κατά φύλο (άντρες και γυναίκες αντίστοιχα)

Πίνακας 6.1.4: Σύγκριση αντρικού πληθυσμού

Αντρικός πληθυσμός					
	Pomak		Manolis		p-value
	n	MO (TA)	n	MO (TA)	
Ηλικία(έτη)	519	48,71 (15,79)	641	59,06 (20,48)	<0,0001
BMI(Kg/m ²)	508	26,37 (4,14)	585	29,44 (4,40)	0,427
Περιφέρεια Μέσης(cm)	594	102,92 (12,18)	594	103,55 (11,81)	0,108
Συστολική πίεση(mm/Hg)	433	133,27 (15,73)	552	140,05 (18,43)	0,002
Διαστολική πίεση(mm/Hg)	436	83,47 (10,37)	553	79,64 (11,28)	0,296
Σίδηρος(ng/ml)	680	103,31 (37,48)	680	92,58 (33,65)	0,033
Φερριτίνη(ng/ml)	668	125,06 (87,96)	668	167,63 (124,41)	<0,0001
MCV(fL)	513	88,62 (4,51)	577	84,99 (7,73)	<0,0001

Αιμοσφαιρίνη(gr/dl)	515	15,08 (1,14)	577	14,91 (1,50)	<0,0001
---------------------	-----	-----------------	-----	-----------------	---------

Στους πληθυσμούς των αντρών των δύο πληθυσμών διαπιστώνεται διαφορά στην ηλικία (Πομακοί: 48,71 έτη Κρητικοί: 59,06 έτη), με γηραιότερο τον πληθυσμό των Κρητικών. Στατιστικά σημαντική διαφορά εμφανίζεται στη τιμή της φερριτίνης (Πομακοί: 125,06 ng/ml Κρητικοί: 167,63 ng/ml) με τους Κρητικούς να εμφανίζουν υψηλότερη μέση τιμή. Τέλος μια σχετικά μικρή διαφορά εμφανίζεται στις τιμές του σιδήρου, η οποία δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,033$), με τους Πομάκους να έχουν λίγο υψηλότερη τιμή (Πομακοί: 103,31 ng/ml Κρητικοί: 92,58 ng/ml)

Πίνακας 6.1.5: Σύγκριση γυναικείου πληθυσμού

Γυναικείος πληθυσμός					
	Pomak		Manolis		p-value
	n	MO (TA)	n	MO (TA)	
Ηλικία(έτη)	1145	43,13 (14,97)	806	63,22 (17,95)	<0,0001
BMI(Kg/m ²)	1124	28,03 (5,83)	709	29,59 (5,38)	0,007
Περιφέρεια Μέσης(cm)	745	97,25 (14,01)	745	97,01 (14,08)	<0,0001
Συστολική πίεση(mm/Hg)	832	130,14 (16,98)	697	136,70 (19,93)	0,001
Διαστολική πίεση(mm/Hg)	836	82,94	700	77,68	0,022

		(11,32)		(10,62)	
Σίδηρος(ng/ml)	850	84,43 (37,39)	850	79,14 (27,90)	0,000
Φερριτίνη(ng/ml)	848	47,33 (45,83)	848	71,31 (58,75)	<0,0001
MCV(fL)	1153	86,73 (4,92)	674	84,09 (6,96)	<0,0001
Αιμοσφαιρίνη(gr/dl)	1156	13,31 (1,01)	674	13,32 (1,20)	<0,0001

Στο πίνακα αυτό παρατηρούμε ότι ο γυναικείος πληθυσμός των Κρητικών (806 γυναίκες) είναι πολύ μικρότερος αριθμητικά σε σχέση με των Πομάκων (1145 γυναίκες). Στατιστικά σημαντική διαφορά διαπιστώνεται και στη τιμή της φερριτίνης με τον Κρητικό γυναικείο πληθυσμό να εμφανίζει πολύ υψηλότερη τιμή (71,31 ng/ml) σε σχέση με αυτή των Πομάκων (47,33 ng/ml).

6.2. Πρόσληψη αλκοόλ και κατανάλωση κόκκινου κρέατος

Στους πίνακες 6.2.1 και 6.2.2 συνοψίζονται τα ευρήματα που σχετίζονται με παράγοντες (κατανάλωση κόκκινου κρέατος και αλκοόλ) που είναι δυνατόν να επηρεάσουν σημαντικά την διατροφική πρόσληψη σιδήρου και τις τιμές φερριτίνης ορού των δύο πληθυσμών

Πίνακας 6.2.1: Πρόσληψη αλκοόλ και κατανάλωση κόκκινου κρέατος στο πληθυσμό των Πομάκων

Pomak

	Σύνολο		Αντρες		Γυναίκες		
	n	MO(TA)	n	MO(TA)	n	MO(TA)	p-value
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος(μερίδες/εβδομάδα)	1873	7,58 (3,61)	503	7,72 (4,04)	1121	7,45 (3,33)	0,190
Κατανάλωση Αλκόολ(ml/εβδομάδα)	1077	1,27 (10,50)	472	5,72 (19,4)	605	0,02 (0,46)	<0,0001

Στο πληθυσμό των Πομάκων η κατανάλωση αλκοόλ (Αντρες: 5,72 ml/εβδομάδα, Γυναίκες: 0,02ml/εβδομάδα) φαίνεται να είναι ελάχιστη στις γυναίκες και πολύ υψηλότερη στους άντρες, ενώ δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στη κατανάλωση κόκκινου κρέατος.

Πίνακας 6.2.2: Πρόσληψη αλκοόλ και κατανάλωση κόκκινου κρέατος στο πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου (Manolis)

Manolis							
	Σύνολο		Αντρες		Γυναίκες		
	n	MO(TA)	n	MO(TA)	n	MO(TA)	p-value
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος(μερίδες/εβδομάδα)	1082	15,58 (11,02)	472	18,93 (12,49)	605	13,01 (8,95)	<0,0001
Κατανάλωση Αλκόολ(ml/εβδομάδα)	10,82	68,12 (112,2)	472	140,00 (146,16)	605	12,41 (34,39)	<0,0001

Στο πληθυσμό των Κρητικών οι άντρες (18,93 μερίδες/εβδομάδα) παρουσιάζουν μεγαλύτερη κατανάλωση κρέατος σε σχέση με τις γυναίκες (13,01 μερίδες/εβδομάδα) και πολύ μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλ (Άντρες: 140,00 ml/εβδομάδα Γυναίκες: 12,41 ml/εβδομάδα).

Πίνακας 6.2.3: Σύγκριση των πληθυσμών

Pomak/Manolis				
	Pomak		Manolis	
	n	MO(TA)	n	MO(TA)
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος(μερίδες/εβδομάδα)	1873	7,58 (3,61)	1082	15,58 (11,02)
Κατανάλωση Αλκοόλ(ml/εβδομάδα)	1077	1,27 (10,50)	10,82	23,65 (52,98)

Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και αλκοόλ είναι πολύ μεγαλύτερη στο πληθυσμό των Κρητικών(15,58 μερίδες/εβδομάδα, 23,65 ml/εβδομάδα) σε σύγκριση με αυτό των Πομάκων (7,58 μερίδες/εβδομάδα, 1,27 ml/εβδομάδα).

6.3. Σχέση ΔΜΣ και μεταβολικού συνδρόμου με τα επίπεδα φερριτίνης

Πίνακας 6.3.1: Σχέση ΔΜΣ και μεταβολικού συνδρόμου με τα επίπεδα φερριτίνης στο πληθυσμό των Πομάκων

Pomak					
Κατηγορία ΔΜΣ	Ελλιποβαρή	Φυσιολογικό	Υπέρβαροι	Παχύσαρκοι	p

	Ατομα		βάρος						
	n	MO	n	MO	n	MO	n	MO	
Φερριτίνη(ng/ml)	49	39,70	479	75,16	556	87,17	495	90,12	<0,0001

Μεταβολικό Σύνδρομο					
	ΝΑΙ		ΟΧΙ		p-value
Φερριτίνη(ng/ml)	1098	71,93 (72,43)	426	72,36 (69,94)	0,588

Στο πληθυσμό των Πομάκων οι μεγαλύτερες τιμές φερριτίνης παρατηρούνται στους παχύσαρκους (90,12 ng/ml) Η ύπαρξη ή μη μεταβολικού συνδρόμου δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένες τιμές φερριτίνης ορού καθώς οι τιμές τις φερριτίνης ανάμεσα στις δύο κατηγορίες δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p=0,58).

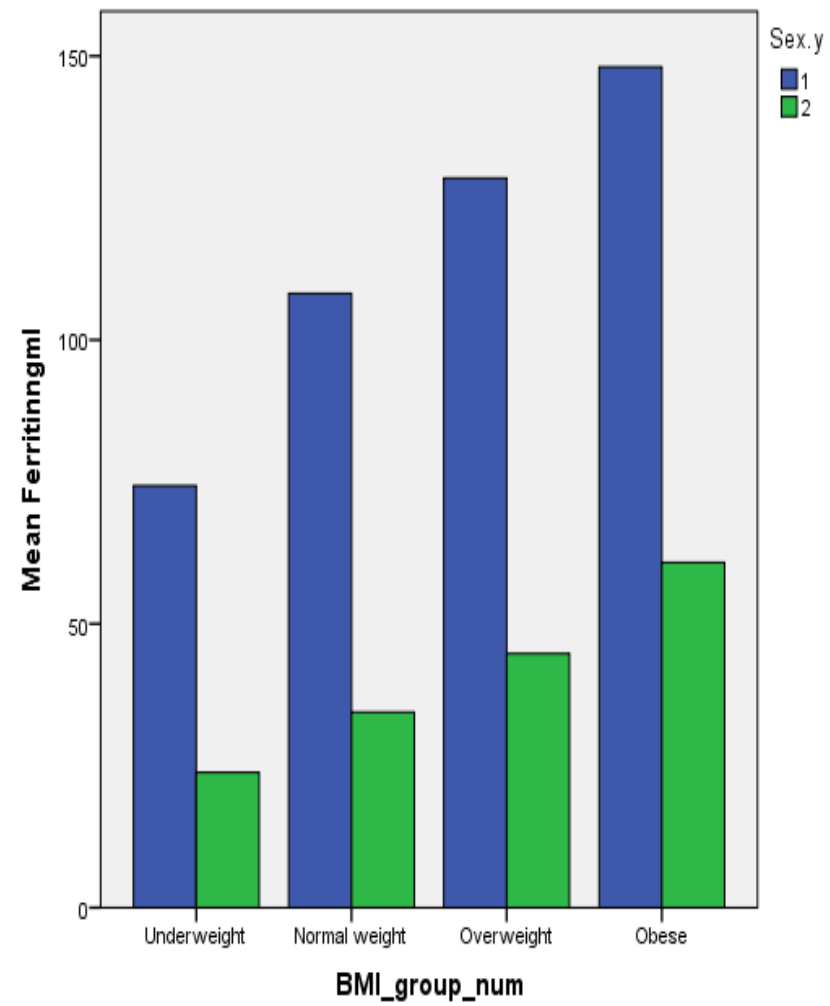
Πίνακας 6.3.2: Σχέση ΔΜΣ και μεταβολικού συνδρόμου με τα επίπεδα φερριτίνης στο πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου (Manolis)

