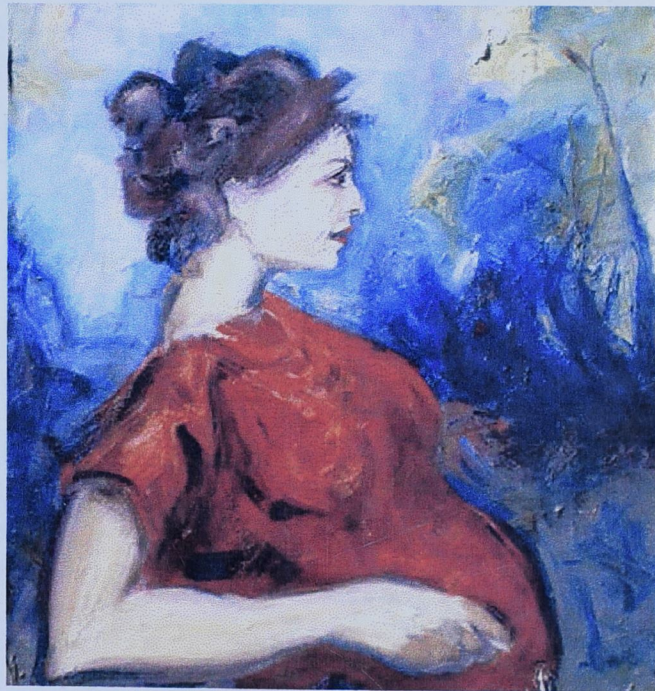


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ



ΝΤΕΤΟΠΟΥΛΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΑΝΙΟΣ Γ.

ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΣΥΝΤΩΣΗΣ Δ.
ΚΑΒΟΥΡΑΣ Σ.

ΑΘΗΝΑ, 2003

ΠΤΥ
ΝΤΕ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ορισμένα άτομα, χωρίς την καθοδήγηση και τη συνεχή επίβλεψη των οποίων, η εκπόνηση της πτυχιακής εργασίας με θέμα «Σιδηροπενική αναιμία στην εγκυμοσύνη» θα ήταν αδύνατη. Καταρχάς, θα ήθελα να αναγνωρίσω την πολύτιμη συμβολή του επιβλέποντα καθηγητή Γ. Μανιού στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Πράγματι, οι εύστοχες παρατηρήσεις, οι συμβουλές και οι προβληματισμοί του κύριου Γ. Μανιού είχαν ως αποτέλεσμα την αρτιότερη και πληρέστερη προσέγγιση του θέματος. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Π. Σκοινοχωρίτη, ιατρό ενδοκρινολόγο, χάρη στο ενδιαφέρον του οποίου κατέστη δυνατή η επικοινωνία με ορισμένες εγκύους και η αποσαφήνιση ορισμένων παραμέτρων του προβλήματος της σιδηροπενικής αναιμίας κατά την εγκυμοσύνη στον ελληνικό πληθυσμό.

Ντετοπούλου Παρασκευή

Τελοδόφοιτη φοιτήτρια

Αθήνα, 2003

ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. <u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u>	1
2. <u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	2
3. <u>ΣΙΔΗΡΟΣ</u>	6
3.1 ΣΙΔΗΡΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	6
3.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	7
3.3 ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	11
3.4 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	13
3.5 ΠΗΓΕΣ ΑΙΜΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	14
3.6 α ΠΕΨΗ-ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ-ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΟΥ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	15
3.6.β ΠΕΨΗ-ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ-ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	17
3.7 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	19
3.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	22
3.9 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ.....	29
3.10 ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ –ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΑ ΤΡΟΦΙΜΑ.....	30
3.11 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ-ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ.....	40
4. <u>ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ</u>	43
4.1 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ.....	43
4.2 ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗ ΜΗΤΕΡΑ.....	45
4.2.α ΑΠΑΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΙΔΗΡΟ.....	45
4.2.β ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	52
4.2.γ ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....	55

5. <u>ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ</u>	57
5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	57
5.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	57
5.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....	65
5.4 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ.....	69
5.5 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ.....	74
5.6 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΕΦΟΣ.....	75
5.7 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	83
5.8.α ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.	83
5.8.β ΠΙΘΑΝΕΣ ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	91
5.8.γ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ.....	91
5.9 ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ ΤΡΟΦΙΜΩΝ.....	96
5.10 ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	97
6. <u>ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΑΠΟ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ</u>	102
7. <u>ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ</u>	107
8. <u>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</u>	109
8.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ.....	110
8.2 ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	112
8.3 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΜΗΤΡΙΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΙΜΙΑ ΟΠΟΙΑΣΔΗΠΟΤΕ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	116
8.4 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΓΟΡΑΣ.....	117
8.5 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ.....	123
9. <u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	127

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από τον 17^ο αιώνα που πρώτος ο Sydenham (1624-1689) ασχολήθηκε με τη σημασία του σιδήρου για τον οργανισμό και συνέστησε εμπειρικά το σίδηρο για τη θεραπεία της αναιμίας, οι γνώσεις μας για το σίδηρο, τη βιολογική του σημασία και τις συνέπειες της έλλειψής του έχουν σημαντικά αυξηθεί. Σήμερα έχει πλέον αποδειχθεί ότι ο σίδηρος αποτελεί βασικό δομικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης, πολλών ενζύμων και ότι παίζει ρόλο στη λειτουργία του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Για την επιτέλεση όλων αυτών των λειτουργιών και την αποφυγή εμφάνισης των συμπτωμάτων της αναιμίας πρέπει να λαμβάνεται εξωγενώς η απαραίτητη ποσότητα σιδήρου. Αυτό μπορεί να γίνει μέσω της διατροφικής πρόσληψης, καθώς τα τρόφιμα περιέχουν σίδηρο, μέσω της λήψης εμπλουτισμένων σε σίδηρο τροφίμων και τέλος μέσω της λήψης συμπληρωμάτων.

Σε ορισμένες περιόδους, όπως στην εγκυμοσύνη, που πρέπει να υποστηριχθεί η ανάπτυξη, οι απαιτήσεις σε σίδηρο αυξάνονται (απαιτούνται 972-1062 mg απορροφημένου σιδήρου για όλη την εγκυμοσύνη). Ο σίδηρος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης χρησιμοποιείται για να υποστηρίξει τις ανάγκες της μητέρας αλλά και του εμβρύου. Επιπλέον, πρέπει να αντισταθμίζονται οι απώλειες που λαμβάνουν χώρα καθημερινά από τα ούρα, το δέρμα και το γαστρεντερικό σύστημα και που ανέρχονται σε 0,8mg/ημέρα για μια γυναίκα 55 kg. Παράλληλα, στην περίοδο αυτή επιτελούνται αλλαγές στο μεταβολισμό του σιδήρου, που σαν απώτερο αποτέλεσμα έχουν την προοδευτική αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη, με το μεγαλύτερο ποσοστό απορρόφησης να λαμβάνει χώρα στο τρίτο τρίμηνο. Βέβαια δεν πρέπει να υποβαθμίζεται ο ρόλος των αποθεμάτων σιδήρου πριν την εγκυμοσύνη. Έχει διατυπωθεί, μάλιστα, από την επιτροπή FAO/WHO το 1988 η άποψη ότι αν τα αποθέματα σιδήρου κατά την αρχή της κύησης είναι υψηλά (περίπου 500mg), και η έγκυος ακολουθεί μια ισορροπημένη διατροφή, ενδεχομένως οι ανάγκες της να καλύπτονται χωρίς τη χορήγηση συμπληρώματος. Οι περισσότερες έγκυες, ωστόσο, στην αρχή της κύησης έχουν φυσιολογικά ή μειωμένα αποθέματα σιδήρου, γεγονός που έμμεσα επιβάλλει την πρόσληψη του απαραίτητου σιδήρου εξωγενώς, μέσω συμπληρώματος.

Αν οι ανάγκες δεν καλυφθούν, τότε σταδιακά μειώνονται τα αποθέματα του σιδήρου και τελικά η έγκυος αναπτύσσει σιδηροπενική αναιμία. Η κατάσταση αυτή έχει δυσμενείς συνέπειες για την ίδια και για το έμβρυο. Πιο συγκεκριμένα, η έγκυος μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα κόπωσης, μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις και μειωμένη παραγωγικότητα. Το ενδεχόμενο μητρικού θανάτου λόγω έλλειψης σιδήρου δεν είναι πλήρως εξακριβωμένο. Όσον αφορά στους κινδύνους που διατρέχει το έμβρυο όταν τα επίπεδα σιδήρου της μητέρας είναι χαμηλά, αυτοί περιλαμβάνουν την πρόωρη γέννηση τη μειωμένη γνωσιακή ικανότητα, ορισμένες μεταβολές στον πλακούντα που ενδεχομένως σχετίζονται με την εμφάνιση υπέρτασης στην ενήλικη ζωή και την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αναιμίας πριν τον 6^ο μήνα της ζωής. Μια πιθανή συνέπεια που δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί είναι το μειωμένο βάρος γέννησης.

Λαμβάνοντας υπόψη τις συνέπειες της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη για τη μητέρα, την έκβαση της κύησης και τη μελλοντική ζωή του εμβρύου, προκύπτει εύλογα το ερώτημα αν αυτές μπορούν να προληφθούν ή να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου. Η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου επιδρά ευεργετικά στη βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων των εγκύων (αιμοσφαιρίνη- αιματοκρίτη) και την αύξηση των αποθεμάτων σιδήρου της μητέρας. Επιπλέον, λόγω των αυξημένων αποθεμάτων - «αποθηκών» σιδήρου που έχουν τα βρέφη των οποίων οι μητέρες παίρνουν συμπληρώματα, πιθανότατα εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο για αναιμία πριν τους 6 πρώτους μήνες της ζωής. Η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου έχει, ωστόσο, μικρή επίδραση στο βάρος γέννησης και τη διάρκεια της κύησης.

Συμπερασματικά, το πρόβλημα της σιδηροπενικής αναιμίας γενικά και ειδικότερα στην περίοδο της εγκυμοσύνης, πρέπει να θεωρηθεί ως επιτακτικό για τη διεθνή κοινότητα, δεδομένου μάλιστα ότι οι ενέργειες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα δεν επέφεραν την οριστική επίλυσή του. Απαιτείται, ωστόσο, η διαλεύκανση ορισμένων ζητημάτων, όπως αυτό της επίδρασης της σιδηροπενικής αναιμίας στην έκβαση της κύησης και του ρόλου των συμπληρωμάτων σιδήρου και ο συντονισμός των υπεύθυνων των προγραμμάτων αγωγής υγείας για τη βέλτιστη εφαρμογή των προβλεπόμενων στρατηγικών.

3. ΣΙΔΗΡΟΣ

3.1 ΣΙΔΗΡΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο σίδηρος ήδη από τον 17^ο αιώνα αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης και προβληματισμού. Πρώτος ο Sydenham (1624-1689) ασχολήθηκε με τη σημασία του σιδήρου για τον οργανισμό και συνέστησε εμπειρικά το σίδηρο για τη θεραπεία της αναιμίας. Μετά από 150 χρόνια ο Boussingault (1802-1887) δημοσίευσε τις πρώτες αναλύσεις από σίδηρο στους ιστούς και απέδειξε ότι ο σίδηρος είναι ουσιώδης ως θεραπευτική ουσία. Την ίδια εποχή ο Menghini θέλοντας να δείξει την παρουσία σιδήρου στο αίμα έκανε την εξής επίδειξη: Χρησιμοποίησε ένα μαγνήτη για να σηκώσει σκόνη από αποξηραμένο αίμα. Ο πρώτος που υπέθεσε ότι το οξυγόνο μεταφέρεται με το σίδηρο της αιμοσφαιρίνης ήταν ο Liebig (1803-1873) (McCollum, 1979).

Η θεραπευτική χρήση χαπιών σιδήρου ξεκίνησε το 1832 με μια αναφορά από το Blaud. Τεκμηριωμένα δεδομένα που αφορούσαν τη χρήση ανόργανου σιδήρου για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης παρουσιάστηκαν το 1832 από τον Castle. Ο Castle βρήκε συγκεκριμένα ότι το ποσό του σιδήρου που δόθηκε παρεντερικά στους ασθενείς με υποχρωμική αναιμία αντιστοιχούσε κατά προσέγγιση στο ποσό του σιδήρου που προστίθετο στην κυκλοφορούσα αιμοσφαιρίνη. Τις περασμένες δεκαετίες μελέτες απορρόφησης του σιδήρου που πραγματοποιήθηκαν με ραδιενεργά ισότοπα έδειξαν ότι ο ανόργανος σίδηρος πρέπει να είναι σε διαλυτή μορφή προκειμένου να απορροφηθεί.

Όσον αφορά τα βρέφη και τα παιδιά ο Bunge περιέγραψε πρώτος το 1892 την ιδιαίτερη ευαισθησία των βρεφών στο να παρουσιάζουν σιδηροπενική αναιμία. Ο συγκεκριμένος ερευνητής βρήκε επίσης ότι το γάλα είναι μια ιδιαίτερα φτωχή πηγή σιδήρου και ότι η υπερβολική χρήση του γάλατος στη διατροφή του παιδιού μετά την εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη σιδήρου. Το 1928 η Mackay ήταν ανάμεσα στους πρώτους που έδειξαν ότι η έλλειψη σιδήρου ήταν η βασική αιτία για την εμφάνιση της αναιμίας ανάμεσα στα παιδιά του ανατολικού Λονδίνου και ότι η εμφάνιση της αναιμίας μπορούσε να μετριαστεί με τη χρήση εμπλουτισμένου σε σίδηρο γάλακτος (McCollum, 1979).