Manolis							
Κατηγορία ΔΜΣ	Φυσιολογικό βάρος		Υπέρβαροι		Παχύσαρκοι		P value
	n	MO(TA)	n	MO(TA)	n	MO(TA)	

Φερριτίνη(ng/ml)	224	86,25	492	106,6	552	124,55	0,001	
------------------	-----	-------	-----	-------	-----	--------	-------	--

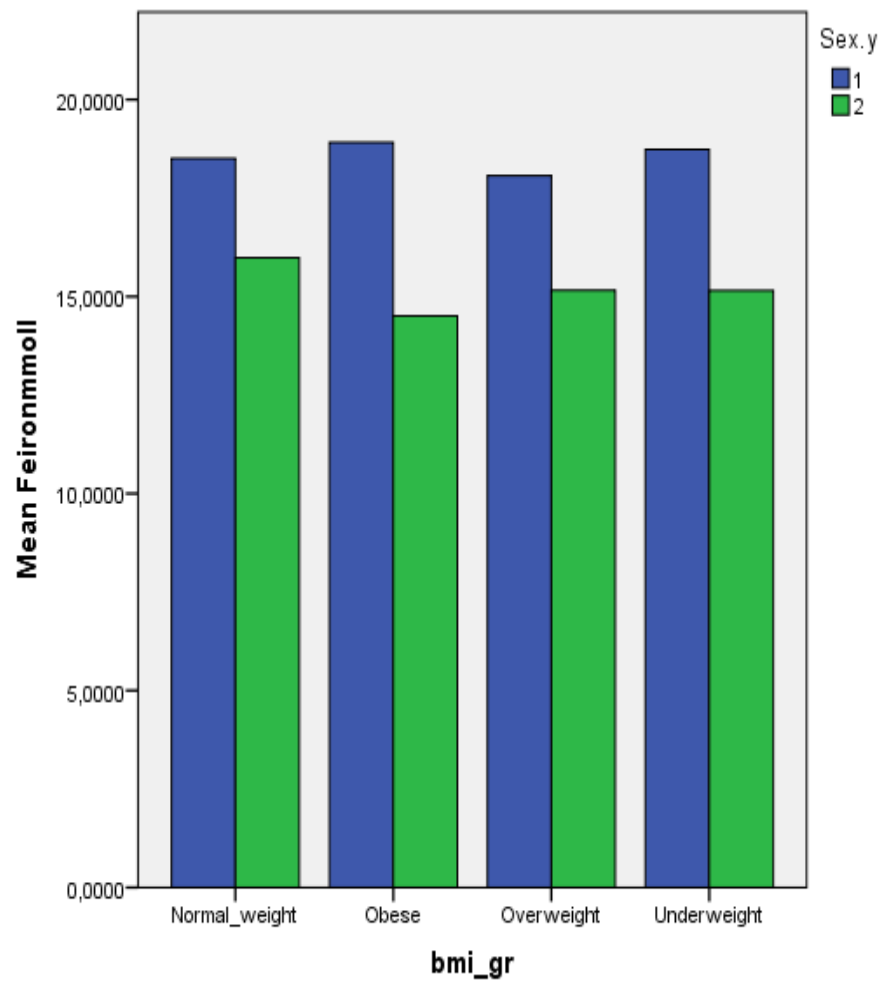
Μεταβολικό Σύνδρομο								
	ΝΑΙ		ΟΧΙ		p-value			
Φερριτίνη(ng/ml)	960	117,41 (109,98)	495	109,16 (96,39)	0,030			

Στο πληθυσμό των Κρητικών οι υψηλότερες τιμές φερριτίνης εμφανίζονται επίσης στους παχύσαρκους (124,55 ng/ml). Η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την τιμή της φερριτίνης.



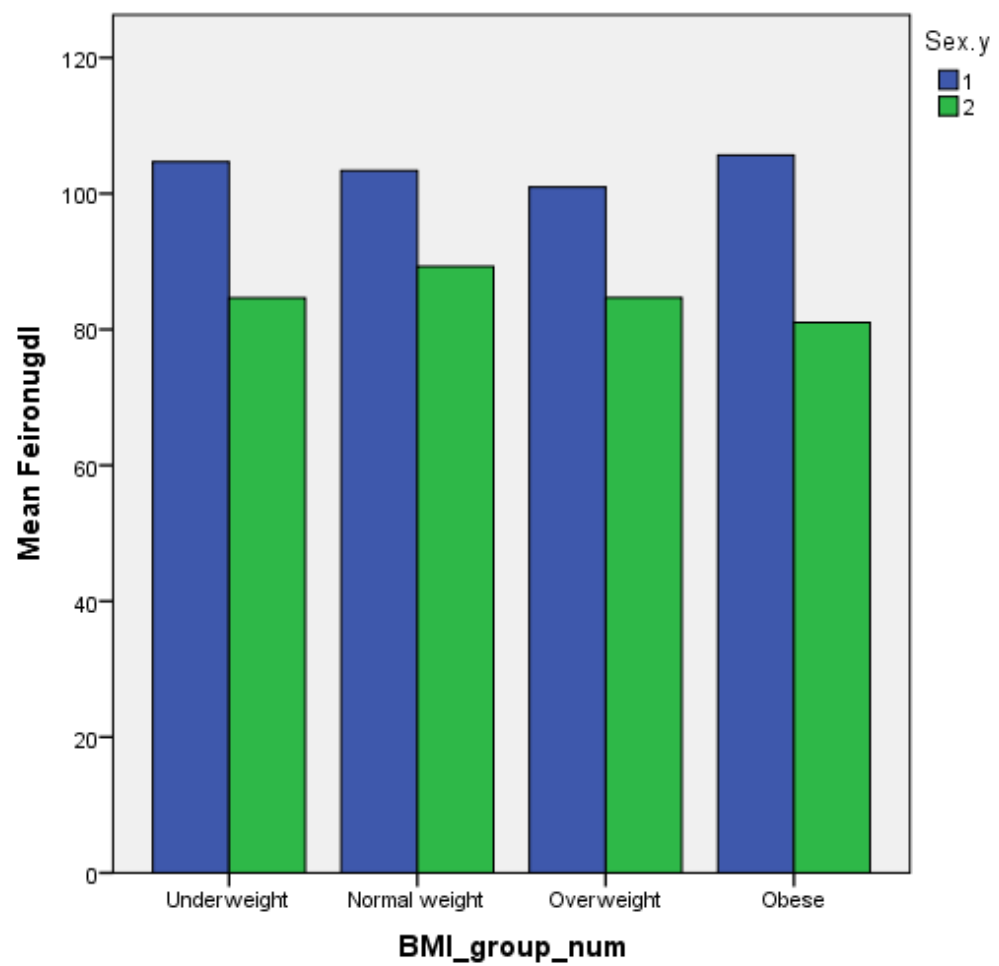
Διάγραμμα 6.3.1: Μέση τιμή φερριτίνης ανα ομάδα ΔΜΣ και φύλο στον πληθυσμό των Πομάκων

Ο μέσος όρος της φερριτίνης των ανδρών είναι μεγαλύτερος σε όλες τις κατηγορίες του δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τον μέσο όρο των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα. Επίσης παρατηρούνται υψηλότερες τιμές φερριτίνης καθώς αυξάνεται ο δείκτης μάζας σώματος.



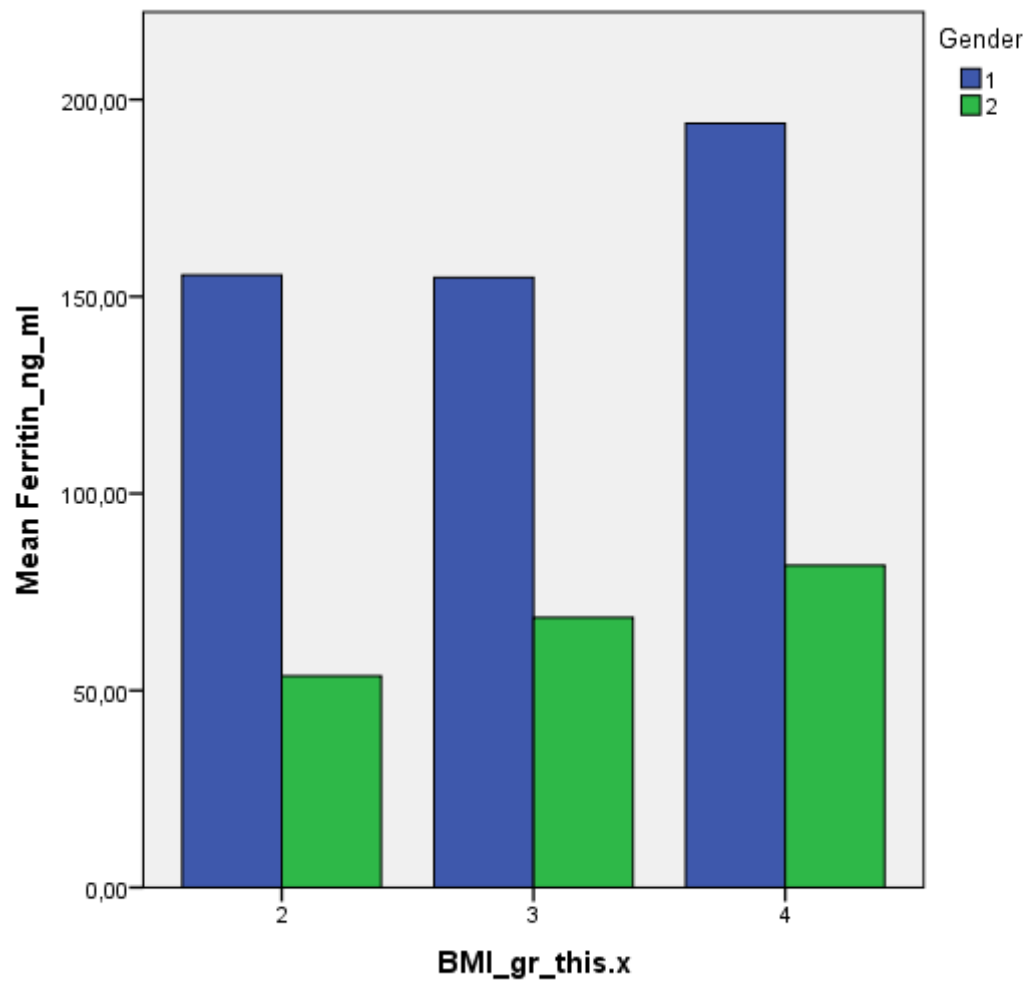
Διάγραμμα 6.3.2: Μέση τιμή σιδήρου ανα ομάδα ΔΜΣ και φύλο στον πληθυσμό των Πομάκων

Βλέπουμε ότι στους άντρες η μέση τιμή σιδήρου είναι μεγαλύτερη από αυτή των γυναικών αλλά δεν φαίνεται ο ΔΜΣ να επηρεάζει τη τιμή αυτή ούτε στους ούτε στις γυναίκες.