3.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η βιολογική σημασία του σιδήρου οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο ότι ο σίδηρος αποτελεί βασικό δομικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης, των κυτοχρωμάτων και πολλών ενζύμων. Επιπλέον ο σίδηρος παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος.

• Αιμοσφαιρίνη

Η αιμοσφαιρίνη παίζει βασικό ρόλο για τη μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς. Η δομή της, που αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες (σφαιρίνες) και τέσσερις ομάδες αίμης, της παρέχει τη δυνατότητα να δεσμεύει οξυγόνο χωρίς να οξειδώνεται. Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν περίπου 34% αιμοσφαιρίνη, που μεταφέρει κάθε μέρα 600 lit O_2 από τους πνεύμονες στους ιστούς. Κάθε 100 ml αίματος μπορούν να μεταφέρουν 20 ml O_2 . Μόλις το αίμα περάσει από τους πνεύμονες προς τις αρτηρίες η αιμοσφαιρίνη έχει κορεστεί κατά 94% με οξυγόνο, ενώ το αίμα γυρίζοντας από τις φλέβες στην καρδιά εξακολουθεί να είναι κορεσμένο κατά 64%. Το 1/3 λοιπόν του O_2 που μεταφέρει η αιμοσφαιρίνη μένει στους ιστούς.

Ένας αριθμός παραγόντων επηρεάζουν τη χημική συγγένεια του οξυγόνου για την αιμοσφαιρίνη. Ενδεικτικά κάποιοι παράγοντες είναι η μερική πίεση του O_2 , το pH, η θερμοκρασία. Σε περίπτωση μέτριας αναιμίας, που οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου ή και σε άλλες αιτίες, συμβαίνουν βιοχημικές αλλαγές που διευκολύνουν την απόδοση του μεταφερόμενου οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη στους ιστούς, παρόλο που η ποσότητα του οξυγόνου που μεταφέρει η αιμοσφαιρίνη είναι μειωμένη. Σε περίπτωση όμως σοβαρής αναιμίας, η αιμοσφαιρίνη δεν μπορεί να παρέχει το απαιτούμενο O_2 και έτσι οδηγούμαστε σε χρόνια υποξία¹ των ιστών.

• Μυοσφαιρίνη

Η μυοσφαιρίνη αποτελείται από μια ομάδα αίμης και από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα (σφαιρίνη). Η μυοσφαιρίνη είναι παρούσα μόνο στο μυϊκό ιστό. Σε κάθε gr μυϊκού ιστού αντιστοιχούν περίπου 5 mgr μυοσφαιρίνης. Η κύρια λειτουργία της

¹ Υποξία: Μείωση της περιεκτικότητας των ιστών του σώματος σε οξυγόνο.

μυοσφαιρίνης είναι να μεταφέρει και να αποθηκεύει οξυγόνο μέσα στο μυ και να το απελευθερώνει, προκειμένου να καλυφθούν οι αυξημένες μεταβολικές ανάγκες κατά τη διάρκεια της μυϊκής συστολής. Ο σίδηρος της μυοσφαιρίνης αντιστοιχεί περίπου στο 10% του συνολικού σιδήρου του σώματος.

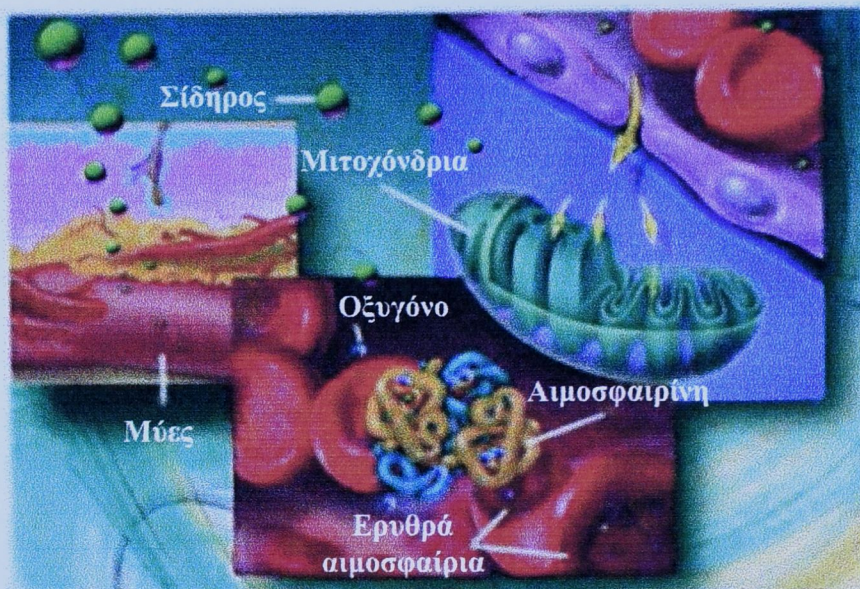
- **Κυτοχρώματα**

Τα κυτοχρώματα είναι πρωτεΐνες (συνένζυμα) που περιέχουν αίμη. Τα κυτοχρώματα μπορούν να μεταφέρουν ηλεκτρόνια με ταυτόχρονη μετατροπή του Fe^{+2} σε Fe^{+3} και έχουν μεγάλη σημασία για την αναπνοή και την παραγωγή ενέργειας. Σήμερα είναι γνωστά πάνω από 30 κυτοχρώματα. Τα κυτοχρώματα a, b και c είναι απαραίτητα για την παραγωγή κυτταρικής ενέργειας μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Με το να μεταφέρουν ηλεκτρόνια συμβάλλουν σημαντικά στη μετατροπή του ADP σε ATP, που αποτελεί το βασικό ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου. Σε ζώα με σοβαρή έλλειψη σιδήρου έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα κυτοχρωμάτων b και c καθώς και μειωμένος ρυθμός οξείδωσης από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων.

Το κυτόχρωμα c απομονώνεται και μελετάται πιο εύκολα από τα άλλα κυτοχρώματα. Όπως και η μυοσφαιρίνη αποτελείται από μια ομάδα αίμης και μια πολυπεπτιδική αλυσίδα (σφαιρίνη). Η συγκέντρωση του κυτοχρώματος c στον άνθρωπο κυμαίνεται από πέντε έως 100 μg ανά g ιστού και είναι υψηλότερη σε ιστούς όπως τον καρδιακό μυ, όπου ο ρυθμός χρησιμοποίησης του οξυγόνου είναι υψηλός.

Το κυτόχρωμα P450 εντοπίζεται σε μεμβράνες κυττάρων του ήπατος καθώς και σε κύτταρα της βλεννώδους μεμβράνης του εντέρου. Ο χημικός του ρόλος είναι να ενεργοποιεί το O_2 και τα υπεροξειδία. Η κύρια λειτουργία αυτού του κυτοχρώματος αυτού είναι η σύνθεση στεροειδών ορμονών, η οξυγόνωση των εικοσανοειδών και η οξειδωτική καταστροφή διαφόρων χημικών και τοξινών.

Σχήμα 1: Κόριες λειτουργίες του σιδήρου στον άνθρωπο.



- **Άλλα ένζυμα που περιέχουν σίδηρο**

Οι σίδηρο-θειο-πρωτεΐνες είναι μια κατηγορία ενώσεων που δεν περιέχουν κάποια ομάδα αίμης, αλλά περιέχουν ιόντα σιδήρου και θείου και μετέχουν στην αναπνευστική αλυσίδα. Παράδειγμα μιας τέτοιας ένωσης που μετέχει στην αναπνευστική αλυσίδα είναι η ETF-αφυδρογονάση (electron transferring flavoprotein, ETF). Η ένωση αυτή περιέχει ένα σύμπλοκο Fe και S της μορφής Fe_4S_4 . Οι σίδηρο-θειο-πρωτεΐνες απαιτούνται για την πρώτη αντίδραση στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων γι' αυτό και είναι πολύ σημαντικές για τη διαδικασία παραγωγής ενέργειας. Οι σίδηρο-θειο-πρωτεΐνες περιέχουν περισσότερο σίδηρο από ότι τα κυτοχρώματα και έχει βρεθεί από πειράματα σε ζώα ότι σε περιπτώσεις έλλειψης σιδήρου εμφανίζονται σαφώς μειωμένες.

Μια άλλη ομάδα ενζύμων που περιέχουν σίδηρο είναι οι υπεροξειδάσες του υδρογόνου. Οι υπεροξειδάσες του υδρογόνου προστατεύουν από τη συσσώρευση υπεροξειδίου του υδρογόνου που μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή των κυτταρικών δομών μέσα από τη συγκέντρωση των ελευθέρων ριζών. Η καταλάση και

η υπεροξειδάση είναι ένζυμο που περιέχουν αίμη και χρησιμοποιούν το υπεροξείδιο του υδρογόνου ως υπόστρωμα και το μετατρέπουν σε νερό και οξυγόνο.

Μελέτες σε ερυθροκύτταρα ζώων και ανθρώπων έδειξαν ότι σε σοβαρή έλλειψη σιδήρου παρατηρείται σοβαρή υπεροξειδωτική καταστροφή των λιπών. Το ένζυμο LCAT (lecithin cholesterol acyl transferase) που είναι γνωστό ότι προστατεύει από την υπεροξειδωση των λιπών εμφανίστηκε να έχει μειωμένη δραστικότητα σε πειραματόζωα με έλλειψη σιδήρου.

Αλλά ένζυμο που απαιτούν σίδηρο για τη λειτουργία τους περιλαμβάνουν την ακονιτάση που μετέχει στον κύκλο του Krebs, την καρβοξυκινάση του φωσφοενόλο-πυροσταφυλικού, που μετέχει στη πορεία της γλυκονεογένεσης² ως ρυθμιστικό ένζυμο και τη ριβονουκλεοτιδική αναγωγή που απαιτείται για τη σύνθεση DNA. Επιπρόσθετα, ο σίδηρος είναι ένας συμπάραγοντας για τα ένζυμα υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση της τρυπτοφάνης που εμπλέκονται στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών.

- **Νευρικό σύστημα**

Ο σίδηρος χρησιμοποιείται για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου σε όλες τις ηλικίες (Beard et al. 1993). Επίσης, εμπλέκεται στη λειτουργία και τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και πιθανά στη σύνθεση της μυελίνης.

- **Ανοσοποιητικό σύστημα**

Μια επαρκής ποσότητα σιδήρου είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Τόσο η έλλειψη όσο και η υπερφόρτωση σιδήρου επηρεάζουν την απόκριση του ανοσοποιητικού. Η έλλειψη σιδήρου έχει βρεθεί ότι επηρεάζει την κυτταρική ανοσία. Συγκεκριμένα, έχει ως αποτέλεσμα να μειώνονται τα Τ λεμφοκύτταρα, να μειώνεται η δραστικότητα των κυττάρων φονέων³ καθώς και η ποσότητα των ιντερλευκινών.

² **Γλυκονεογένεση:** Η πορεία βιοσύνθεσης γλυκόζης από μεταβολίτες, που δεν προέρχονται από το μεταβολισμό των υδατανθράκων αλλά από άλλες θρεπτικές ύλες π.χ. αμινοξέα.

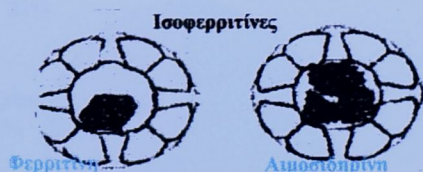
³ **Κύτταρα φονείς:** Αποτελούν μια κατηγορία λεμφοκυττάρων και παίζουν ρόλο στην ανοσία του οργανισμού.

3.3 ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η συνολική ποσότητα σιδήρου που περιέχεται στον άνθρωπο είναι κατά μέσο όρο 40 mg/kg στις γυναίκες και 50 mg/kg στους άνδρες. Οι κύριες μορφές με τις οποίες απαντάται ο σίδηρος στον οργανισμό είναι ο **λειτουργικός** και ο **αποθηκευτικός** σίδηρος ενώ μερικοί επιστήμονες θεωρούν ότι υπάρχει και μια τρίτη κατηγορία, ο **μεταφορικός** σίδηρος. Με τον όρο λειτουργικός σίδηρος ορίζεται ο σίδηρος που βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων (28 mg/kg στις γυναίκες και 32 mg/kg στους άνδρες), τη μυοσφαιρίνη των μυών (4 mg/kg στις γυναίκες και 5 mg/kg στους άνδρες), και τα διάφορα ένζυμα σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος (1–2 mg/kg).

Ο αποθηκευτικός σίδηρος παρουσιάζει μεγαλύτερες διακυμάνσεις (από 0 μέχρι και 20 mg σιδήρου ανά kg). Συνδέεται με συμπλέγματα πρωτεϊνών σχηματίζοντας τη φερριτίνη⁴ και την αιμοσιδηρίνη⁵ (βλ. σχήμα 2). Ο σίδηρος με αυτή τη μορφή βρίσκεται κυρίως στα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος και στα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Οι πρωτεΐνες με τις οποίες είναι ενωμένος ο σίδηρος έχουν διπλό ρόλο: Σ' αυτές μπορεί να αποθηκευθεί η περίσσεια σιδήρου και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναπλήρωση των απωλειών του λειτουργικού σιδήρου. Επιπλέον με τον τρόπο αυτό παρέχεται ένας μηχανισμός ώστε να μη συσσωρεύονται στο αίμα ιόντα σιδήρου που θα μπορούσαν να είναι τοξικά.

Σχήμα 2: Φερριτίνη και Αιμοσιδηρίνη

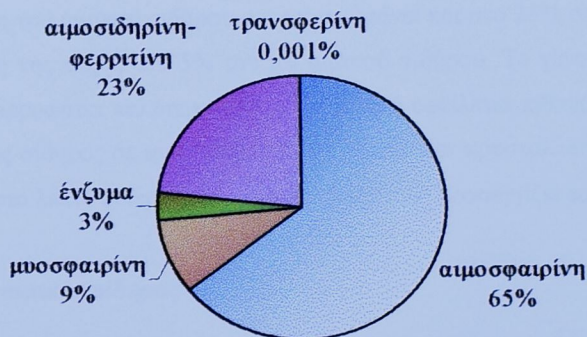


⁴ **Φερριτίνη:** Υδατοδιαλυτή ουσία που αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό τμήμα γνωστό ως αποφερριτίνη και από τρισθενή σίδηρο.

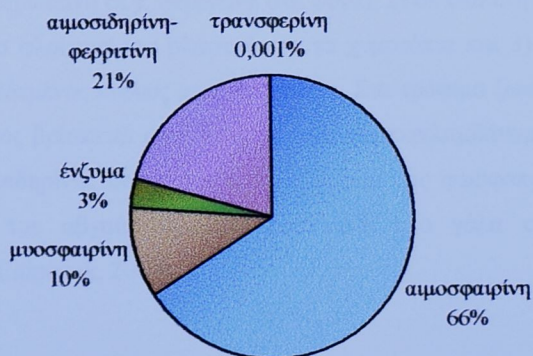
⁵ **Αιμοσιδηρίνη:** Η αιμοσιδηρίνη είναι μια πρωτεΐνη στην οποία δεσμεύεται ο σίδηρος και βρίσκεται κυρίως στο μυελό των οστών. Σε αντίθεση με τη φερριτίνη, η αιμοσιδηρίνη περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου και είναι αδιάλυτη στο νερό. Για το λόγο αυτό η αιμοσιδηρίνη δεν μπορεί από μηχανικής απόψεως να κυκλοφορήσει στο αίμα.

Ο μεταφορικός σίδηρος θεωρείται από ορισμένους ως μια τρίτη μορφή σιδήρου. Πρόκειται για το σίδηρο που είναι συνδεδεμένος με την πρωτεΐνη τρανσφερίνη⁶ και ανέρχεται σε 0,04 mg/kg. Παρόλο που ο αποθηκευτικός σίδηρος συναντάται σε μικρή ποσότητα στον οργανισμό, η συνολική ποσότητα του σιδήρου που μεταφέρεται σε ημερήσια βάση είναι αρκετά μεγάλη (40 mg σιδήρου την ημέρα ή 0,6 mg ανά kg ανά ημέρα). Η μέτρηση του μεταφορικού σιδήρου παρέχει σημαντικές κλινικές πληροφορίες για τον προσδιορισμό του σταδίου της έλλειψης ή της περίσσειας σιδήρου (Stipanuk, 2000).

Σχήμα 3: Διαγραμματική παρουσίαση των διαμερισμάτων σιδήρου. κατανομή σιδήρου στη γυναίκα σε mg / Kg



κατανομή σιδήρου στον άνδρα σε mg / Kg



⁶ **Τρανσφερίνη:** μια πρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ και μεταφέρει μέσα στο αίμα σίδηρο προς τους ερυθροβλάστες για τη σύνθεση αίμης. Εκτός από το σίδηρο μεταφέρει και άλλα κατίοντα, όπως το χρώμιο.

3.4 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος που προσλαμβάνεται με τη διαίτα υφίσταται σε δύο μορφές: τον αιμικό και το μη αιμικό.

- **Αιμικός σίδηρος**

Με τον όρο αιμικός σίδηρο εννοούμε το δισθενή σίδηρο που είναι συνδεδεμένος με την αίμη. Η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη και μερικά ένζυμα στο κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια είναι οι πηγές του αιμικού σιδήρου στη διαίτα. Παρόλο που η ποσότητα του αιμικού σιδήρου στη διαίτα αντιπροσωπεύει <15% της συνολικής ποσότητας σιδήρου που προσλαμβάνεται, ο αιμικός σίδηρος είναι ιδιαίτερα σημαντικός λόγω της αυξημένης του απορρόφησης. Πιο συγκεκριμένα, η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου μπορεί να φτάνει και στο 25% σε σύγκριση με μια απορρόφηση της τάξης του 5% του μη αιμικού σιδήρου. Το γεγονός ότι ο αιμικός σίδηρος απορροφάται καλύτερα από το μη αιμικό οφείλεται πιθανότατα στο γεγονός ότι ο αιμικός σίδηρος σε αντίθεση με το μη αιμικό δεν κρυσταλλώνεται σε ουδέτερο pH (το pH στο λεπτό έντερο μετά το δωδεκαδάκτυλο προσεγγίζει το 7).

- **Μη αιμικός σίδηρος**

Ο μη αιμικός σίδηρος είναι ο τρισθενής σίδηρος που βρίσκεται σε τρόφιμα φυτικής και ζωικής προέλευσης. Ο σίδηρος στα φυτά παρουσιάζεται με τρεις κυρίως μορφές: 1) ως μεταλλοπρωτεΐνη (π.χ. φερριτίνη στα φυτά), 2) σε διαλυτή μορφή στους χυμούς των φυτών, το φλόιομα του βλαστού και τα χυμοτόπια και 3) ως μη λειτουργικός σίδηρος συνδεδεμένος κυρίως με φυτικά οξέα. Στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης ο μη αιμικός σίδηρος βρίσκεται σε πολλές μορφές συμπεριλαμβανομένων της φερριτίνης και της αιμοσιδηρίνης σε προϊόντα κρέατος και της φωσφοπρωτεΐνης φωσβιτίνης στον κρόκο του αυγού. Επιπλέον απαντάται στο γάλα συνδεδεμένος με τη λακτοφερίνη (Stipanuk, 2000).

3.5 ΠΗΓΕΣ ΑΙΜΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο **αιμικός** σίδηρος που όπως αναφέρθηκε σχετίζεται με την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη, ανευρίσκεται μόνο σε ζωικές τροφές και πιο συγκεκριμένα στο κρέας, τα ψάρια και τα πουλερικά. Ο **μη αιμικός** σίδηρος ανευρίσκεται τόσο σε ζωικές όσο και φυτικές τροφές. Πιο συγκεκριμένα πηγές μη αιμικού σιδήρου είναι τα θαλασσινά τα όσπρια, τα λαχανικά, τα αποξηραμένα φρούτα και οι ξηροί καρποί. Περίπου το 20-70% του σιδήρου στις ζωικές τροφές και το 100% του σιδήρου στις φυτικές μορφές βρίσκεται με τη μορφή του μη αιμικού σιδήρου. Στους παρακάτω πίνακες παρατίθενται αναλυτικά διάφορες πηγές αιμικού και μη αιμικού σιδήρου.

Πίνακας 1α :Διατροφικές πηγές αιμικού σιδήρου

Πηγές αιμικού σιδήρου		
	Ποσότητα τροφίμου (gr)	Ποσότητα σιδήρου (mg)
Κόκκινο κρέας		
μοσχαρίσια μπριζόλα	90	2,5
μοσχαρίσιος κιμάς	90	2,7
χοιρινή μπριζόλα	90	0,7
ψαρονέφρι	90	1,3
συκώτι μοσχαρίσιο	90	5,8
συκώτι χοιρινό	90	15,2
Πουλερικά		
κοτόπουλο	90	0,9
γαλοπούλα (σκούρο κρέας)	90	2,0
Ψάρια		
τόνος	90	0,6
σολομός	90	0,7
σαρδέλες	90	2,6
ξιφίας	90	1,1

Πίνακας 1β: Διατροφικές πηγές μη αιμικού σιδήρου

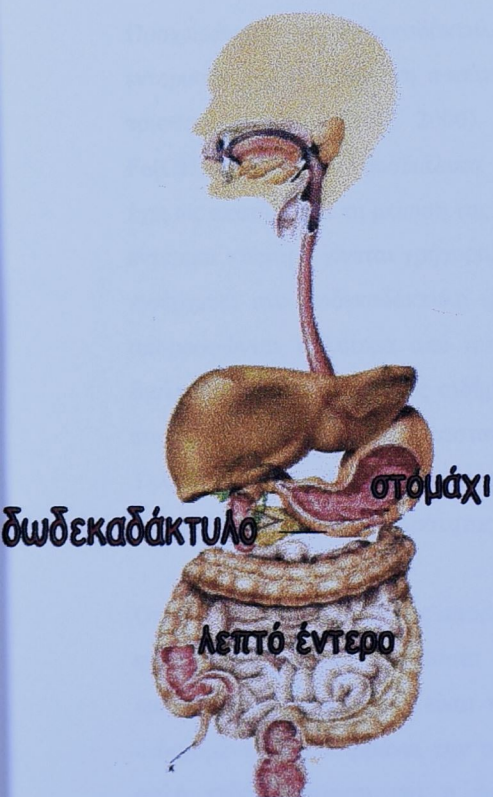
Πηγές μη αιμικού σιδήρου		
	Ποσότητα τροφίμου	Ποσότητα σιδήρου (mg)
Θαλασσινά		
μύδια	90 gr	3,5
γαρίδες	90 gr	1,4
Όσπρια		
φασόλια	½ κούπα	2,1
φακές	1 κούπα	4,2
ρεβίθια	1 κούπα	4,9
Λαχανικά		
σπανάκι	1 κούπα	1,5
μπρόκολο	1 μέτριος μίσχος	2,1
μαρούλι	1 κούπα	1,8
αρακάς	1 κούπα	1,6
Φρούτα		
αποξηραμένα σύκα	1 μέτριο	0,4
σταφίδες	½ κούπα	1,5
αποξηραμένα βερίκοκα	½ κούπα	1,6
αποξηραμένα δαμάσκηνα	½ κούπα	1,2
Ξηροί καρποί		
φυστίκια Αιγίνης	30 gr	1,9
καρύδια	1 κούπα	3,8
φυστίκια	30 gr	0,5

3.6 α ΠΕΨΗ-ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ-ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΟΥ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η αίμη απελευθερώνεται κατά την πέψη από την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη. Η απελευθέρωση αυτή γίνεται από πρωτεάσες στο στομάχι και στο λεπτό έντερο. Ο αιμικός σίδηρος σε αντίθεση με το μη αιμικό παραμένει διαλυτός λόγω των προϊόντων της αποικοδόμησης της σφαιρίνης καθώς και του αλκαλικού pH του λεπτού εντέρου. Η αίμη συνδέεται με έναν ειδικό υποδοχέα στον αυλό της εντερικής επιφάνειας και προσλαμβάνεται από τα εντεροκύτταρα μέσω ενδοκυττάρωσης. Το τμήμα της αίμης καταβολίζεται στη συνέχεια από την οξυγενάση της αίμης και απελευθερώνεται ο σίδηρος από την αίμη. Πρέπει να σημειώσουμε ότι όσο ο σίδηρος είναι συνδεδεμένος με την αίμη είναι προστατευμένος από τη δράση παραγόντων που αναστέλλουν την απορρόφησή του (Hupf et al, 2002). Η απορρόφηση του σιδήρου μπορεί να γίνει καθ' όλο το μήκος του λεπτού εντέρου αλλά είναι πιο αποτελεσματική στο εγγύς λεπτό έντερο και κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο.

Μετά την απελευθέρωση του από την αίμη, ο σίδηρος εισέρχεται σε μια «κοινή δεξαμενή» που περιλαμβάνει και το μη αιμικό σίδηρο που έχει απορροφηθεί. Στη συνέχεια ο σίδηρος που προήλθε από την απελευθέρωση από την αίμη είτε μεταφέρεται στις αποθήκες των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου είτε από τη βασικοπλευρική πλευρά των εντεροκυττάρων εισέρχεται στο διάμεσο υγρό. Ακολούθως μεταφέρεται από το αίμα, για να χρησιμοποιηθεί από άλλους ιστούς.

Σχήμα 4: Τα τμήματα του γαστρεντερικού συστήματος του ανθρώπου που συμμετέχουν στην πέψη και την απορρόφηση του σιδήρου.



Η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου επηρεάζεται σε πολύ μικρό βαθμό ή και καθόλου από τους παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου (Stipanuk et al, 1997).

Τα μειωμένα αποθέματα σιδήρου στο σώμα έχουν ως αποτέλεσμα η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου να αυξάνεται. Συγκεκριμένα, η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου είναι περίπου 15%-25% όταν τα αποθέματα σιδήρου είναι φυσιολογικά και φτάνει στο 35% σε άτομα με έλλειψη σιδήρου (Groff et al.2000). Η αύξηση αυτή στην απορρόφηση του αιμικού σιδήρου είναι σαφώς μικρότερη από αυτή που παρατηρείται για το μη αιμικό σίδηρο (Baynes R. 1998)

3.6.β ΠΕΨΗ-ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ-ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ

Όταν ο μη αιμικός σίδηρος από τα διάφορα τρόφιμα προχωρά στο γαστρεντερικό σωλήνα επιδέχεται την επίδραση των γαστρικών εκκρίσεων που περιλαμβάνουν το υδροχλωρικό οξύ και την πρωτεάση πεψίνη. Με τη δράση των παραγόντων αυτών ο μη αιμικός σίδηρος απελευθερώνεται από τα συστατικά των τροφίμων στα οποία περιέχεται. Μόλις απελευθερωθεί από το τρόφιμο ο μη αιμικός σίδηρος έχει τη μορφή Fe^{3+} ιόντος στο στομάχι. Ο σίδηρος με τη μορφή τρισθενούς ιόντος παραμένει διαλυτός όσο το pH παραμένει όξινο. Μάλιστα στο περιβάλλον του στομάχου μια ποσότητα του τρισθενούς σιδήρου μπορεί να αναχθεί σε δισθενή σίδηρο.