Διάγραμμα 6.3.2: Μέση τιμή σιδήρου ανα ομάδα ΔΜΣ και φύλο στον πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου

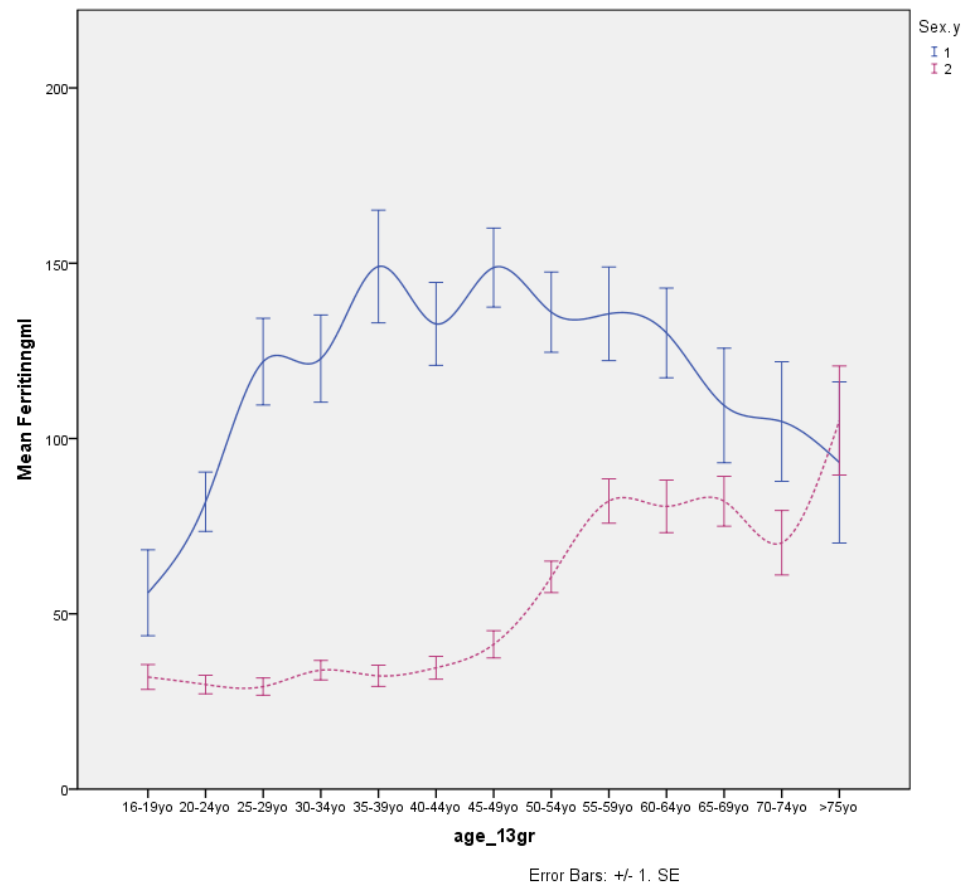
Αντίστοιχα ευρήματα με αυτά του πληθυσμού των Πομάκων έχουμε και για τους Κρητικούς όσον αφορά τη συσχέτιση του ΔΜΣ και της μέσης τιμής σιδήρου. Ο μέσος όρος του σιδήρου των ανδρών είναι μεγαλύτερος σε όλες τις κατηγορίες του δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τον μέσο όρο των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα.



Διάγραμμα 6.3.2: Μέση τιμή φερριτίνης ανα ομάδα ΔΜΣ και φύλο στον πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου

Στο διάγραμμα αυτό βλέπουμε ότι, όπως και στους Πομάκους, παρατηρείτε ότι η τιμή της φερριτίνης αυξάνεται ναλογικά με το ΔΜΣ και εμφανίζει τις υψηλότερες τιμές στους παχύσαρκους.

6.4. Επίπεδα φερριτίνης στους πληθυσμούς

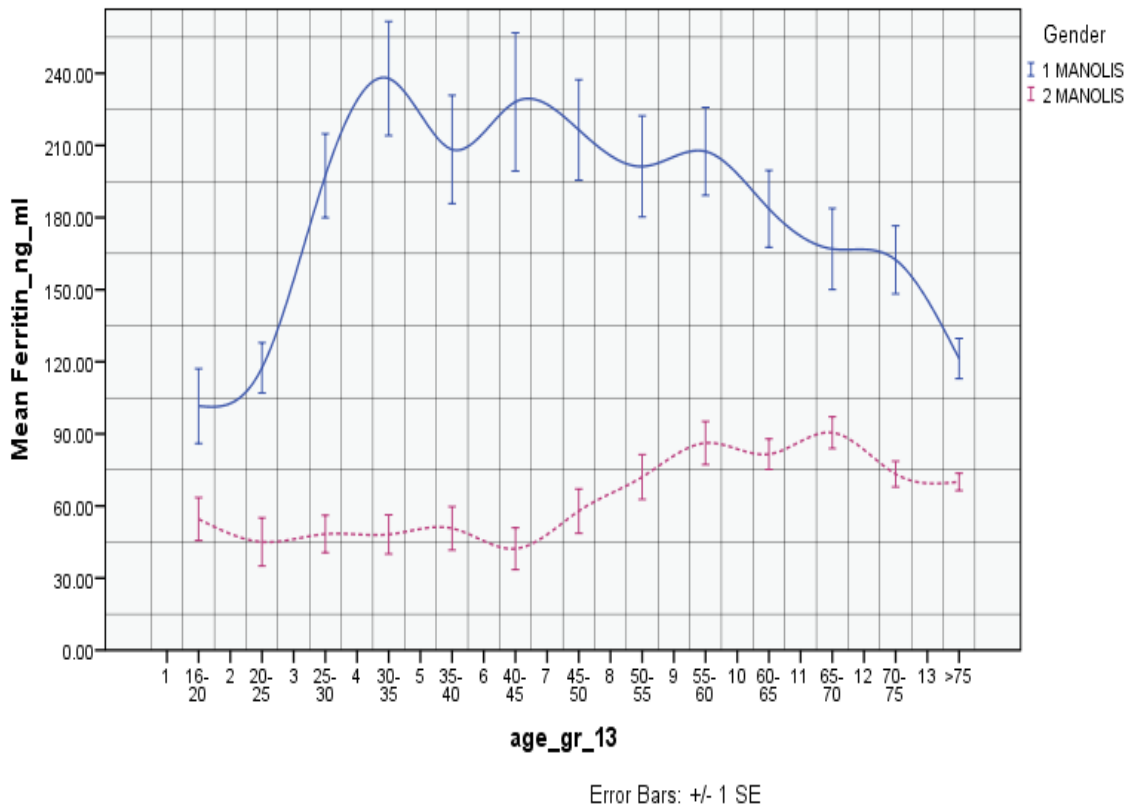


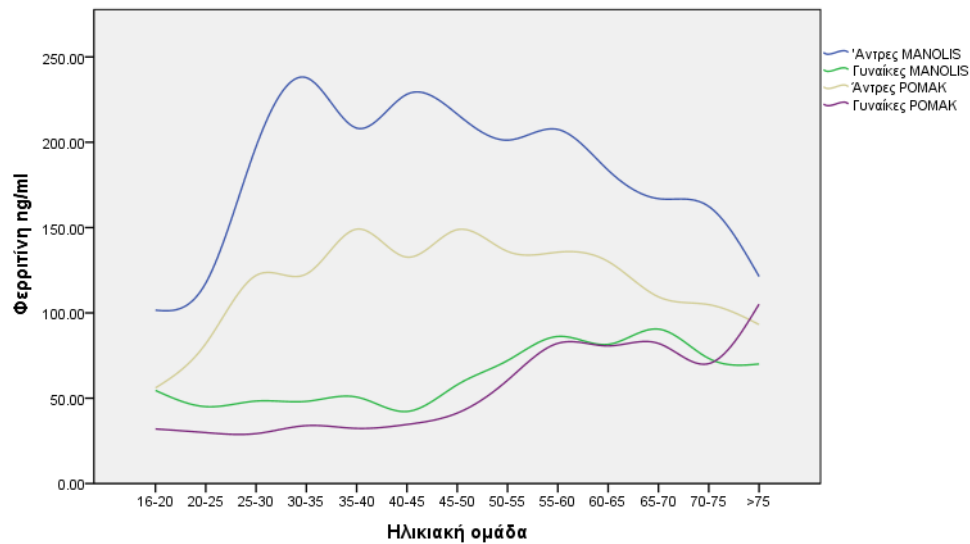
Διάγραμμα 6.4.1: Μέση τιμή φερριτίνης ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο στο πληθυσμό των Πομάκων

Στο διάγραμμα 6.4.1 απεικονίζεται η διακύμανση των τιμών φερριτίνης ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο στον πληθυσμό των πομάκων . Διαπιστώνεται η σημαντική διαφορά στις τιμές της φερριτίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στους άντρες παρατηρείται μείωση των τιμών φερριτίνης μετά την ηλικία των 55 ετών στις γυναίκες παρατηρείται μια μικρή προοδευτική αύξηση μετά την ηλικία των 50 ετών που συμπίπτει με την έναρξη της εμμηνοπαυσης.