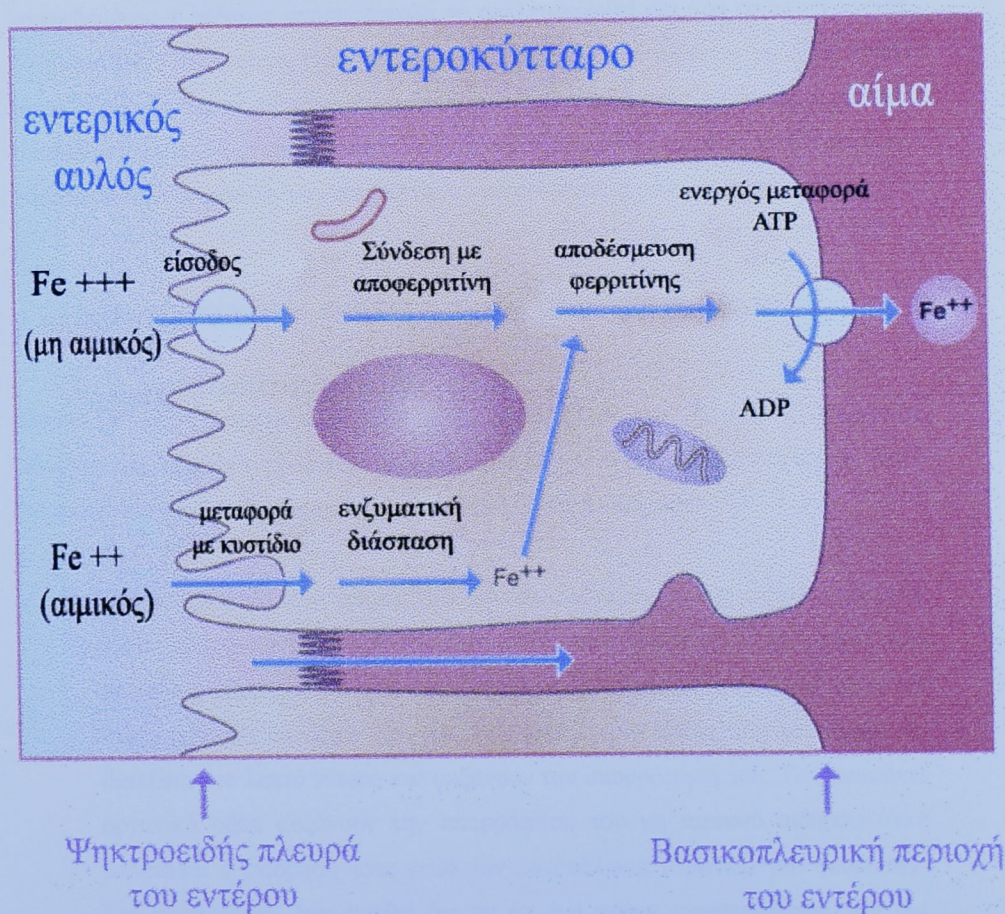
Προχωρώντας στο δωδεκαδάκτυλο, όπου το pH αυξάνεται λόγω των αλκαλικών εντερικών χυμών ορισμένη ποσότητα δισθενούς σιδήρου μπορεί να μετατραπεί σε τρισθενή σίδηρο (Groff, 2000). Ο τρισθενής σίδηρος σχηματίζει υδροξείδια - $\text{Fe}(\text{OH})_3$ - που είναι δυσδιάλυτα και καταβυθίζονται. Ο σχηματισμός υδροξειδίων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του σιδήρου. Η απορρόφηση από τα εντερικά κύτταρα γίνεται γρήγορα, μέσα σε πέντε λεπτά από τη στιγμή που ο χυμός εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο (βλ. σχήμα 4). Τα άλατα του δισθενούς σιδήρου απορροφώνται καλύτερα από αυτά του τρισθενούς. Πρέπει να αναφερθεί ότι η διαλυτότητα του τρισθενούς σιδήρου στο γαστρεντερικό σωλήνα εξαρτάται από την παρουσία διαφόρων υποκαταστατών (ligands) που θα αναλυθούν στη συνέχεια. Τελικά το ποσοστό του μη αιμικού σιδήρου που απορροφάται ανέρχεται σε 5-10% της προσλαμβανόμενης ποσότητας (Stipanuk, 2000).

Όταν ο μη αιμικός σίδηρος απορροφηθεί πρέπει να μεταφερθεί στο εσωτερικό του εντεροκυττάρου. Η διαδικασία αυτή δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Πιθανοί εμπλεκόμενοι μηχανισμοί είναι η απλή διάχυση, η διευκολυνόμενη διάχυση που ενδεχομένως περιλαμβάνει την ιντεγκρίνη⁷, η είσοδος μέσω ιοντικού καναλιού, η απλή ενδοκυττάρωση και η ενδοκυττάρωση με τη μεσολάβηση υποδοχέα. Η διακίνηση του σιδήρου μέσα στο εντερικό κύτταρο πλέον επίσης δεν έχει κατανοηθεί. Μια θεωρία υποστηρίζει ότι ο σίδηρος μεταφέρεται με τη βοήθεια μιας πρωτεΐνης που έχει πρόσφατα ανακαλυφθεί και ονομάζεται μομπιλφερίνη (mobilferrin).

⁷ **Ιντεγκρίνη:** Μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων και είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση του εσωτερικού με το εξωτερικό του κυττάρου. Πιθανώς συμβάλλει και στη μεταφορά μηνυμάτων (κυτταρική επικοινωνία).

Στη συνέχεια ο σίδηρος εισέρχεται σε μια «δεξαμενή» στην οποία βρίσκεται και ο αιμικός σίδηρος. Από αυτή τη δεξαμενή ο μη αιμικός σίδηρος μπορεί στη συνέχεια να περάσει τη βασικοπλευρική μεμβράνη με μηχανισμό που δεν είναι μέχρι τώρα γνωστός, να μεταφερθεί στο διάμεσο υγρό και στη συστηματική κυκλοφορία. Εναλλακτικά μετά την απορρόφηση και τη μεταφορά του στο εντερικό κύτταρο, ο σίδηρος μπορεί να αποθηκευθεί στο ίδιο το εντεροκύτταρο με τη μορφή φερριτίνης.

Σχήμα 5: Μεταφορά αιμικού και μη αιμικού σιδήρου στο εντεροκύτταρο (Πηγή: Kraus, 2000).



Ο σίδηρος που βρίσκεται ενσωματωμένος στη φερριτίνη του εντερικού κυττάρου δεν κινητοποιείται εύκολα από τη στιγμή που αποθηκεύεται. Το μεγαλύτερο ποσοστό της φερριτίνης αυτής εκκρίνεται κατά τη διαδικασία της απόπτωσης των εντερικών κυττάρων (ανανέωση του εντερικού βλεννογόνου).

Ορισμένες ουσίες γνωστές ως υποκαταστάτες ή chelators συνδέονται με το μη αιμικό σίδηρο και προάγουν είτε εμποδίζουν την απορρόφησή του. Η πορεία του σιδήρου που είναι συνδεδεμένος με αυτές εξαρτάται από τη διαλυτότητα του συμπλόκου και το βαθμό σύνδεσης του σιδήρου στο σύμπλοκο. Αν το σύμπλοκο του σιδήρου με τις ουσίες αυτές παραμένει διαλυτό στο εντερικό pH και ο σίδηρος είναι χαλαρά συνδεδεμένος, ο σίδηρος μπορεί εύκολα να απελευθερωθεί και άρα να απορροφηθεί. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή το σύμπλοκο του σιδήρου με άλλη ουσία είναι αδιάλυτο και ο σίδηρος είναι πολύ στενά συνδεδεμένος σε αυτό, ο σίδηρος αποβάλλεται μέσω των κοπράνων (Groff, 2000). Η τελική απορρόφηση του σιδήρου εξαρτάται από το σύνολο των παραγόντων που συνδέονται με το σίδηρο.

3.7 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

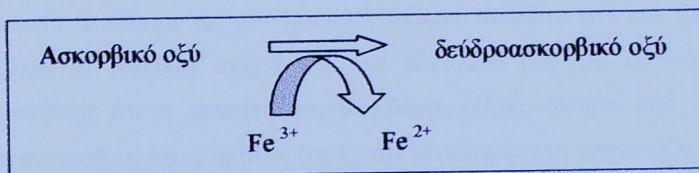
ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΣ ΣΙΔΗΡΟΣ

Ορισμένα οξέα, σάκχαρα (φρουκτόζη, σορβιτόλη) και πρωτεΐνες (κρέατος, πουλερικών, ψαριών) προάγουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου, όταν λαμβάνονται συγχρόνως με τροφές στις οποίες αυτός περιέχεται.

- **Οξέα:** Στα οξέα που επηρεάζουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου περιλαμβάνονται το ασκορβικό (βιταμίνηC), το κιτρικό και το γαλακτικό που δρουν ως αναγωγικοί παράγοντες σχηματίζοντας χηλικό σύμπλοκο με το μη αιμικό σίδηρο σε όξινο pH. Με τον τρόπο αυτό διατηρούν το σίδηρο εν διαλύσει στο λεπτό έντερο και αυξάνουν την απορρόφησή του. Τα παραπάνω οργανικά οξέα αυξάνουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου όταν μελετάται η επίδρασή τους κατά την κατανάλωση μεμονωμένων γευμάτων. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι αν σε ένα γεύμα καταναλωθούν 100 mg ασκορβικού οξέος η απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 1,7 φορές (WHO/UNU/UNICEF/MI- Technical issues, 1998). Η σημασία τους σε μεικτές δίαιτες είναι λιγότερο διευκρινισμένη, καθώς στην

περίπτωση αυτή η βιοχημική σύσταση της διαίτας είναι πολύπλοκη και η δράση τους εν μέρει μειώνεται από τη συνύπαρξη αναστολέων της απορρόφησης του σιδήρου (Stipanuk, 2000; Cook, 2001).

Σχήμα 5: Η αναγωγική δράση της βιταμίνης C που επιδρά ευεργετικά στην απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου. Η αντίδραση ευνοείται σε όξινο pH (Πηγή: Groff, 2000).



- **Παράγοντας κρέατος:** Οι ουσίες που υπάρχουν στο κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια που είναι γνωστές ως «παράγοντας κρέατος» και που αυξάνουν την απορρόφηση του τρισθενούς σιδήρου δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί. Έχει παρατηρηθεί ότι η απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου από γεύμα που περιέχει κρέας, ψάρι ή πουλερικά είναι τετραπλάσια σε σύγκριση με την απορρόφηση ίσης ποσότητας μη αιμικού σιδήρου από γάλα, τυρί ή αβγό. Πιστεύεται ότι η δράση τους δεν είναι γενικό χαρακτηριστικό των ζωικών πρωτεϊνών, αλλά οφείλεται στα προϊόντα διάσπασής τους που περιέχουν μεγάλη ποσότητα από τις πρωτεΐνες ακτίνη και μυοσίνη. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες διασπώνται περαιτέρω σε πεπτίδια που περιέχουν το αμινοξύ κυστεΐνη που αλληλεπιδρά με τον εντερικό βλεννογόνο και είναι υπεύθυνο για την αύξηση της απορρόφησης του μη αιμικού σιδήρου. Επιπλέον έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι το κρέας διευκολύνει την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου και με άλλους μηχανισμούς όπως η διέγερση της γαστρικής έκκρισης και η αλληλεπίδραση ορισμένων πεπτιδίων με φυτικά οξέα, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ανασταλτικής δράσης των τελευταίων (Stipanuk, 2000).
- **Νικέλιο:** Το νικέλιο ενώ δρα ανασταλτικά στην απορρόφηση του δισθενούς (αιμικού) σιδήρου και φαίνεται ότι ευνοεί την απορρόφηση του τρισθενούς σιδήρου. Ο μηχανισμός της δράσης του δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται ότι

το νικέλιο δρα ως συμπαράγοντας κατά τη δέσμευση του τρισθενούς σιδήρου σε διάφορους υποκαταστάτες ή συμμετέχει σε ένα ενζυμικό σύστημα που ανάγει τον τρισθενή σίδηρο σε δισθενή.

- **Ενδογενείς υποκαταστάτες:** Η πρωτεΐνη μουσίνη, που παράγεται από τα εντερικά κύτταρα και απελευθερώνεται στον αυλό του εντέρου, αποτελεί έναν ενδογενή υποκαταστάτη που διευκολύνει την απορρόφηση του σιδήρου. Η μουσίνη συνδέεται με τον τρισθενή σίδηρο σε όξινο pH και διατηρεί το σίδηρο εν διαλύσει ακόμα και στο αλκαλικό pH του λεπτού εντέρου. Πιστεύεται ότι η μουσίνη παραλαμβάνει επίσης σίδηρο από διάφορους υποκαταστάτες όπως τη βιταμίνη C, την ιστιδίνη και τη φρουκτόζη στο λεπτό έντερο.

ΑΙΜΙΚΟΣ ΣΙΔΗΡΟΣ

Παράγοντες που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι επηρεάζουν έστω και σε μικρό βαθμό την απορρόφηση του αιμικού σιδήρου είναι η βιταμίνη C, το κιτρικό οξύ, τα σάκχαρα και τα αμινοξέα που περιέχουν θείο (Anderson J., 1999). Οι παραπάνω ενώσεις συνδέονται με το σίδηρο που προέρχεται από την αίμη και σχηματίζουν με αυτόν χηλικές ενώσεις διευκολύνοντας την απορρόφηση του από το λεπτό έντερο. Επίσης θεωρείται ότι η παρουσία πρωτεϊνών στη διαίτα είναι ιδιαίτερα σημαντική για την απορρόφηση του αιμικού σιδήρου, καθώς οι πρωτεΐνες εμποδίζουν τον πολυμερισμό της αίμης που θα αποτελούσε ανασταλτικό παράγοντα για την απορρόφηση της από το λεπτό έντερο (Stipanuk et al, 1997).

- **Παθολογικές καταστάσεις:**

Σε διάφορες καταστάσεις που αυξάνεται η ερυθροποίηση, π.χ. αιμορραγία, αυξάνεται και η απορρόφηση τόσο του αιμικού όσο και του μη αιμικού σιδήρου. Μια άλλη κατάσταση που ευνοείται η απορρόφηση του σιδήρου είναι η αιμοχρωμάτωση (γενετική ασθένεια).

3.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Πολλοί διαιτητικοί παράγοντες εμποδίζουν την απορρόφηση του σιδήρου όπως οι παρακάτω.

ΜΗ ΑΙΜΙΚΟΣ ΣΙΔΗΡΟΣ

- Πολυφαινόλες

Τα πολυφαινολικά παράγωγα είναι παρόντα στη διατροφή του ανθρώπου ως συστατικά των φρούτων, των λαχανικών, των καρυκευμάτων, των οσπρίων και των δημητριακών. Η συγκέντρωσή τους μάλιστα είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ορισμένα ροφήματα όπως ο καφές, το τσάι, το κόκκινο κρασί, το κακάο και άλλα φυτικά αφεψημάτα (Hurrell et al, 1999). Η ικανότητα των πολυφαινολών να σχηματίζουν χηλικά παράγωγα με σίδηρο και άλλα μέταλλα (π.χ. Cu, Zn, Mg) πιθανότατα οφείλεται στον υψηλά βασεόφιλο χαρακτήρα του αρωματικού δακτυλίου που περιέχουν στο μόριό τους (Moran et al, 1997) και συνδέεται με την αντιοξειδωτική τους δράση (Saskia et al, 1998). Πιστεύεται ότι οι πολυφαινόλες που περιέχονται στα παραπάνω τρόφιμα σχηματίζουν αδιάλυτα σύμπλοκα με το σίδηρο στο γαστρεντερικό σωλήνα και καθιστούν τον μη αιμικό σίδηρο μη διαθέσιμο για απορρόφηση.

Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη συνολική περιεκτικότητα των λαχανικών πλούσιων σε πολυφαινόλες (π.χ. σπανάκι) και την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου που περιέχεται σε αυτά (Gillooly et al, 1983). Ανάλογη επίδραση στην απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου έχουν και οι πολυφαινόλες που βρίσκονται στον καφέ (φαινολικά οξέα), τα φυτικά αφεψημάτα (μονομερή φλαβονοειδή), το κόκκινο κρασί (φαινολικά οξέα, μονομερή φλαβονοειδή, ποικιλία πολυμερισμένων πολυφαινολών), το τσάι (φαινολικά μονομερή, πολυφαινόλες, ταννίνες) καθώς και στο μαύρο τσάι και το κακάο (σύμπλοκα προϊόντα πολυμερισμένων πολυφαινολών). Έχει διαπιστωθεί ερευνητικά ότι οποιοδήποτε ρόφημα παρέχει 20-50 mg πολυφαινολών μπορεί να προκαλέσει μείωση της απορρόφησης του μη αιμικού σιδήρου κατά 50-70% όταν καταναλώνεται με ένα τρόφιμο πλούσιο σε σίδηρο. Μάλιστα έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η σχετική απορρόφηση μη αιμικού Fe σχετίζεται με το ποσό των

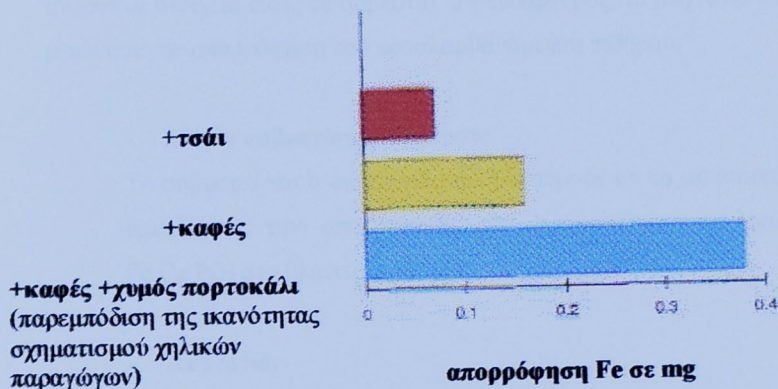
πολυφαινολών σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο: σχετική απορρόφηση μη αιμικού $Fe = 2 \times (mg \text{ πολυφαινολών} / \text{μερίδα})^{-0.5}$.

Το μαύρο τσάι έχει αποδειχθεί ότι έχει την ίδια σχεδόν επίδραση στην απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου με τον δυόσμο ενώ εμποδίζει σε μεγαλύτερο βαθμό την απορρόφηση μη αιμικού σιδήρου συγκριτικά με το κακάο, τον καφέ και το χαμομήλι (Hurrell et al, 1999). Ωστόσο, η επίδραση αυτή αναστρέφεται όταν γίνεται ταυτόχρονη κατανάλωση ενός τροφίμου που προάγει την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου, όπως ο χυμός πορτοκαλιού που περιέχει βιταμίνη C (βλ. σχήμα 6) (Institute of Medicine, 1993).

Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση τσαγιού με γάλα μπορεί να αναστείλει το σχηματισμό χηλικών παραγώγων με σίδηρο, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε μέταλλα και πρωτεΐνη (Trevisanato et al, 2000). Η υπόθεση αυτή αμφισβητείται από άλλους ερευνητές (Hurrell et al, 1999).

Καθίσταται συνεπώς σαφές ότι τα πολυφαινολικά παράγωγα μπορούν να παρεμποδίσουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου όταν καταναλώνονται μαζί με τρόφιμα που περιέχουν το συστατικό αυτό. Η δράση αυτή φαίνεται ότι είναι λιγότερο σημαντική όταν ληφθεί υπόψη η συνολική διατροφή ενός ατόμου που ενδεχομένως περιλαμβάνει την κατανάλωση παραγόντων που αναστέλλουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου αλλά και παραγόντων που την προάγουν. Κατά τον τρόπο αυτό έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση τσαγιού, για παράδειγμα, δεν επηρεάζει τα επίπεδα σιδήρου σε δυτικούς πληθυσμούς που πιθανότατα έχουν επαρκή αποθέματα σιδήρου όπως αυτά καθορίζονται από τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό. Αντίθετα σε πληθυσμούς που έχουν οριακά επίπεδα σιδήρου φαίνεται ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση τσαγιού και τα επίπεδα σιδήρου (Temme et al, 2002). Κατά την παροχή ωστόσο διαιτητικών συμβουλών, η επίδραση των πολυφαινολών στην απορρόφηση σιδήρου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Τέλος, η κατανάλωση για παράδειγμα μαύρου τσαγιού με τα γεύματα θα μπορούσε να αποτελέσει μια καλή μέθοδο μείωσης της διαθεσιμότητας του σιδήρου σε άτομα με υπερφόρτωση σιδήρου.

Σχήμα 6: Η απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου μειώνεται με την παρουσία τσαγιού και καφέ. Η επίδραση αυτή είναι πολύ μικρότερη όταν υπάρχει στο γεύμα βιταμίνη C (Πηγή: Institute of Medicine, 1993).



- **Οξαλικά οξέα**

Τα οξέα αυτά βρίσκονται στο σπανάκι, τα βατόμουρα, τη σοκολάτα, το τσάι και σε άλλα τρόφιμα. Ο σχηματισμός συμπλόκων με τον τρισθενή σίδηρο μειώνει την απορρόφησή του.

- **Φυτικά οξέα**

Τα φυτικά οξέα βρίσκονται σε διάφορα δημητριακά (π.χ. προϊόντα ολικής άλεσης) και λαχανικά (π.χ. καλαμπόκι). Πιστεύεται ότι σχηματίζουν σύμπλοκα με δύο ή τέσσερα ιόντα τρισθενούς σιδήρου, γεγονός που συντελεί στη μείωση της απορρόφησης του τρισθενούς σιδήρου.

- **EDTA**

Η ουσία αυτή απαντάται ως συντηρητικό σε τρόφιμα και σχηματίζει χηλικά σύμπλοκα με τον τρισθενή σίδηρο.

- **Φωσβιτίνη**

Η φωσβιτίνη είναι μια φωσφοπρωτεΐνη που βρίσκεται στον κρόκο του αυγού και περιέχει φωσφορυλιωμένη σερίνη. Αυτή με τη σειρά της ενώνεται με τον τρισθενή σίδηρο και εμποδίζει την απορρόφηση του.

- **Ορισμένες ενώσεις και ανόργανα στοιχεία**

Ορισμένες ενώσεις όπως τα άλατα φωσφόρου με ασβέστιο και ορισμένα ανόργανα στοιχεία όπως το ασβέστιο, ο ψευδάργυρος, το μαγγάνιο και το νικέλιο μειώνουν την απορρόφηση του προσλαμβανόμενου σιδήρου.

- **Άλατα ασβεστίου φωσφόρου:**

Το ασβέστιο και ο φώσφορος αλληλεπιδρούν με το μη αιμικό σίδηρο και εμποδίζουν την απορρόφηση του σχηματίζοντας χηλικά σύμπλοκα $\text{Fe}:\text{Ca}:\text{PO}_4$ στο βλεννογόνο χιτώνα του εντέρου.

- **Ασβέστιο:**

Όσον αφορά στο ασβέστιο επιδρά με ποικίλους τρόπους στην απορρόφηση του σιδήρου. Καταρχάς δρα στο εντεροκύτταρο επιβραδύνοντας την απορρόφηση του σιδήρου και επιδρά σε ένα βήμα της μεταφοράς του **αιμικού και μη αιμικού σιδήρου** (Hallberg, 1991). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η λήψη 300-600 mg ασβεστίου με μορφή φωσφορικού ασβεστίου, κιτρικού ασβεστίου, ανθρακικού ασβεστίου και χλωριούχου ασβεστίου μαζί με 18 mg θειικού σιδήρου μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου μέχρι και 70%. Η λήψη < 40 mg ασβεστίου φαίνεται ότι δεν επιδρά στην απορρόφηση του σιδήρου (Hallberg, 1998). Σημειώνεται ότι η ανασταλτική δράση του ασβεστίου έχει μεγαλύτερη ισχύ όταν το βασικό γεύμα που καταναλώνεται έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα σε σίδηρο.

- **Ψευδάργυρος:**

Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης σιδήρου και ψευδαργύρου είναι η μείωση της απορρόφησης και των δύο στοιχείων. Πιστεύεται ότι τα δύο στοιχεία ανταγωνίζονται καθώς ακολουθούν το ίδιο μονοπάτι για την απορρόφηση τους. Η ανασταλτική επίδραση του ψευδαργύρου στην απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου εξαρτάται από την αναλογία των δύο συστατικών. Έχει βρεθεί ότι η παρουσία του ψευδαργύρου σε αναλογία 1:1 και 2,5:1 (27 mg και 68,5 mg ψευδαργύρου) σε διάλυμα που περιέχει μη αιμικό σίδηρο εμποδίζει την απορρόφηση του σιδήρου κατά

66% και 80% αντίστοιχα. Ενδεχομένως, η αλληλεπίδραση των δύο στοιχείων να μειώνεται όταν συνυπάρχουν σε ένα ολόκληρο γεύμα.

- **Μαγγάνιο:**

Το μαγγάνιο επίσης αλληλεπιδρά με το μη αιμικό σίδηρο. Από πειράματα έχει βρεθεί ότι αν σε διάλυμα συνυπάρχει το μαγγάνιο και ο σίδηρος σε αναλογία 2,5:1 ή 5:1 η απορρόφηση του σιδήρου μειώνεται κατά 22 και 40% αντίστοιχα.

- **Νικέλιο:**

Το νικέλιο δρα συνεργιστικά με το σίδηρο επηρεάζοντας την αιματοποιητική λειτουργία. Η δράση αυτή έχει παρατηρηθεί μόνο με τον θειικό σίδηρο (δισθενής σίδηρος) και όχι με μείγμα θειικού και θειώδους σιδήρου. Παραδόξως, έχει βρεθεί ότι το νικέλιο αυξάνει την απορρόφηση του τρισθενούς σιδήρου.