Manolis

Διάγραμμα 6.4.2: Μέση τιμή φερριτίνης ανα ηλικιακή ομάδα και φύλο στο πληθυσμό του ορεινού Μυλοποτάμου





Διάγραμμα 6.3.1: μέση τιμή φερριτίνης ανα ηλικιακή ομάδα στους δύο πληθυσμούς

Στο διάγραμμα 6.3.1 φαίνεται ότι ο γυναικείος πληθυσμός των Πομάκων και των Κρητικών δεν εμφανίζουν μεγάλες διαφορές στις τιμές της φερριτίνης. Αντίθετα ο αντρικός πληθυσμός των Κρητικών εμφανίζει πολύ μεγαλύτερες τιμές φερριτίνης σε όλες τις ηλικίες σε σχέση με τους Πομάκους. Ακόμη παρατηρούμε ότι μετά τα 75 έτη οι τιμές φερριτίνης συγκλίνουν για το γυναικείο και τον αντρικό πληθυσμό των Πομάκων.

6.6. Επίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας στους πληθυσμούς

Πίνακας 6.6.1: Σύγκριση πληθυσμών ως προς την επίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας

Pomak				
	Αντρες		Γυναίκες	
	%	n	%	n
Εμφάνιση Σιδηροπενικής Αναιμίας	1%	11	5%	95
Manolis				
	Αντρες		Γυναίκες	
	%	n	%	n
Εμφάνιση Σιδηροπενικής Αναιμίας	3%	44	7%	108

Στο πίνακα 6.6.1 συνοψίζονται τα ποσοστά σιδηροπενικής αναιμίας που παρατηρήθηκαν στους δύο πληθυσμούς. Όπως είναι αναμενόμενο η εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας είναι συχνότερη στις γυναίκες. Ωστόσο μεταξύ των δύο συγκεκριμένων πληθυσμών η επίπτωση της αναιμίας είναι ελάχιστα μεγαλύτερη στους Κρητικούς. Και στους δύο πληθυσμούς η ηλικία στην οποία έχουμε τη μεγαλύτερη εμφάνιση της σιδηροπενικής αναιμίας είναι η ηλικία μεταξύ 20-25 ετών με μια δεύτερη αιχμή μετά την ηλικία των 65 ετών.

Στους παρακάτω πίνακες φαίνονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ιεραρχική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των δύο πληθυσμών. Η ανάλυση αυτή επιλέχθηκε επειδή αποτελεί ένα ιδανικό εργαλείο με το οποίο θα βρούμε το κατάλληλο μοντέλο που να μας εξηγεί όσο το δυνατό καλύτερα τις διαφορές όσον αφορά τη φερριτίνη μεταξύ των δύο πληθυσμών. Από όλους τους παράγοντες που έχουν αναφερθεί παραπάνω και φαίνεται να επηρεάζουν τις τιμές της φερριτίνης, επιλέξαμε αυτούς που εμφανίζονται στους παρακάτω πίνακες (ηλικία, ΔΜΣ, εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας, κατανάλωση αλκοόλ, εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου). Έτσι καταλήξαμε στα δύο μοντέλα που βλέπουμε στους πίνακες και θεωρούνται τα πιο ιδανικά.

Πίνακας 6.3.1: Ιεραρχική πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τις τιμές της φερριτίνης στους άντρες

ΑΝΤΡΕΣ

	Model 1					Model 2				
	B	SE B	p-value	R ²	sigF change	B	SE B	p-value	R ²	sigF change
Ηλικία(έτη)	-622	0,055	<0,0001	0,454	0,000	-637	0,058	<0,0001	0,453	0,625
ΔΜΣ(Kg/m ²)	1398	0,229	<0,0001			1354	0,236	<0,0001		
Σιδηροπενική Αναιμία	-16,97	5,186	0,001			- 17,26	5,201	0,001		
Κατανάλωση αλκοόλ (ng/εβδομάδα)	0,743	0,142	<0,0001			0,751	0,143	<0,0001		
Μεταβολικό Σύνδρομο						2160	2251	0,337		

Στο παραπάνω πίνακα παρατηρούμε ότι η εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου στο μοντέλο 2 δεν φαίνεται να συμβάλλει στατιστικά σημαντικά στην ερμηνεία των διαφορών στις τιμές της φερριτίνης μεταξύ των δύο πληθυσμών ($p=0,337$). Επίσης η προσθήκη της μεταβλητής αυτής δεν συμβάλλει στατιστικά σημαντικά ($\text{sigF}=0,625$) στη βελτίωση της προβλεπτικής ικανότητας του μοντελού. Αυτό φαίνεται και από το γεγονός ότι η προσθήκη της συγκεκριμένης μεταβλητής στο μοντέλο 2 έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ερμηνεύσιμης μεταβλητότητας (Το R^2 του μοντέλου 2 είναι μικρότερο κατά 0,01% σε σύγκριση με αυτό του μοντέλου 1). Σύμφωνα επομένως με το μοντέλο 1 στο οποίο και καταλήγουμε, όταν ένας άντρας προέρχεται από το πληθυσμό των Πομάκων θα έχει τιμή φερριτίνης κατά 42,05 mg/dl λιγότερο από ότι αν προερχόταν από τον πληθυσμό των Κρητικών, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το ΔΜΣ, την εμφάνιση της σιδηροπενικής αναιμίας και τη κατανάλωση αλκοόλ, με το μοντέλο αυτό να ερμηνεύει το 45,4% της πληροφορίας σχετικά με τις τιμές της φερριτίνης μεταξύ των δύο πληθυσμών.

Πίνακας 6.3.2: Ιεραρχική πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τις τιμές της φερριτίνης στις γυναίκες

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

	Model 1					Model 2				
	B	SE B	p-value	R^2	F	B	SE B	p-value	R^2	F
Ηλικία(έτη)	0,842	0,020	<0,0001	0,693	0,000	0,854	0,021	<0,0001	0,692	0,124
ΔΜΣ(Kg/m ²)	0,270	0,057	<0,0001			0,279	0,057	<0,0001		
Σιδηροπενική Αναιμία	-6,222	2139	0,004			-602,3	2,40	0,005		

Κατανάλωση αλκόολ (ng/εβδομάδα)	0,884	0,377	0,019			0,847	0,378	0,025		
Μεταβολικό Σύνδρομο						-1380	0,718	0,055		

Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουμε και για το γυναικείο πληθυσμό αφού και εδώ η εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου δεν συμβάλλει στατιστικά σημαντικά στην ερμηνεία των διαφορών στις τιμές της φερριτίνης μεταξύ των δυο πληθυσμών ($p=0,055$) και η προσθήκη της συγκεκριμένης μεταβλητής στο μοντέλο 2 έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ερμηνεύσιμης μεταβλητότητας (Το R^2 του μοντέλου 2 είναι μικρότερο κατά 0,01% σε σύγκριση με αυτό του μοντέλου 1) και ούτε και εδώ δεν συμβάλλει στατιστικά σημαντικά ($\text{sigF}=0,124$) στη βελτίωση της προβλεπτικής ικανότητας του μοντελού. Καταλήγουμε έτσι και εδώ στο μοντέλο 1 το οποίο μπορεί να ερμηνεύσει το 69,3% της πληροφορίας σχετικά με τις τιμές της φερριτίνης μεταξύ των δύο πληθυσμών.

Συμπερασματικά, βλέπουμε ότι το μοντέλο 1 είναι πιο αντιπροσωπευτικό τόσο για τον αντρικό όσο και για το γυναικείο πληθυσμό αφού η εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου δεν προσθέτει κάποια σημαντική πληροφορία στην ερμηνεία των διαφορών στη διακύμανση των τιμών της φερριτίνης.

7.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εξετάζονται οι αποθήκες σιδήρου σε συνδυασμό με τα διατροφολογικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά δεδομένα σε δυο πληθυσμιακές ομάδες: τον απομονωμένο πληθυσμό σε χωριά της Κρήτης και τον επίσης απομονωμένο πληθυσμό των Πομάκων.

Η μέση ηλικία του γενετικά ομοιογενούς πληθυσμού του ορεινού Μυλοποτάμου ήταν 61,6 ετη, δηλώνοντας έναν σχετικά ηλικιωμένο πληθυσμό, ενώ η μέση ηλικία των Πομάκων ήταν τα 45 έτη (Panoutsopoulou et al. 2014). Και οι δύο πληθυσμιακές ομάδες βρέθηκε ότι αποτελούνται κυρίως από υπέρβαρα έως οριακά παχύσαρκα (μέσος ΔΜΣ = 29,5 kg / m²) άτομα. Αυτό συμβαδίζει με άλλα δεδομένα που προκύπτουν από ελληνικούς (Dedoussis, 2008, Tyronolas et al. 2009) και ευρωπαϊκούς ηλικιωμένους πληθυσμούς (Dedoussis et al. 2008). Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους Κρητικούς ήταν 44,0% και οι γυναίκες ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαρες σε σχέση με τους άνδρες, αντίστοιχα αποτελέσματα βρέθηκαν και στους Πομάκους με τις γυναίκες να είναι σε μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαρες και παχύσαρκες σε σχέση με τον αντρικό πληθυσμό.

Η πρόσληψη κρέατος του πληθυσμού του ορεινού Μυλοποτάμου ήταν τρεις έως οκτώ φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη του γενικού πληθυσμού της Αττικής (Panagiotakos et al. 2009) και με άλλους ηλικιωμένους πληθυσμούς της Ελλάδας (Kanoni et al. 2009), το ίδιο και οι Πομάκοι παρόλο που δεν συμπεριλαμβάνουν στη διατροφή τους το χοιρινό κρέας, αλλά σε μικρότερο ποσοστό σε σχέση με τους Κρητικούς.