ΑΙΜΙΚΟΣ ΣΙΔΗΡΟΣ

Η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου μειώνεται όταν χορηγείται ταυτόχρονα ασβέστιο. Ένας πιθανολογούμενος μηχανισμός, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι ότι το ασβέστιο επιδρά στη μεταφορά του σιδήρου. Παράλληλα, η έλλειψη πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της απορρόφησης, καθώς οι πρωτεΐνες, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι απαραίτητες για την αποφυγή του πολυμερισμού της αίμης που θα αποτελούσε ανασταλτικό παράγοντα για την απορρόφησή της από το λεπτό έντερο (Stipanuk et al 1997). Το γεγονός ότι η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου δε μειώνεται από τη δράση άλλων παραγόντων οφείλεται πιθανότατα στην προστατευτική δράση της σύνδεσης του με την αίμη (Hurrell et al., 2002).

- **Άλλοι περιβαλλοντικοί και παθολογικοί παράγοντες:** Παράγοντες που επιδρούν αρνητικά στην απορρόφηση του σιδήρου είναι η γρήγορη διέλευση της τροφής, η αχλωρυδρία (απουσία HCl από τα γαστρικό υγρό) που επηρεάζει κυρίως την απορρόφηση του τρισθενούς σιδήρου, διάφορα σύνδρομα δυσαπορρόφησης και η αλκαλοποίηση του περιβάλλοντος του στομάχου όπως π.χ. συμβαίνει κατά τη λήψη αντιδόξινων φαρμάκων.

- **Αποθέματα σιδήρου:** Η ρύθμιση της απορρόφησης του σιδήρου σε υγιείς ενήλικες επηρεάζεται από τα αποθέματα σιδήρου στον οργανισμό. Η απορρόφηση αυξάνεται, όταν τα αποθέματα σιδήρου είναι χαμηλά και ακολουθεί αντίθετη πορεία, όταν αυτά είναι υψηλά. Η αύξηση που μπορεί να πραγματοποιηθεί φτάνει στα 3-6 mg απορροφημένου σιδήρου ημερησίως όταν τα αποθέματα έχουν εξαντληθεί. Πάντως όπως έχει ήδη αναφερθεί η αύξηση στην απορρόφηση του αιμικού σιδήρου λόγω των χαμηλών αποθεμάτων σιδήρου είναι σαφώς μικρότερη από αυτή που παρατηρείται για το μη αιμικό σίδηρο (Baynes R., 1998). Ποσοστιαία η απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου σε άτομα με σιδηροπενική αναιμία μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 50%. Η απορρόφηση όταν τα αποθέματα βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα, μπορεί να μειωθεί κατά 0,5 mg. Συγκριτικά με τους άνδρες οι γυναίκες έχουν μικρότερα αποθέματα σιδήρου και μπορούν να απορροφήσουν μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου μέσω της διατροφής. Αντίθετα, τα υψηλά αποθέματα σιδήρου στους άνδρες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οδηγούν σε μείωση του ποσοστού του σιδήρου που απορροφάται.

Το...παράδοξο των φυτικών πρωτεϊνών

Η απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου από γεύματα που περιλαμβάνουν σημαντικά ποσοστά φυτικής πρωτεΐνης όπως σόγια, λαχανικά και ξηρούς καρπούς είναι περιορισμένη. Παρά το γεγονός ότι τα τρόφιμα αυτά περιέχουν πολλούς παράγοντες που εμποδίζουν την απορρόφηση του σιδήρου όπως φυτικά οξέα και πολυφαινόλες, φαίνεται ότι υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ της φυτικής πρωτεΐνης και του βαθμού αναστολής της απορρόφησης.

Η ανασταλτική επίδραση της πρωτεΐνης της σόγιας μειώνεται όταν λαμβάνει χώρα υδρόλυση των πρωτεϊνών, όπως συμβαίνει για παράδειγμα κατά τη ζύμωση, σε τέτοιο βαθμό ώστε προϊόντα όπως η σάλτσα σόγιας να δρουν ενεργητικά στην απορρόφηση του σιδήρου από μεμονωμένα γεύματα.

Οι φυτικές πρωτεΐνες μπορούν επίσης να συνδεθούν με τις πολυφαινόλες και να μειώσουν την ανασταλτική τους επίδραση όσον αφορά στην απορρόφηση του σιδήρου. Συνεπώς, κατά την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου εκτός από τις αλληλεπιδράσεις του σιδήρου με τους διάφορους υποκαταστάτες παίζουν ρόλο και οι επιμέρους αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποκαταστατών.

Πίνακας 2:Συγκεντρωτικός πίνακας όπου φαίνονται οι παράγοντες που επιδρούν ευεργετικά και ανασταλτικά στην απορρόφηση του σιδήρου (Πηγή: Linder, 1999)

Παράγοντες που ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου		
Συστατικά των τροφίμων		Ενδογενείς παράγοντες (Ευνοούν την απορρόφηση τόσο του αιμικού όσο και του μη αιμικού σιδήρου)
Ασκορβικό οξύ	Αιμικός-Μη αιμικός	Αυξημένη ερυθροποίηση όπως: • καταστάσεις υποξίας⁸ • αιμόλυση⁹ • αιμορραγία • παρουσία αλάτων κοβαλτίου (συνδέεται με απελευθέρωση ερυθροποιητίνης¹⁰)
Κιτρικό οξύ	Αιμικός-Μη αιμικός	
Γαλακτικό οξύ	Μη αιμικός	
Φρουκτόζη και άλλα σάκχαρα	Αιμικός	
Διαιτητική πρωτεΐνη	Αιμικός	
Αμινοξέα που περιέχουν θείο	Αιμικός	
Παράγοντας κρέατος	Μη αιμικός	Χαμηλά αποθέματα σιδήρου Ιδιοπαθή αίτια όπως αιμοχρωμάτωση (γενετική ανωμαλία)
Νικέλιο	Μη αιμικός	
Παράγοντες που αναστέλλουν την απορρόφηση του σιδήρου		
Συστατικά των τροφίμων		Ενδογενείς παράγοντες (μειώνουν την απορρόφηση τόσο του αιμικού όσο και του μη αιμικού σιδήρου)
Πολυφαινόλες	Μη αιμικός	Υψηλά αποθέματα σιδήρου
Οξαλικά οξέα	Μη αιμικός	Μόλυνση/ Φλεγμονή
Φυτικά οξέα	Μη αιμικός	Αχλωρυδρία
Άλατα ασβεστίου-φωσφόρου	Μη αιμικός	
Ασβέστιο	Αιμικός - Μη αιμικός	
Υπερβολική πρόσληψη ιόντων ψευδαργύρου, μαγγανίου	Μη αιμικός	
Νικέλιο	Αιμικός	
Έλλειψη διαιτητικής πρωτεΐνης	Αιμικός	
EDTA	Μη αιμικός	

⁹ **Αιμόλυση:** βλάβη ή καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων έτσι ώστε η αιμοσφαιρίνη που αυτά περιέχουν να απελευθερώνεται στο μέσο που τα περιβάλλει.

¹⁰ **Ερυθροποιητίνη:** πρωτεΐνη με ρυθμιστική ορμονική δράση στην ερυθροποίηση που παράγεται κυρίως από τους νεφρούς. Η παραγωγή ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών είναι ευθέως ανάλογη με τα επίπεδα ερυθροποιητίνης στο πλάσμα του αίματος.

3.9 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

Οι απαιτήσεις σε σίδηρο διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και κάποιες ιδιαίτερες καταστάσεις, όπως η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός. Η συνιστώμενη πρόσληψη σιδήρου για κάθε ομάδα του πληθυσμού φαίνεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Συνιστώμενη πρόσληψη για το σίδηρο- ανώτερο επίπεδο ανοχής σιδήρου (Upper Level) για κάθε ομάδα πληθυσμού (Πηγή: IOM-RDA 2001).

Ομάδα πληθυσμού	RDA (mg/ημέρα)	UL (Upper Level) (mg/ημέρα)
Βρέφη		
0-6 μηνών	0,27 (επαρκής πρόσληψη)	40
7-12 μηνών	11	40
Παιδιά		
1-3 ετών	7	40
4-8 ετών	10	40
Έφηβοι		
Αγόρια (9-13 ετών)	8	40
Κορίτσια (9-13 ετών)	8	40
Άνδρες		
14-18 ετών	11	45
>18 ετών	8	45
Γυναίκες		
14-18 ετών	15	45
19-50 ετών	18	45
>50 ετών	8	45
Εγκυες	27	45
Θηλάζουσες		
<18 ετών	10	45
> 18 ετών	9	45

3.10 ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ –ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Κατά τον εμπλουτισμό των τροφίμων οι περισσότερες δυσκολίες παρουσιάζονται για την πρόσθεση του σιδήρου και την εξασφάλιση της επαρκούς του απορρόφησης. Το σημαντικότερο πρόβλημα που προκύπτει είναι ότι οι υδατοδιαλυτές μορφές του σιδήρου, που είναι και οι περισσότερο βιοδιαθέσιμες, συχνά προσδίδουν ανεπιθύμητα χαρακτηριστικά στο τρόφιμο που προστίθενται, όπως δυσάρεστη γεύση και οσμή. Για παράδειγμα όταν προστίθεται υδατοδιαλυτός σίδηρος σε δημητριακά μπορεί το προϊόν να παρουσιάσει τάγγιση¹¹. Από την άλλη πλευρά οι μη υδατοδιαλυτές μορφές του σιδήρου, όπως είναι ο στοιχειακός σίδηρος, μπορεί να απορροφώνται σε τόσο μικρό βαθμό, ώστε τελικά να μην αποφέρουν κανένα θεραπευτικό όφελος στον οργανισμό.

Η επιλογή της μορφής του προστιθέμενου σιδήρου αποτελεί ωστόσο μια μόνο πλευρά του προβλήματος. Μια άλλη σημαντική δυσκολία είναι η εξασφάλιση της επαρκούς απορρόφησης του σιδήρου που περιέχεται σε ένα εμπλουτισμένο τρόφιμο, δεδομένης της παρουσίας παραγόντων που αναστέλλουν την απορρόφηση του σιδήρου, τόσο στο ίδιο το εμπλουτισμένο τρόφιμο όσο και στη γενικότερη δίαιτα του ατόμου. Ο κυριότερος αναστολέας της απορρόφησης του σιδήρου είναι τα φυτικά οξέα (6-φωσφοινοσιτόλη) που επηρεάζουν ακόμα και τις ενώσεις του σιδήρου με μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα.

Κατ' αυτό τον τρόπο υπάρχουν δύο κύρια εμπόδια που πρέπει να ξεπεραστούν κατά τη διαδικασία εμπλουτισμού των τροφίμων: Το πρώτο είναι η επιλογή μιας μορφής σιδήρου που δεν προκαλεί δυσάρεστες αλλαγές στα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του τροφίμου στο οποίο προστίθεται και που απορροφάται σε ικανοποιητικό βαθμό. Το δεύτερο είναι η ελαχιστοποίηση της δράσης των παραγόντων που μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου, ώστε να εξασφαλιστεί η μέγιστη δυνατή απορρόφησή του.

Σε ένα βαθμό τα εμπόδια αυτά μπορούν να ξεπεραστούν. Τα εμπλουτισμένα με σίδηρο τρόφιμα, που φαίνεται να βελτιώνουν τα επίπεδα σιδήρου του πληθυσμού

¹¹ **Τάγγιση:** αλλοίωση των τροφίμων που περιέχουν λιπαρές ουσίες, η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση δυσάρεστης οσμής και γεύσης και μερικές φορές από μεταβολή του χρώματος.

στον οποίο απευθύνονται, είναι τα γάλατα βρεφικής ηλικίας, τα δημητριακά πρωινού για βρέφη και η ζάχαρη. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε όλα τα παραπάνω τρόφιμα προστέθηκαν παράγοντες που αυξάνουν την απορρόφηση του σιδήρου όπως το ασκορβικό οξύ. Ο εμπλουτισμός βασικών τροφίμων όπως το κοινό αλεύρι και το καλαμποκάλευρο, φαίνεται ότι δεν αποτελεί αποτελεσματική στρατηγική για την αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας. Η μειωμένη αποτελεσματικότητα αυτών των τροφίμων, ως πιθανών μέσων για τη βελτίωση των επιπέδων σιδήρου σε ορισμένους πληθυσμούς, οφείλεται στη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του περιεχόμενου σιδήρου και την υψηλή περιεκτικότητα των προϊόντων αυτών σε φυτικά οξέα (Hurrell, 2002).

- **Επιλογή της κατάλληλης μορφής σιδήρου για τον εμπλουτισμό των τροφίμων**

Μία λίστα των μορφών σιδήρου που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εμπλουτισμό τροφίμων δίνεται στον πίνακα 4. Αυτές οι μορφές διαφέρουν ως προς το βαθμό απορρόφησής τους και το βαθμό που επηρεάζουν τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά των τροφίμων. Ο βαθμός απορρόφησης εξαρτάται από τη διαλυτότητα του σιδήρου στις γαστρικές εκκρίσεις κατά την πέψη. Από τις υδατοδιαλυτές μορφές του σιδήρου ο θειικός σίδηρος διαλύεται ταχύτατα στο γαστρικό υγρό και παρουσιάζει το μεγαλύτερο βαθμό απορρόφησης. Ο φουμαρικός σίδηρος, που ανήκει στην ίδια κατηγορία, διαλυτοποιείται πλήρως στο γαστρικό υγρό αλλά η διαδικασία αυτή διαρκεί πολύ περισσότερο. Στο τέλος του πίνακα διακρίνονται οι μορφές του σιδήρου που δεν διαλύονται σε μεγάλο βαθμό στο περιβάλλον του στομάχου και που κατά συνέπεια απορροφώνται λιγότερο από τις υπόλοιπες. Καθίσταται σαφές ότι η καλύτερη μορφή σιδήρου που θα μπορούσε να επιλεγεί είναι ο θειικός σίδηρος. Η αμέσως επόμενη επιλογή είναι ο φουμαρικός σίδηρος.