Και στους δύο πληθυσμούς οι άντρες είχαν σχεδόν τριπλάσια μέση τιμή φερριτίνης (Κρητικοί: 167,63 ng/dl Πομάκοι: 125,06ng/dl) σε σχέση με τις γυναίκες (Κρητικοί:71,31 ng/dl Πομάκοι:47,33 ng/dl). Η διαφορά αυτή εκδηλώνεται ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 25 ετών τόσο στους Πομάκους όσο και στους Κρητικούς. Ωστόσο μετά τα 75 έτη οι τιμές της φερριτίνης τείνουν να προσεγγίσουν για άντρες και γυναίκες στους Πομάκους κάτι που παρατηρείται και στον πληθυσμό των Κρητικών. Τα αποτελέσματα αυτά στο πληθυσμό των Πομάκων έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα των JD Cook et al. σύμφωνα με τα οποία τα επίπεδα φερριτίνης των γυναικών παραμένουν χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά των αντρών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Οι χαμηλές τιμές φερριτίνης ήταν ιδιαίτερα εμφανείς σε εφήβους και νεαρές γυναίκες, όπου το 25% και το 21%, αντίστοιχα, είχαν τιμή κάτω από 12 ng / ml.

Στη δικιά μας μελέτη, παρατηρήθηκε σχεδόν τριπλάσια αύξηση του επιπέδου της φερριτίνης στον ορό μεταξύ των ηλικιών 18 και 25 ετών στον αντρικό πληθυσμό. Πέρα από την ηλικία αυτή, οι τιμές συνέχισαν να αυξάνονται. Αντίθετα, οι τιμές φερριτίνης ορού στις γυναίκες παρέμειναν χαμηλές μέχρι την ηλικία των 45 ετών, όπου παρατηρήθηκε παρόμοια αύξηση, η οποία συνεχίστηκε παράλληλα με την αύξηση των ανδρών. Τα επίπεδα φερριτίνης στις γυναίκες παρέμειναν χαμηλότερα από τους άνδρες σε όλες τις ηλικίες στους Κρητικούς ενώ στους Πομάκους οι τιμές συμπίπτουν για άντρες και γυναίκες μετά τα 75 έτη. Σύμφωνα με μελέτη των Cook et al. το επίπεδο της φερριτίνης παρουσίασε προοδευτική αύξηση τόσο σε ενήλικες άντρες όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατά 1-2 ng / ml / έτος.

7.1 Σύγκριση μεταξύ των πληθυσμών της μελέτης

Ο πληθυσμός της Κρήτης είναι ένας απομονωμένος και σχετικά ηλικιωμένος πληθυσμός. Ο πληθυσμός των Πομάκων είναι επίσης απομονωμένος αλλά με δικά του ήθη, έθιμα και θρησκεία με μικρότερο μέσο όρο ηλικίας. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι ο πληθυσμός αυτός στην πλειονοψηφία του αποτελείται από υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα παρόλο που η διατροφή τους δεν περιέχει επεξεργασμένα ή τυποποιημένα προϊόντα.

Και στους δύο πληθυσμούς βλέπουμε ότι υπάρχει αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και κρέατος σε σχέση με άλλους πληθυσμούς που έχουν μελετηθεί. Σύμφωνα με την μελέτη των CE Wrede et al. η κατανάλωση αλκοόλ δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα φερριτίνης στις γυναίκες ενώ στους άντρες αυτοί που κατανάλωναν μέτρια ποσότητα αλκοόλ εμφάνισαν υψηλότερες τιμές φερριτίνης. Αυτό φαίνεται και στην δικιά μας μελέτη στην ιεραρχική ανάλυση που πραγματοποιήσαμε ως προς τη φερριτίνη στους πληθυσμούς που μελετάμε

Το μεταβολικού συνδρόμου, εμφανίζεται και στους δύο πληθυσμούς και μάλιστα στην πλειοψηφία των κατοίκων. Η συχνότητα εμφανισής του σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση τόσο με το πληθυσμό της Αττικής όσο και με άλλους πληθυσμούς. Οι γυναίκες και των Κρητικών και των Πομάκων εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό μεταβολικό σύνδρομο. Ωστόσο, η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου δεν φαίνεται να επηρεάζει τις τιμές της φερριτίνης σε κανένα από τους δύο πληθυσμούς. Ωστόσο, βρέθηκε συσχέτιση της τιμής της φερριτίνης με το ΔΜΣ που αποτελεί ένα από κριτήρια εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου. Σύμφωνα με τους JD Cook et al. το μεταβολικό σύνδρομο βρέθηκε να εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες και στους άντρες που εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές φερριτίνης.

Στη μελέτη του N. Martinelli et al οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο και χαμηλές τιμές φερριτίνης είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα εψιδίνης συγκριτικά με εκείνες που δεν παρουσίαζαν το σύνδρομο. Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και στη μελέτη των M. Jenn et al. στην οποία βρέθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων αποθεμάτων σιδήρου που μετρήθηκαν από τα επίπεδα φερριτίνης, και την επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου. Τα επίπεδα φερριτίνης επίσης συσχετίστηκαν με τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, ιδιαίτερα τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης καθώς και με τους δείκτες της ινσουλινοαντίστασης. Όπως και στη μελέτη των C. Bozzini et al όπου επικράτηση της υπερφόρτωσης σιδήρου ήταν σημαντικά υψηλότερη στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, και όλα τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζονταν σημαντικά με τη φερριτίνη.

Τόσο οι Κρητικοί όσο και οι Πομάκοι είχαν πολύ μικρό ποσοστό ελλειποβαρών ατόμων και συγκεκριμένα στους Κρητικούς αποτελούσαν μόλις το 2% του συνολικού πληθυσμού. Οι υψηλότερες τιμές φερριτίνης σημειώνονται στα παχύσαρκα άτομα και στους δύο πληθυσμούς, ενώ οι τιμές του σιδήρου δεν φαίνεται να επηρεάζονται από το ΔΜΣ.

Τέλος, άλλες ομοιότητες που παρατηρούνται στους δύο πληθυσμούς είναι ότι στον αντρικό πληθυσμό σε σχέση με τον γυναικείο παρατηρείται πολύ υψηλότερη κατανάλωση αλκοόλ και κρέατος. Το γεγονός αυτό συμφωνεί με την μελέτη των Jung Ken Pork et al. που υποστηρίζουν ότι οι αυξημένες τιμές φερριτίνης αντανακλούν ένα ανθυγιεινό τρόπο διατροφής όπως η αυξημένη πρόσληψη κρέατος, αφού ειδικά για τον αντρικό πληθυσμό των Κρητικών βλέπουμε πως η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και κρέατος από συμβαδίζει με την εμφάνιση παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου .

Ωστόσο στους δύο αυτούς πληθυσμούς παρατηρούνται και αρκετές διαφορές. Εντυπωσιακή είναι η μεγάλη διαφορά στις τιμές της φερριτίνης που παρατηρείται ανα ηλικιακή ομάδα στον ανδρικό πληθυσμό των Κρητικών σε σχέση με τον αντίστοιχο των Πομάκων, με τους Κρητικούς να εμφανίζουν πολύ υψηλότερες τιμές.

Αντίθετα η εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας ήταν πολύ σπάνια τόσο στους Πομάκους όσο και στους Κρητικούς με μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες και στους δύο πληθυσμούς, όπως ήταν και αναμενόμενο. Ακόμη, παρατηρήθηκε η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σιδηροπενίας στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση (20,0%), σε σύγκριση με το πολύ μικρότερο ποσοστό της τάξεως του 3% στους άντρες της ίδιας ηλικίας. Στις γυναίκες πέραν της ηλικίας των 45 ετών, η εμφάνιση σιδηροπενίας ήταν στο 5,6%. Η ανάλυση της μελέτης HEIRS έδειξε η σιδηροπενική αναιμία εμφανίζεται στο 12,5% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν είναι έγκυες και δεν θηλάζουν και σε ποσοστό 19,2% στις εγκύμονουσες και στις θηλάζουσες γυναίκες (J Daru et al.).

Τέλος, στο πληθυσμό των Κρητικών εμφανίζεται μεγαλύτερο ποσοστό σιδηροπενικής αναιμίας συγκριτικά με τους Πομάκους. Ακόμη, και στους δύο πληθυσμούς το μεγαλύτερο ποσοστό σιδηροπενικής αναιμίας εμφανίζεται στους παχύσαρκους και στους υπέρβαρους. Σύμφωνα με τους S Barquera et al.,στις παχύσαρκες γυναίκες η επίπτωση της σιδηροπενίας ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τις νορμοβαρείς. Οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσίαζαν αρκετά υψηλότερη μέση συγκέντρωση σιδήρου σε σχέση με την ομάδα που είχε

φυσιολογικό βάρος. Οι ML Jehn et al. παρουσιάζουν επίσης μια αλληλεπίδραση μεταξύ του σιδήρου και των δυσμεταβολικών χαρακτηριστικών που μπορεί να σχετίζονται ιδιαίτερα με τις γυναίκες. Οι Sung ken park et al., αποδείξαν στη μελέτη τους ότι η φερριτίνη ορού μπορεί να αποτελέσει παράγοντα πρόβλεψης για την παχυσαρκία του γενικού πληθυσμού και ότι τα υψηλά επίπεδα της φερριτίνης στον ορό προηγήθηκαν της παχυσαρκίας. Η σχέση μεταξύ του επιπέδου της φερριτίνης στον ορό και της παχυσαρκίας ήταν ανάλογη και ίσχυε ακόμη και στις περιπτώσεις ήταν σοβαρής παχυσαρκίας.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Ana C Cerpeda Lopez et al οι παχύσαρκες γυναίκες είχαν σημαντικά χαμηλότερες μέσες συγκεντρώσεις σιδήρου στον ορό από ό, τι η ομάδα φυσιολογικού βάρους. Στο 51,6% των παχύσαρκων γυναικών παρατηρήθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις σιδήρου στον ορό ($<60 \mu\text{g} / \text{dL}$) σε σύγκριση με το 39,7% και το 38,8% στις ομάδες υπέρβαρης και φυσιολογικού βάρους, αντίστοιχα. Σε παχύσαρκες γυναίκες, ο επιπολασμός της σιδηροπενικής αναιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερος από ό, τι σε γυναίκες με κανονικό βάρος ή στις υπέρβαρες ($P = 0,01$).

7.2 Ευρήματα ως προς τη τιμή της φερριτίνης στους δύο πληθυσμούς

Μεταξύ του αντρικού πληθυσμού των Πομάκων και των Κρητικών υπάρχει πολύ μεγάλη διαφορά ως προς τη τιμή της φερριτίνης με τους Κρητικούς να εμφανίζουν πολύ υψηλότερες τιμές σε όλες τις ηλικίες ενώ στο γυναικείο πληθυσμό δεν παρατηρούμε κάποιο αντίστοιχο εύρημα.

Στη μελέτη αυτή εξετάσαμε τους σημαντικότερους παράγοντες που σύμφωνα με τη βιβλιογραφία επηρεάζουν τις τιμές της φερριτίνης. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλάβαμε το ΔΜΣ, την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, την κατανάλωση κόκκινου κρέατος και την κατανάλωση αλκοόλ.

Το φαινόμενο της τόσο μεγάλης διαφοράς στα αποθέματα σιδήρου όπως αποτιμώνται από την φερριτίνη ορού στους άντρες των δύο πληθυσμών θα μπορούσαν ενδεχομένως να οφείλονται σε διαφορά στη διαιτητική πρόσληψη

σιδήρου ή αλκοόλ ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς. Ωστόσο από την παρούσα ανάλυση το ερμηνευτικό μοντέλο μας έδειξε ότι οι δύο αυτοί παράγοντες δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στην ερμηνεία της διαφοράς των αποθεμάτων σιδήρου στους δύο πληθυσμούς. Η κατάσταση των αποθεμάτων σιδήρου εξαρτάται από τις παρελθούσες διαιτητικές συνήθειες που δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθούν μέσω των ερωτηματολόγιων που λαμβάνουν στιγμιότυπο του είδους της διατροφής τη δεδομένη στιγμή. Όμως ο συνδυασμός των στοιχείων που μπορούμε να λάβουμε από τα ερωτηματολόγια, ο σχετικά χαμηλός επιπολασμός της σιδηροπενικής αναιμίας και η αυξημένη εμφάνιση παχυσαρκίας στους δύο πληθυσμούς υποδεικνύουν ότι η διαιτητική πρόσληψη σιδήρου είναι γενικά επαρκής.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι πληθυσμοί αυτοί είναι γενετικά απομονωμένοι οι διαφορές στις τιμές της φερριτίνης που διαπιστώθηκαν πιθανότατα αντανakλούν διαφορές στα επίπεδα σιδήρου των αποθηκών που θα μπορούσαν να αποδοθούν τουλάχιστον εν μέρει στην διαφορετική γενετική σύσταση των δύο πληθυσμών.. Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση μεταξύ γενετικών παραγόντων και των επιπέδων φερριτίνης. Στη μελέτη των Karina Meidtnet et al. βρέθηκε ότι τα αλληλόμορφα rs1799945 του HFE και rs855791 του TMPRSS6 διέφεραν μεταξύ των φύλων και ήταν πιο στατιστικά σημαντικά για τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Η γονιδιακή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις φερριτίνης ήταν επίσης ισχυρότερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Οι T Tanaka et al επιβεβαιώνουν μια προηγούμενη αναφορά σχετικά με τη σχέση του TMPRSS6 με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις σιδήρου.

Αντίστοιχα και οι Wanjiku N et al βρήκαν ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου TMPRSS6 επηρεάζει το μεταβολισμό του σιδήρου τόσο σε μελέτες που διεξάχθηκαν σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Σε επίπεδο πληθυσμού σε ποικίλες μελέτες έχει παρατηρηθεί μια γεωγραφική ανισότητα στη κατάσταση σιδήρου που οδηγούν στην υπόθεση ότι οι γενετικές διαφορές μεταξύ των εθνικοτήτων ίσως πράγματι να συνεισφέρουν στις διαφορές στα αποθέματα σιδήρου. Οι Christine E McLaren et al. παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs855791 του TMPRSS6 και του σιδήρου ορού και του κορεσμού τρανσφερίνης τόσο σε εφήβους όσο και στους

ενήλικες . Οι παραλλαγές στο TMPRSS6 έχουν επίσης συσχετιστεί με τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σε άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής

7.3 Περιορισμοί και πλεονεκτήματα της μελέτης

Στη μελέτη αυτή υπήρξαν αρκετοί περιορισμοί που αφορούν κατά κύριο λόγο τη ποσοτική καταγραφή του σιδήρου ως μικροσυστατικό της διατροφής καθώς τα χρησιμοποιηθέντα ερωτηματολόγια επέτρεπαν μεν την καταγραφή των ποσοστών του κόκκινου κρέατος που κατανάλωναν οι συμμετέχοντες στην μελέτη αλλά όχι την κατά προσέγγιση αποτίμηση της συνολικής ποσότητας σιδήρου. Επιπλέον, λόγω του ότι τα αποθέματα σιδήρου αντιπροσωπεύουν όλη τη δίαιτα του παρελθόντος οι τιμές που έχουν μετρηθεί τα στοιχεία αυτά είναι μόνο ενδεικτικά για τον εντοπισμό τυχόν αδρών διατροφικών διαφορών ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς

Ένας ακόμα πολύ σημαντικός περιορισμός της μελέτης είναι ότι δεν μετρήθηκαν οι τιμές εψιδίνης στους δύο πληθυσμούς. Η εψιδίνη είναι ο κύριος ρυθμιστής της απορρόφησης σιδήρου στον άνθρωπο και η ρύθμιση της ηπατικής έκκρισης της εψιδίνης υπόκειται σε πολύπλοκη ρύθμιση που επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες συμπεριλαμβανομένων της κατάστασης των αποθηκών σιδήρου, της φλεγμονής και τις ανάγκες της ερυθροποίησης για σίδηρο. Οι τιμές της εψιδίνης θα βοηθούσαν στην κατανόηση αν οι παρατηρούμενες διαφορές οφείλονται σε διαφορές στην έκφραση της εψιδίνης που με την σειρά τους θα μπορούσαν να αποδοθούν σε τυχόν διαφορές που οφείλονται στο διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο των γονιδίων που σχετίζονται με τους μηχανισμούς ρύθμισης της παραγωγής της.

Ωστόσο, η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που έχει πραγματοποιηθεί στην Ελλάδα και αφορά απομονωμένους πληθυσμούς. Περιέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά τις διατροφικές συνήθειες των πληθυσμών αυτών που θα μπορούσαν να

χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση διατροφικών στοιχείων καθώς και για τον υπολογισμό της επίπτωσης διαφόρων ασθενειών. Τέλος, μέσω της μελέτης αυτής πραγματοποιήθηκε η συλλογή γενετικών στοιχείων τα οποία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για περαιτέρω ανάλυση σε άλλες μελέτες.

7.4 Συμπεράσματα

Στους δύο πληθυσμούς υπήρχαν αρκετές ομοιότητες ως προς τις διατροφικές συνήθειες και τον τρόπο ζωής. Ωστόσο παρατηρήθηκαν διαφορές στις τιμές της φερριτίνης μεταξύ των πληθυσμών των αντρών οι οποίες δεν μπορούν να ερμηνευθούν από τους συνήθεις παράγοντες που δύναται να επηρεάσουν τις τιμές φερριτίνης. Υποθέτουμε ότι Οι διαφορές αυτές μπορούν εν μέρει τουλάχιστον να ερμηνευθούν από το διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο των δύο πληθυσμών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. . Ιωάννης Χαμπαίος - Η σχέση της κλινικής και υποκλινικής μορφής αιμοχρωματώσεως με το Σακχαρώδη Διαβήτη, 2003.
https://www.researchgate.net/publication/41653023_1
2. Κεφαλά-Αγοροπούλου Κ., Καρατζά-Ξιφιλίδου Ε. - Νεότερες απόψεις για το μεταβολισμό του σιδήρου –*renejournal.gr* τεύχος 2 Οκτώμβριος 2007 σελ.23-25
3. Ντελής Β. - Σιδηροπενική αναιμία – 2006.
<http://www.hhpsg.gr/pdf/11o%20Synedrio/03.pdf>
4. Χριστοφορίδου Α. - Μεταβολισμός Σιδήρου.
http://www.ene.gr/Seminars_Meetings/Sinexizomeni_Ekpaidefsi/9_SEMINARIO/01/15_17_01_A_CHRISTOFORIDOU.html
5. Anderson G. J., McLarenIron G. D. - Physiology and Pathophysiology in Humans.
6. Arosio, P., Adelman, T. G., & Drysdale, J. W. (1978). On ferritin heterogeneity. Further evidence for heteropolymers. *Journal of Biological Chemistry*, 253(12), 4451-4458.
7. Beard, J. L., Borel, M. J., & Derr, J. (1990). Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia. *The American journal of clinical nutrition*, 52(5), 813-819.
8. Beard, J. L., & Borel, M. (1988). Thermogenesis and iron deficiency anemia. *Nutr Today*, 23, 41-5.
9. Benyamin, B., Ferreira, M. A., Willemsen, G., Gordon, S., Middelberg, R. P., McEvoy, B. P., ... & Frazer, I. H. (2009). Common variants in TMPRSS6 are associated with iron status and erythrocyte volume. *Nature genetics*, 41(11), 1173.
10. Bothwell, T. H., & Charlton, R. W. (1981). Iron deficiency in women: a report of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). *New York: The Nutrition Foundation*.
11. Bountziouka, V., Bathrellou, E., Giotopoulou, A., Katsagoni, C., Bonou, M., Vallianou, N., ... & Panagiotakos, D. B. (2012). Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(8), 659-667.