Θειικός σίδηρος: Παρουσιάζει τη μεγαλύτερη σχετική απορρόφηση (=100) και έχει προστεθεί σε γάλατα βρεφικής ηλικίας, ψωμί και μακαρόνια. Προκαλεί όμως τάγγιση, όταν χρησιμοποιηθεί για τον εμπλουτισμό αλευριού και δυσάρεστες χρωματικές αλλαγές όταν προστεθεί στο κακάο, το αλάτι και ορισμένα δημητριακά με φρούτα (Rao, 1985). Σε υγρά μπορεί να προκαλέσει μεταλλική γεύση.

Πίνακας 4: Ενώσεις σιδήρου που χρησιμοποιούνται για τον εμπλουτισμό τροφίμων.

Ενώσεις σιδήρου	Fe %	Σχετική βιοδιαθεσιμότητα		Πιθανότητα πρόκλησης δυσάρεστων οργανοληπτικών χαρακτηριστικών	Σχετικό κόστος
		Ποντίκια	Άνθρωπος		
Πλήρως υδατοδιαλυτές					
Θεικός (δισθενής) σίδηρος · 7 H ₂ O	20	100	100	Υψηλή	1,0
Ξηρός θεικός σίδηρος (δισθενής)	33	100	100		0,7
Γλακονικός (δισθενής) σίδηρος	12	97	89		5,1
Γαλακτικός (δισθενής) σίδηρος	19	-	106		4,1
Τρισθενής Αμμωνιοσίδηρος με κιτρικό οξύ	18	107	—		2,1
Θεικός (δισθενής) αμμωνιοσίδηρος	14	99	—		2,1
Μερικώς υδατοδιαλυτές- Διαλυτές σε αραιό οξύ					
Φουμαρικός (δισθενής) σίδηρος	33	95	100	Χαμηλή	1,3
Ηλεκτρικός (δισθενής) σίδηρος	35	119	92		0,7
Σακχαρώδης σίδηρος (τρισθενής)	10	92	74		5,2
Τρισθενής σίδηρος με Γλυκεροφωσφορικό οξύ	15	93	—		10,5
Κιτρικός (δισθενής) σίδηρος	24	76	74		3,9
Ταρταρικός (δισθενής) σίδηρος	22	77	62		3,9

Ενώσεις σιδήρου	Fe %	Σχετική βιοδιαθεσιμότητα		Πιθανότητα πρόκλησης δυσάρεστων οργανοληπτικών χαρακτηριστικών	Σχετικό κόστος κατά προσέγγιση
		Ποντίκια	Άνθρωπος		
Αδιάλυτες ενώσεις στο νερό - Μερικώς διαλυτές σε αραιό οξύ					
Τρισθενής σίδηρος με πυροφωσφορικό οξύ	25	45-48	21-74	Πολύ μικρή	2,3
Τρισθενής σίδηρος με ορθοφωσφορικό οξύ	28	6-46	25-32		4,1
Στοιχειακός ηλεκτρολυτικός σίδηρος	97	16-70	75		3
Ανηγμένος με H	97	13-54	13-148		3
Ανηγμένος με CO	97	12-32	-		3
Ατομικός	97	-	-		3
Καρβονυλικός	99	-	5-20		3

Φουμαρικός σίδηρος: Η μορφή αυτή του σιδήρου έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για τον εμπλουτισμό δημητριακών στην Ευρώπη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εμπλουτισμό της σκόνης σοκολάτας (Hurrell, 2002). Σε ενήλικες έχει βρεθεί ότι ο φουμαρικός σίδηρος απορροφάται το ίδιο καλά με το θεικό σε δημητριακά που προορίζονται για βρέφη και από το ρόφημα της σοκολάτας. Ο φουμαρικός σίδηρος μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο χρώμα και τη γεύση των τροφίμων στα οποία προστίθεται αλλά σε μικρότερο βαθμό από το θεικό σίδηρο.

Σίδηρος που προστίθεται με την τεχνική της ενδοθυλάκωσης: Ο θεικός (δισθενής) σίδηρος και ο φουμαρικός (δισθενής) σίδηρος υπάρχουν στο εμπόριο ενωμένοι με υδρογονωμένα λίπη, μαλτοδεξτρίνη και αιθυλοκυτταρίνη και προστίθενται στα τρόφιμα με την τεχνική της ενδοθυλάκωσης (Wiemeer, 1985). Η βιοδιαθεσιμότητα του θεικού σιδήρου που βρίσκεται σε θυλάκια εξαρτάται από το πάχος της κάψουλας και το υλικό που χρησιμοποιείται για την επικάλυψή της. Η

επικάλυψη αποτελεί το φυσικό διαχωριστικό μέσο του σιδήρου από την τροφή και θα μπορούσε να επηρεάσει τις οργανοληπτικές αλλαγές που επιτελούνται στα τρόφιμα μετά την πρόσθεση σιδήρου. Ο θειικός σίδηρος έχει προστεθεί με επιτυχία μέσω της τεχνικής αυτής σε δημητριακά πρωινού που προορίζονται για βρέφη. Για να περιοριστεί η πιθανότητα οξείδωσης του λίπους των προϊόντων υπό την παρουσία του θειικού σιδήρου, στα θυλάκια προστέθηκαν υδρογωνομένα λίπη ή μονο- ή διγλυκερίδια. Ένα τεχνικό πρόβλημα που εξακολουθεί να υπάρχει είναι η αντοχή της κάψουλας όπου περιέχεται ο σίδηρος στη θερμότητα. Το περίβλημα είναι θερμοευαίσθητο και αν διαλυθεί, προκύπτουν τα ίδια προβλήματα με την αλλαγή του χρώματος των τροφίμων με αυτά που παρουσιάζονται χωρίς την τεχνική της ενδοθυλάκωσης. Προκύπτει συνεπώς η ανάγκη δημιουργίας ανθεκτικών περιβλημάτων στις υψηλές θερμοκρασίες που παράλληλα να μην επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου.

Στοιχειακός σίδηρος: Ο στοιχειακός σίδηρος είναι ο ελεύθερος σίδηρος (δεν είναι ενωμένος σίδηρος) σε ανηγμένη μορφή και χρησιμοποιείται κυρίως για εμπλουτισμό αλεύρων και προϊόντων με βάση τα δημητριακά (π.χ. δημητριακά πρωινού). Υπάρχουν πολλές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ανηγμένου σιδήρου (π.χ. υδρογόνωση, αναγωγή με CO, ηλεκτρολυτικές διαδικασίες κλπ). Η διαλυτότητα του στοιχειακού σιδήρου εξαρτάται τελικά από το μέγεθος των σωματιδίων, το σχήμα, τη συνολική επιφάνεια, την καθαρότητά του και την παρουσία πόρων. Η χρησιμότητα των διαφόρων μορφών στοιχειακού σιδήρου πρόσφατα μελετήθηκε από μια ομάδα ειδικών (Sustain Elemental Iron Task Force, DC, 2001) οι οποίοι κατάληξαν στο συμπέρασμα ότι ο σίδηρος που έχει προκύψει με τη διαδικασία της ηλεκτρόλυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εμπλουτισμό τροφίμων. Η μορφή αυτή του στοιχειακού σιδήρου παρουσιάζει το μισό περίπου ποσοστό απορρόφησης από αυτό του θειικού σιδήρου. Αυτό σημαίνει ότι για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα πρέπει να προστίθεται η διπλάσια περίπου ποσότητα στοιχειακού σιδήρου συγκριτικά με το θειικό σίδηρο.

Ενώσεις φωσφορικού (τρισθενούς) σιδήρου: Οι ενώσεις του τρισθενή σιδήρου με πυροφωσφορικό και ορθοφωσφορικό οξύ έχουν χρησιμοποιηθεί από ευρωπαϊκές εταιρίες για τον εμπλουτισμό δημητριακών πρωινού και σοκολάτας σε σκόνη. Από τα λιγοστά διαθέσιμα στοιχεία φαίνεται ότι ο τρισθενής σίδηρος που είναι ενωμένος με

πυροφωσφορικό οξύ παρουσιάζει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από τις ενώσεις του σιδήρου με ορθοφωσφορικό οξύ, ενώ παρουσιάζει το μισό περίπου ποσοστό απορρόφησης από αυτό του θεικού σιδήρου.

- **Ελαχιστοποίηση της δράσης των παραγόντων που μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου**

Το φυτικό οξύ, τα μείγματα φαινολών, το ασβέστιο και ορισμένες πρωτεΐνες του γάλατος ή της σόγιας είναι κοινοί αναστολείς της απορρόφησης σιδήρου. Πέρα από τη μείωση της απορρόφησης του σιδήρου που βρίσκεται σε φυσικά τρόφιμα, μειώνουν αισθητά και την απορρόφηση του σιδήρου εμπλουτισμένων τροφίμων, καθώς σχηματίζουν αδιάλυτα σύμπλοκα στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Το φυτικό οξύ είναι παρόν στα δημητριακά, που αποτελούν πολύ συχνά τρόφιμα που χρησιμοποιούνται ως μέσα για τον εμπλουτισμό με σίδηρο. Τα μείγματα πολυφαινολών εμφανίζονται σε προϊόντα με βάση τη σοκολάτα, ενώ όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι πλούσια σε ασβέστιο. Το φυτικό οξύ και οι πολυφαινόλες είναι οι πιο ισχυροί αναστολείς και η απορρόφηση του σιδήρου από ορισμένα τρόφιμα που τα περιέχουν μπορεί να είναι μη αποδεκτά χαμηλή, αν δεν εξουδετερωθούν οι παραπάνω παράγοντες.

Υπάρχουν τρεις τρόποι εξουδετέρωσης των προαναφερθέντων αναστολέων για τα εμπλουτισμένα τρόφιμα:

- i. η προσθήκη ασκορβικού οξέος ή νατρίου EDTA μαζί με το σίδηρο στο τρόφιμο που προορίζεται για εμπλουτισμό
- ii. η προσθήκη του σιδήρου με μορφή τέτοια που να μην αλληλεπιδρά με αναστολείς (NaFeEDTA, δισθενή διγλυκονικό σίδηρο, αιμικό σίδηρο)
- iii. η εξουδετέρωση ή η αφαίρεση του φυτικού οξέος.

Ασκορβικό οξύ

Το ασκορβικό οξύ είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο πρόσθετο που χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της απορρόφησης του σιδήρου στα εμπλουτισμένα τρόφιμα. Αυξάνει κατά πολλές φορές την απορρόφηση του σιδήρου σε όποια μορφή και αν χρησιμοποιείται στα εμπλουτισμένα τρόφιμα. Το ασκορβικό οξύ δρα τόσο στο

στομάχι όσο και στο δωδεκαδάχτυλο ως διαλύτης και ως παράγοντας αναγωγής. Ανάγει τον τρισθενή σίδηρο σε δισθενή, διατηρώντας το σίδηρο διαλυτό, καθώς το pH αυξάνεται στο δωδεκαδάχτυλο. Έχει αποδειχτεί ότι το ασκορβικό οξύ είναι αποτελεσματικό στο να μειώνει τα αρνητικά αποτελέσματα των αναστολέων όπως του ασβεστίου ή των πρωτεϊνών του γάλατος (Steckel et al 1986), του φυτικού οξέος, των πολυφαινολών και των προϊόντων σόγιας.

Το ασκορβικό οξύ έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει την απορρόφηση πολλών μορφών σιδήρου που χρησιμοποιούνται σε ευρεία κλίμακα για τον εμπλουτισμό τροφίμων όπως του θεικού (δισθενή) σιδήρου, του φουμαρικού (δισθενή) σιδήρου, του ορθοφωσφορικού άλατος τρισθενούς σιδήρου και του στοιχειακού σιδήρου που έχει παραχθεί με την τεχνική της ηλεκτρόλυσης. Πάντως οι περισσότερες έρευνες που έχουν γίνει αφορούν το θεικό (δισθενή) σίδηρο. Η αύξηση της ποσότητας του ασκορβικού οξέος επιφέρει σε γενικές γραμμές αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου (Davidsson L. et al 1998) στα προς εμπλουτισμό τρόφιμα, υπάρχει όμως συχνά ένα επίπεδο ασκορβικού οξέος- plateau πάνω από το οποίο η απορρόφηση του σιδήρου δεν αυξάνεται (Steckel L. et al., 1986).

Μια μοριακή αναλογία ασκορβικού οξέος προς σίδηρο 2:1 (αναλογία βάρους 6:1) έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την απορρόφηση σιδήρου δύο με δώδεκα φορές σε ενήλικες γυναίκες που κατανάλωσαν βρεφικό γάλα, βρεφικά δημητριακά και χυλό καλαμποκιού ενισχυμένο με θεικό (δισθενή) σίδηρο. Η ίδια αναλογία αυξάνει την απορρόφηση του σιδήρου τρεις φορές σε παιδιά που κατανάλωσαν ένα σοκολατούχο ρόφημα εμπλουτισμένο με θεικό (δισθενή) σίδηρο, δύομισι φορές σε ενήλικες που κατανάλωσαν ένα ρόφημα με χλωριούχο άλας τρισθενούς σιδήρου και δύο φορές σε βρέφη που κατανάλωσαν βρεφικό γάλα εμπλουτισμένο με θεικό (δισθενή) σίδηρο (Steckel et al., 1986).