12. Braun, S., Ndrepepa, G., von Beckerath, N., Vogt, W., Schömig, A., & Kastrati, A. (2004). Value of serum ferritin and soluble transferrin receptor for prediction of coronary artery disease and its clinical presentations. *Atherosclerosis*, 174(1), 105-110.
13. Scrimshaw, M. S. (1985). Iron deficiency and its functional consequences. *Compr Ther*, 11, 40-44.
14. Bulaj, Z. J., Ajioka, R. S., Phillips, J. D., LaSalle, B. A., Jorde, L. B., Griffen, L. M., ... & Kushner, J. P. (2000). Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *New England Journal of Medicine*, 343(21), 1529-1535.
15. Chandra, R. K., & Newberne, P. M. (2012). *Nutrition, immunity, and infection: mechanisms of interactions*. Springer Science & Business Media.
16. Chen, T. T., Li, L., Chung, D. H., Allen, C. D., Torti, S. V., Torti, F. M., ... & Nakamura, M. C. (2005). TIM-2 is expressed on B cells and in liver and kidney and is a receptor for H-ferritin endocytosis. *Journal of Experimental Medicine*, 202(7), 955-965.
17. Park, S. K., Choi, W. J., Oh, C. M., Kim, J., Shin, H., & Ryoo, J. H. (2014). Association between serum ferritin levels and the incidence of obesity in Korean men: a prospective cohort study. *Endocrine journal*, 61(3), 215-224.
18. Constantine, C. C., Gurrin, L. C., McLaren, C. E., Bahlo, M., Anderson, G. J., Vulpe, C. D., ... & Gertig, D. M. (2008). SNP selection for genes of iron metabolism in a study of genetic modifiers of hemochromatosis. *BMC medical genetics*, 9(1), 18.
19. Conrad, M. E., Weintraub, L. R., Sears, D. A., & Crosby, W. H. (1966). Absorption of hemoglobin iron. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 211(5), 1123-1130.
20. Cook, J. D., & Finch, C. A. (1974). A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New England Journal of Medicine*, 290(22), 1213-1216.
21. Cook, J. D., Finch, C. A., & Smith, N. J. (1976). Evaluation of the iron status of a population. *Blood*, 48(3), 449-455.
22. Curtis, A. R., Fey, C., Morris, C. M., Bindoff, L. A., Ince, P. G., Chinnery, P. F., ... & Hay, D. (2001). Mutation in the gene

- encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nature genetics*, 28(4), 350.
23. Dallman, P. R., Yip, R., & Oski, F. A. (1993). Iron deficiency and related nutritional anemias. *Hematology of infancy and childhood*, 4, 413-50.
 24. Datz, C., Felder, T. K., Niederseer, D., & Aigner, E. (2013). Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *European journal of clinical investigation*, 43(2), 215-224.
 25. Davies, C. T. M., Chukweumeka, A. C., & Van Haaren, J. P. M. (1973). Iron-deficiency anaemia: its effect on maximum aerobic power and responses to exercise in African males aged 17–40 years. *Clinical Science*, 44(6), 555-562.
 26. De Domenico, I., Vaughn, M. B., Li, L., Bagley, D., Musci, G., Ward, D. M., & Kaplan, J. (2006). Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome. *The EMBO Journal*, 25(22), 5396-5404.
 27. Dedoussis, G. V., Kanoni, S., Mariani, E., Cattini, L., Herbein, G., Fulop, T., ... & Marcellini, F. (2008). Mediterranean diet and plasma concentration of inflammatory markers in old and very old subjects in the ZINCAGE population study. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 46(7), 990-996.
 28. DeMaeyer, E. M., & Adiels-Tegman, M. (1985). The prevalence of anaemia in the world= la prévalence de l'anémie dans le monde.
 29. Demeyer, D., De Smet, S., & Ulens, M. (2014). The near equivalence of haem and non-haem iron bioavailability and the need for reconsidering dietary iron recommendations. *European journal of clinical nutrition*, 68(6), 750.
 30. Dickey, L. F., Sreedharan, S., Theil, E. C., Didsbury, J. R., Wang, Y. H., & Kaufman, R. E. (1987). Differences in the regulation of messenger RNA for housekeeping and specialized-cell ferritin. A comparison of three distinct ferritin complementary DNAs, the corresponding subunits, and identification of the first processed in amphibia. *Journal of Biological Chemistry*, 262(16), 7901-7907.
 31. Edgerton, V. R., Ohira, Y., Gardner, G. W., & Senewiratne, B. (1982). Effects of iron deficiency anemia on voluntary activities in rats and humans.

32. Ehn, L., Carlmark, B. J. Ö. R. N., & Höglund, S. (1980). Iron status in athletes involved in intense physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 12(1), 61-64.
33. Falize, L., Guillygomarc'h, A., Perrin, M., Lainé, F., Guyader, D., Brissot, P., ... & Deugnier, Y. (2006). Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*, 44(2), 472-477.
34. Daru, J., Colman, K., Stanworth, S. J., De La Salle, B., Wood, E. M., & Pasricha, S. R. (2017). Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know?. *The American journal of clinical nutrition*, 106(suppl_6), 1634S-1639S.
35. Finberg KE Iron-refractory iron deficiency anemia *Semin Hematol.* 2009 Oct;46(4):378-86. doi: 10.1053/j.seminhematol.2009.06.006..
36. Finch, C. A., & Huebers, H. (1982). Perspectives in iron metabolism. *New England Journal of Medicine*, 306(25), 1520-1528.
37. Friedrich, N., Milman, N., Völzke, H., Linneberg, A., & Jørgensen, T. (2009). Is serum ferritin within the reference range a risk predictor of cardiovascular disease? A population-based, long-term study comprising 2874 subjects. *British journal of nutrition*, 102(4), 594-600.
38. Fung, T. T., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Rifai, N., Tofler, G. H., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2001). Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk—. *The American journal of clinical nutrition*, 73(1), 61-67.
39. Galy, B., Ferring-Appel, D., Kaden, S., Gröne, H. J., & Hentze, M. W. (2008). Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. *Cell metabolism*, 7(1), 79-85.
40. Garby, L., Irnell, L., & Werner, I. (1969). Iron deficiency in women of fertile age in a Swedish community. 2. Efficiency of several laboratory tests to predict the response to iron supplementation. *Acta Medica Scandinavica*, 185, 107-111.

41. Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3), 433-438.
42. Gichohi-Wainaina, W. N., Towers, G. W., Swinkels, D. W., Zimmermann, M. B., Feskens, E. J., & Melse-Boonstra, A. (2015). Inter-ethnic differences in genetic variants within the transmembrane protease, serine 6 (TMPRSS6) gene associated with iron status indicators: a systematic review with meta-analyses. *Genes & nutrition*, 10(1), 442.
43. Greenwood, D. C., Cade, J. E., Moreton, J. A., O'hara, B., Burley, V. J., Randerson-Moor, J. A., ... & Bishop, D. T. (2005). HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology*, 16(6), 802-805.
44. G. B Väsquez , Ji, X. I. N. H. U. A., Fronticelli, C., & Gilliland, G. L. (1998). Human carboxyhemoglobin at 2.2 Å resolution: structure and solvent comparisons of R-state, R2-state and T-state hemoglobins. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 54(3), 355-366.
45. Goessling, L. S., Mascotti, D. P., & Thach, R. E. (1998). Involvement of heme in the degradation of iron-regulatory protein 2. *Journal of Biological Chemistry*, 273(20), 12555-12557.
46. Gordeuk, V. R., & Brannon, P. M. (2017). Ethnic and genetic factors of iron status in women of reproductive age. *The American journal of clinical nutrition*, 106(suppl_6), 1594S-1599S.
- i.
47. Hallberg, L., Brune, M., Erlandsson, M., Sandberg, A. S., & Rossander-Hulten, L. (1991). Calcium: effect of different amounts on nonheme-and heme-iron absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 53(1), 112-119.
48. Hallberg, L., Rossander-Hulthén, L., Brune, M., & Gleerup, A. (1993). Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *British Journal of Nutrition*, 69(2), 533-540.
- 49.

50. Hershko, C. H., Karsai, A., Eylon, L., & Izak, G. (1970). The effect of chronic iron deficiency on some biochemical functions of the human hemopoietic tissue. *Blood*, 36(3), 321-329.
51. Hintze, K. J., & Theil, E. C. (2006). Cellular regulation and molecular interactions of the ferritins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(5), 591.
52. Hintze, K. J., & Theil, E. C. (2005). DNA and mRNA elements with complementary responses to hemin, antioxidant inducers, and iron control ferritin-L expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(42), 15048-15052.
53. Hoppe, M., Hulthén, L., & Hallberg, L. (2006). The relative bioavailability in humans of elemental iron powders for use in food fortification. *European journal of nutrition*, 45(1), 37-44.
54. Hurrell, R. F., Reddy, M. B., Juillerat, M., & Cook, J. D. (2006). Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. *The Journal of nutrition*, 136(11), 2808-2812.
55. Iancu, T. C., Deugnier, Y., Halliday, J. W., Powell, L. W., & Brissot, P. (1997). Ultrastructural sequences during liver iron overload in genetic hemochromatosis. *Journal of hepatology*, 27(4), 628-638.
56. Igarashi, K., & Sun, J. (2006). The heme-Bach1 pathway in the regulation of oxidative stress response and erythroid differentiation. *Antioxidants & redox signaling*, 8(1-2), 107-118.
57. Iwasaki, K., MacKenzie, E. L., Hailemariam, K., Sakamoto, K., & Tsuji, Y. (2006). Hemin-mediated regulation of an antioxidant-responsive element of the human ferritin H gene and role of Ref-1 during erythroid differentiation of K562 cells. *Molecular and cellular biology*, 26(7), 2845-2856.
58. Kanoni, S., & Dedoussis, G. V. (2008). Design and descriptive characteristics of the GHRAS: the Greek Health Randomized Aging Study. *Medical Science Monitor*, 14(4), CR204-CR212.
59. Khan, M. A., Walden, W. E., Goss, D. J., & Theil, E. C. (2009). Direct Fe²⁺ sensing by iron-responsive messenger RNA-repressor complexes weakens binding. *Journal of Biological Chemistry*, 284(44), 30122-30128.

60. Kim, K. S., Son, H. G., Hong, N. S., & Lee, D. H. (2012). Associations of serum ferritin and transferrin% saturation with all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: Third National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(3), 196.
61. Kohgo, Y., Nishisato, T., Kondo, H., Tsushima, N., Niitsu, Y., & Urushizaki, I. (1986). Circulating transferrin receptor in human serum. *British journal of haematology*, 64(2), 277-281.
62. Layrisse, M., García-Casal, M. N., Solano, L., Barón, M. A., Arguello, F., Llovera, D., ... & Tropper, E. (2000). New property of vitamin A and B-carotene on human iron absorption: effect on phytate and polyphenols as inhibitors of iron absorption. *Archivos latinoamericanos de nutricion*, 50(3), 243-248.
63. Layrisse, M., Martínez-Torres, C., Renzy, M., & Leets, I. (1975). Ferritin iron absorption in man. *Blood*, 45(5), 689-698.
64. Leipuviene, R., & Theil, E. C. (2007). The family of iron responsive RNA structures regulated by changes in cellular iron and oxygen. *Cellular and molecular life sciences*, 64(22), 2945-2955.
65. Levi, S., Cozzi, A., & Arosio, P. (2005). Neuroferritinopathy: a neurodegenerative disorder associated with L-ferritin mutation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18(2), 265-276.
66. Lill, R., & Mühlhoff, U. (2008). Maturation of iron-sulfur proteins in eukaryotes: mechanisms, connected processes, and diseases. *Annu. Rev. Biochem.*, 77, 669-700.
67. Liu, X. S., Patterson, L. D., Miller, M. J., & Theil, E. C. (2007). Peptides selected for the protein nanocage pores change the rate of iron recovery from the ferritin mineral. *Journal of Biological Chemistry*, 282(44), 31821-31825.
68. Liu, X., & Theil, E. C. (2005). Ferritins: dynamic management of biological iron and oxygen chemistry. *Accounts of chemical research*, 38(3), 167-175.
69. Lotfi, M., Venkatesh Mannar, M. G., Merx, R. J., & Naber-van den Heuvel, P. (1996). *Micronutrient fortification of foods: current*

- practices, research, and opportunities*. IDRC, Micronutrient Initiative, Ottawa, ON, CA.
70. Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet*, 367(9524), 1747-1757.
 71. Martinelli, N., Traglia, M., Campostrini, N., Biino, G., Corbella, M., Sala, C., ... & Castagna, A. (2012). Increased serum hepcidin levels in subjects with the metabolic syndrome: a population study. *PloS one*, 7(10), e48250.
 72. Marton, P. F. (1975). Erythrophagocytosis in the human bone marrow as disclosed by iliacal bone biopsies. *European Journal of Haematology*, 14(3), 153-159.
 73. McLaren, C. E., Garner, C. P., Constantine, C. C., McLachlan, S., Vulpe, C. D., Snively, B. M., ... & Beckman, K. B. (2011). Genome-wide association study identifies genetic loci associated with iron deficiency. *PloS one*, 6(3), e17390.
 74. Meidtner, K., Podmore, C., Kröger, J., van der Schouw, Y. T., Bendinelli, B., Agnoli, C., ... & Dow, C. (2018). Interaction of Dietary and Genetic Factors Influencing Body Iron Status and Risk of Type 2 Diabetes Within the EPIC-InterAct Study. *Diabetes care*, 41(2), 277-285.
 75. Menke, A., Muntner, P., Fernandez-Real, J. M., & Guallar, E. (2012). The association of biomarkers of iron status with mortality in US adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 22(9), 734-740.
 76. Michas, G., Micha, R., & Zampelas, A. (2014). Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*, 234(2), 320-328.
 77. Ministry of Health and Welfare, S. S. H. C. (1999). Dietary guidelines for adults in Greece. *Archives of Hellenic Medicine*, 16(5), 516-524.
 78. Missoni, S. (2009). Metabolic syndrome among the inhabitants of the island of Vis. *Collegium antropologicum*, 33(4), 1281-1287.

79. Mozaffarian, D., Katan, M. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 354(15), 1601-1613.
80. Murray, C. J., Lopez, A. D., & World Health Organization. (1994). Global comparative assessments in the health sector: disease burden, expenditures and intervention packages.
81. O'neil, J., & Powell, L. (2005, November). Clinical aspects of hemochromatosis. In *Seminars in liver disease* (Vol. 25, No. 04, pp. 381-391). Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA..
82. Otsuka, S., Listowsky, I., Niitsu, Y., & Urushizaki, I. (1980). Assembly of intra-and interspecies hybrid apoferritins. *Journal of Biological Chemistry*, 255(13), 6234-6237.
83. Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Chryschoou, C., Palliou, K., Lentzas, I., Skoumas, I., & Stefanadis, C. (2009). Dietary patterns and 5-year incidence of cardiovascular disease: a multivariate analysis of the ATTICA study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(4), 253-263.
84. Papamichael, C. M., Karatzi, K. N., Papaioannou, T. G., Karatzis, E. N., Katsichti, P., Sideris, V., ... & Lekakis, J. P. (2008). Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants?. *Journal of hypertension*, 26(2), 223-229.
85. Papamichael, C. M., Karatzi, K. N., Papaioannou, T. G., Karatzis, E. N., Katsichti, P., Sideris, V., ... & Lekakis, J. P. (2008). Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants?. *Journal of hypertension*, 26(2), 223-229.
86. Pham, N. M., Nanri, A., Yi, S., Kurotani, K., Akter, S., Foo, L. H., ... & Mizoue, T. (2013). Serum ferritin is associated with markers of insulin resistance in Japanese men but not in women. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 62(4), 561-567.
87. Panoutsopoulou, K., Hatzikotoulas, K., Xifara, D. K., Colonna, V., Farmaki, A. E., Ritchie, G. R., ... & Matchan, A. (2014). Genetic characterization of Greek population isolates reveals strong

- genetic drift at missense and trait-associated variants. *Nature communications*, 5, 5345.
88. Psaltopoulou, T., Naska, A., Orfanos, P., Trichopoulos, D., Mountokalakis, T., & Trichopoulou, A. (2004). Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *The American journal of clinical nutrition*, 80(4), 1012-1018.
 89. Qiu, A., Jansen, M., Sakaris, A., Min, S. H., Chattopadhyay, S., Tsai, E., ... & Goldman, I. D. (2006). Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*, 127(5), 917-928.
 90. Ridwan, E., Schultink, W., Dillon, D., & Gross, R. (1996). Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation. *The American journal of clinical nutrition*, 63(6), 884-890.
 91. Rodak, B. F., Fritsma, G. A., & Doig, K. (2007). Hematology: clinical principles and applications. Elsevier Health Sciences.
 92. Schalinske, K. L., Chen, O. S., & Eisenstein, R. S. (1998). Iron differentially stimulates translation of mitochondrial aconitase and ferritin mRNAs in mammalian cells implications for iron regulatory proteins as regulators of mitochondrial citrate utilization. *Journal of Biological Chemistry*, 273(6), 3740-3746.
 93. Scrimshaw, N. S. (1990). Functional significance of iron deficiency: an overview. In *Annual Nutrition Workshop Series*(Vol. 3, pp. 1-13).
 94. Sempos, C. T., Looker, A. C., Gillum, R. F., Mcgee, D. L., Vuong, C. V., & Johnson, C. L. (2000). Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II Mortality Study. *Annals of epidemiology*, 10(7), 441-448.
 95. Sempos, C. T., & Looker, A. C. (2001). Iron status and the risk of coronary heart disease: an example of the use of nutritional epidemiology in chronic disease research. *The Journal of nutritional biochemistry*, 12(3), 170-182.

96. Skikne, B. S., Flowers, C. H., & Cook, J. D. (1990). Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood*, 75(9), 1870-1876.
97. Soemantri, A. G., Pollitt, E., & Kim, I. (1985). Iron deficiency anemia and educational achievement. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 42(6), 1221-1228.
98. Sheffy, B. E., & Schultz, R. D. (1978). Nutrition and the immune response. *The Cornell veterinarian*, 68, 48-61.
99. Takagi, H., Shi, D., Ha, Y., Allewell, N. M., & Theil, E. C. (1998). Localized Unfolding at the Junction of Three Ferritin Subunits A MECHANISM FOR IRON RELEASE?. *Journal of Biological Chemistry*, 273(30), 18685-18688.
100. Tapiero, H., Gate, L., & Tew, K. D. (2001). Iron: deficiencies and requirements. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 55(6), 324-332.
101. Taylor, P. G., Martinez-Torres, C., Romano, E. L., & Layrisse, M. (1986). The effect of cysteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 43(1), 68-71.
102. Trumbo, P., Yates, A. A., Schlicker, S., & Poos, M. (2001). Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(3), 294-301.
103. Turano, P., Lalli, D., Felli, I. C., Theil, E. C., & Bertini, I. (2010). NMR reveals pathway for ferric mineral precursors to the central cavity of ferritin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(2), 545-550.
104. Tyrovolas, S., Zeimbekis, A., Bountziouka, V., Voutsas, K., Pounis, G., Papoutsou, S., ... & Panagiotakos, D. B. (2009). Factors associated with the prevalence of diabetes mellitus among elderly men and women living in Mediterranean islands: the MEDIS study. *The review of diabetic studies: RDS*, 6(1), 54.
105. Voskaridou, E., Ladis, V., Kattamis, A., Hassapopoulou, E., Economou, M., Kourakli, A., ... & Koutsouka, F. (2012). A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced

- demographics, trends in mortality and affected births. *Annals of hematology*, 91(9),
106. Waalen, J., Nordestgaard, B. G., & Beutler, E. (2005). The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18(2), 203-220.
 107. Waldo, G. S., & Theil, E. C. (1996). Ferritin and iron biomineralization. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, 5, 65-89.
 108. Walker, B. R., & Colledge, N. R. (2013). *Davidson's Principles and Practice of Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences.
 109. Walters, G. O., Miller, F. M., & Worwood, M. (1973). Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *Journal of Clinical Pathology*, 26(10), 770-772.
 110. White, K., & Munro, H. N. (1988). Induction of ferritin subunit synthesis by iron is regulated at both the transcriptional and translational levels. *Journal of Biological Chemistry*, 263(18), 8938-8942.
 111. World Health Organization. (2001). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers.
 112. World Health Organization (WHO). (2011). Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact Sheet No. 317. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
 113. Worwood, M. (2005). Inherited iron loading: genetic testing in diagnosis and management. *Blood reviews*, 19(2), 69-88.
 114. Wrede, C. E., Buettner, R., Bollheimer, L. C., Schölmerich, J., Palitzsch, K. D., & Hellerbrand, C. (2006). Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population. *European Journal of Endocrinology*, 154(2), 333-340.
 115. Yip, R. (1989). Iron nutritional status defined. *Dietary iron: birth to two years*. New York, Raven Press Ltd, 19-36.
 116. Yip, R., Schwartz, S., & Deinard, A. S. (1983). Screening for iron deficiency with the erythrocyte protoporphyrin test. *Pediatrics*, 72(2), 214-219.

117. Yip, R., Stoltzfus, R. J., & Simmons, W. K. (1996). Assessment of the prevalence and the nature of iron deficiency for populations: the utility of comparing haemoglobin distributions.
118. Zacharski, L. R., Ornstein, D. L., Woloshin, S., & Schwartz, L. M. (2000). Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *American heart journal*, 140(1), 98-104.
119. Zhao, G., Bou-Abdallah, F., Arosio, P., Levi, S., Janus-Chandler, C., & Chasteen, N. D. (2003). Multiple pathways for mineral core formation in mammalian apoferritin. The role of hydrogen peroxide. *Biochemistry*, 42(10), 3142-3150.