Όταν η συγκέντρωση του φυτικού οξέος είναι υψηλή στο προς εμπλουτισμό τρόφιμο, μια μοριακή αναλογία ασκορβικού οξέος προς σίδηρο 2:1 μπορεί να μην είναι αρκετή. Συγκεκριμένα, μια μοριακή αναλογία 3:1 ήταν απαραίτητη, για να διπλασιαστεί στους ενήλικες η απορρόφηση του θεικού (δισθενούς) σιδήρου από έναν εμπλουτισμένο χυλό καλαμποκιού (Disler, 1975).

Συμπερασματικά, έρευνες έχουν δείξει ότι μια μοριακή αναλογία ασκορβικού οξέος προς σίδηρο τουλάχιστον 2:1 αυξάνει την απορρόφηση των διαλυτών μορφών σιδήρου από προϊόντα γάλατος ή τρόφιμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικό οξύ. Ωστόσο, σε τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικό οξύ ή πολυφαινόλες απαιτείται η αναλογία ασκορβικού οξέος προς σίδηρο να είναι τουλάχιστον 4:1, προκειμένου να αυξάνεται η απορρόφηση του σιδήρου.

Υπάρχει μια αβεβαιότητα όσον αφορά την επίδραση του ασκορβικού οξέος στην απορρόφηση των αδιάλυτων μορφών σιδήρου. Όσον αφορά τις ηλεκτρολυτικές μορφές σιδήρου και το φωσφορικό σίδηρο δεν υπάρχουν σαφή συμπεράσματα για την ποσότητα ασκορβικού οξέος που απαιτείται για την αύξηση της απορρόφησης σιδήρου. Με το φουμαρικό (δισθενή) σίδηρο υπάρχει ο ενδοιασμός ότι επειδή ο σίδηρος με αυτή τη μορφή δεν εισέρχεται ολοσχερώς στην κοινή δεξαμενή, το ασκορβικό οξύ μπορεί να επιδρά πολύ λίγο ή και καθόλου στην απορρόφηση. Περαιτέρω έρευνες απαιτούνται προς αυτή την κατεύθυνση.

Ένα πρόβλημα που αφορά την προσθήκη ασκορβικού οξέος για την ενίσχυση της απορρόφησης σε εμπλουτισμένα τρόφιμα είναι ότι το ασκορβικό οξύ υφίσταται απώλειες κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης και της παρασκευής των τροφίμων. Οι απώλειες του ασκορβικού οξέος κατά την αποθήκευση των τροφίμων μπορεί να είναι πολύ μεγάλες, όταν οι συνθήκες περιβάλλοντος είναι υγρές και ζεστές. Τεχνικές που μπορεί να αποτρέψουν τις απώλειες του ασκορβικού οξέος κατά την αποθήκευση είναι η υψηλής ποιότητας συσκευασία και η τεχνική της μικροενθλάκωσης. Αυτές οι λύσεις όμως μπορεί να είναι ακριβές και δεν εμποδίζουν τις απώλειες του ασκορβικού οξέος κατά την παρασκευή των τροφίμων (Hurrell, 2002).

Νάτριο EDTA

Το νάτριο EDTA έχει αποδειχτεί ότι αύξησε την απορρόφηση σιδήρου σε ενήλικες που κατανάλωσαν εμπλουτισμένο σε θεικό (δισθενή) σίδηρο ρύζι ή βρεφικά δημητριακά με βάση το σιτάρι. Στο συγκεκριμένο ρύζι εάν η μοριακή αναλογία νατρίου EDTA προς σίδηρο ήταν 1:1, η απορρόφηση σιδήρου ήταν διπλάσια, αν όμως η μοριακή αναλογία νατρίου EDTA προς σίδηρο ήταν μεταξύ του 0,25 και 0,5:1 η απορρόφηση ήταν τριπλάσια. Στα πλούσια σε φυτικό οξύ δημητριακά

πρωινού η απορρόφηση σιδήρου ήταν πιο αποτελεσματική όταν η μοριακή αναλογία νατρίου EDTA προς σίδηρο ήταν 1:1.

Πάντως θεωρείται ότι το νάτριο EDTA δεσμεύει το σίδηρο σε ένα διαλυτό σύμπλοκο στο γαστρεντερικό σωλήνα εμποδίζοντας τον από το να σχηματίζει αδιάλυτα μη απορροφήσιμα σύμπλοκα με διαιτητικούς αναστολείς ή υδροξυλικά ιόντα. Το κύριο πλεονέκτημα του σε σχέση με το ασκορβικό οξύ είναι ότι είναι σταθερό κατά τη διαδικασία της αποθήκευσης και της παρασκευής.

Δυστυχώς το νάτριο EDTA σύμφωνα με τα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών δε φαίνεται να επηρεάζει την απορρόφηση των αδιάλυτων μορφών σιδήρου όπως είναι ο φουμαρικός δισθενής σίδηρος (Fidler et al, 2001). Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται στο ότι οι μορφές αυτές του αδιάλυτου σιδήρου συνδυάζονται με άλλα μέταλλα και άλλα συστατικά της τροφής πριν αυτά διαλυθούν στο γαστρικό υγρό.

Δεδομένου ότι η χρησιμότητα του νατρίου EDTA περιορίζεται στην ενίσχυση της απορρόφησης μόνο των διαλυτών μορφών σιδήρου η χρησιμοποίησή του για τον εμπλουτισμό τροφίμων έναντι του NaFeEDTA δικαιολογείται μόνο λόγω του χαμηλότερου κόστους του και της νομοθεσίας.

NaFeEDTA

Η χρήση του NaFeEDTA για τον εμπλουτισμό τροφίμων με σίδηρο έχει σημαντικά πλεονεκτήματα. Καταρχάς παρουσία φυτικού οξέος, ο σίδηρος απορροφάται δύο έως τρεις φορές καλύτερα με τη μορφή του NaFeEDTA σε σχέση με το δισθενή θειικό σίδηρο. Επίσης ο σίδηρος με τη μορφή του NaFeEDTA δεν οξειδώνει τα λίπη κατά την οξείδωση των σιτηρών και αντίθετα με άλλες διαλυτές μορφές σιδήρου δεν προκαλεί ιζηματοποίηση των πεπτιδίων όταν προστίθεται σε σάλτσα ψαριού ή σάλτσα σόγιας. Απουσία φυτικού οξέος το NaFeEDTA έχει μια απορρόφηση παρόμοια με αυτή του θειικού δισθενούς σιδήρου.

Τα μειονεκτήματα του είναι το υψηλό του κόστος (έξι φορές ακριβότερο από το θειικό (δισθενή) σίδηρο και η τάση του να σχηματίζει μη επιθυμητές χρωματικές αλλοιώσεις όπως και ο θειικός (δισθενής) σίδηρος. Πρόσφατα εγκρίθηκε από την αρμόδια επιτροπή για τα πρόσθετα του WHO (FAO/WHO Expert Committee on

Food Additives) αλλά δεν έχει επιτραπεί η χρήση του σε εθνικό επίπεδο (FAO/WHO, 1999).

Διγλυκονικός δισθενής σίδηρος

Το πλεονέκτημα του διγλυκονικού (δισθενή) σιδήρου σε σχέση με το EDTA είναι ότι είναι πιο «φυσικός». Ωστόσο είναι πιο ακριβός και προωθεί την οξείδωση των λιπών στα σιτηρά που αποθηκεύονται και προκαλεί αλλοιώσεις στο χρώμα των τροφίμων όπως και άλλες διαλυτές μορφές σιδήρου. Ένα άλλο μεγάλο μειονέκτημα είναι ότι είναι κατοχυρωμένο ως ευρεσιτεχνία και διατίθεται στην αγορά αποκλειστικά από τα Albion Laboratoires, Clearfield, UT είναι λοιπόν αρκετά δύσκολο να υπάρξουν έρευνες που θα αμφισβητήσουν τον ισχυρισμό της εταιρίας ότι ασκεί δηλαδή προστατευτική δράση απέναντι στο φυτικό οξύ.

Πάντως είναι γεγονός ότι οι ως τώρα αναφορές για τον ακριβή βαθμό της βιοδιαθεσιμότητας του διγλυκονικού (δισθενούς) σιδήρου στη βιβλιογραφία είναι αντιφατικές. Εντούτοις, είναι γενικά αποδεκτό ότι ο διγλυκονικός (δισθενής) σίδηρος είναι μια καλά απορροφήσιμη μορφή σιδήρου, που ίσως είναι προστατευτική απέναντι στο φυτικό οξύ. Παρ' αυτά το υψηλό του κόστος και η τάση του να προκαλεί ανεπιθύμητες οργανοληπτικές αλλαγές, τον κάνουν ακατάλληλο για τον εμπλουτισμό κάποιων τροφίμων. Γενικά φαίνεται ότι ενδείκνυται ιδιαίτερα για εμπλουτισμό του γάλατος και των γαλακτοκομικών προϊόντων (Olivares et al, 1997).

Αιμοσφαιρίνη

Αποξηραμένα ερυθρά αιμοσφαίρια προστέθηκαν σε φαγητά ως πηγές βιοδιαθέσιμου σιδήρου. Ο αιμικός σίδηρος μέχρι να αποχωριστεί από την αίμη προστατεύεται από τους διάφορους αναστολείς που προαναφέρθηκαν. Η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου κυμαίνεται από 15 έως 35% ανάλογα με τα επίπεδα σιδήρου. Παρόλο που τα εμπλουτισμένα με αιμοσφαιρίνη τρόφιμα έχει δείχτει ότι βελτιώνουν τα επίπεδα σιδήρου, η ευρεία χρήση της αιμοσφαιρίνης είναι απίθανη λόγω του έντονου χρώματος της, της χαμηλής περιεκτικότητάς της σε σίδηρο (0,34%), της πιθανότητας μετάδοσης λοιμώξεων και τις δυσκολίες που παρουσιάζονται στη συλλογή, την αποξήρανση και την αποθήκευση (Hurrell, 2002).

Εξουδετέρωση φυτικού οξέος

Είναι τεχνικά δυνατό να εξουδετερωθεί ενζυμικά πλήρως το φυτικό οξύ στα δημητριακά και στα τρόφιμα που βασίζονται στα όσπρια. Αυτή η τεχνική συμβάλλει στην αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου με χαμηλό κόστος. Η απορρόφηση του σιδήρου αυξάνεται σημαντικά (ακόμα και πέντε φορές μεγαλύτερη από την αρχική απορρόφηση) μόνο σε περίπτωση που το φυτικό οξύ απομακρυνθεί πλήρως, γιατί ακόμα και μικρή ποσότητα φυτικού οξέος, μπορεί να εμποδίσει σημαντικά την απορρόφηση. Για να δράσουν τα ένζυμα που διασπούν το φυτικό οξύ (φυτάσες), απαιτείται το τρόφιμο να διατηρηθεί σε βέλτιστο pH και θερμοκρασία (pH:5, θερμοκρασία 50 °C) (Egli, 2001).

3.11 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ-ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ

Παρά το γεγονός ότι τα φαινόμενα τοξικότητας από σίδηρο δεν είναι τόσο συχνά όσο η σιδηροπενική αναιμία, είναι εξίσου ή περισσότερο επικίνδυνα καθώς αφορούν βλάβες στο ήπαρ, την καρδιά, το πάγκρεας και άλλα όργανα. Η «υπερφόρτωση» του σώματος με σίδηρο και η εμφάνιση συμπτωμάτων τοξικότητας λαμβάνει χώρα όταν υπάρχει περίσσεια σιδήρου στο σώμα, της τάξης των 4 gr (UNICEF/UNU/WHO/MI Technical Workshop, 1998).

Η τοξικότητα μπορεί να οφείλεται καταρχάς σε γενετικά αίτια (αιμοχρωμάτωση που σχετίζεται με αυξημένη απορρόφηση σιδήρου και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα). Η συχνότητα εμφάνισης της αιμοχρωμάτωσης που οφείλεται σε γενετικά αίτια υπολογίζεται σε 0,3-0,5% στους Καυκάσιους (ομοζυγώτες). Οι ετεροζυγώτες Καυκάσιοι ανέρχονται σε 8-15% (Groff, 2000). Τα άτομα που είναι ετεροζυγώτες (όσον αφορά την αιμοχρωμάτωση) εμφανίζουν μόνο υψηλά επίπεδα σιδήρου χωρίς δυσλειτουργία των οργάνων. Ο όρος αιμοσιδήρωση χρησιμοποιείται σε τέτοιες καταστάσεις, όταν δηλαδή απουσιάζουν οι βλάβες στα όργανα.

Η αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αποθεμάτων σιδήρου που είναι 20-50 φορές μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά και τη συσσώρευση 20-40 gr πλεονάσματος σιδήρου (Stipanuk, 2000).

Άλλα αίτια τοξικότητας αναφέρονται στη συνέχεια:

- α) Υποπλαστική αναιμία (συσσώρευση σιδήρου λόγω μεταγγίσεων αίματος)
- β) Διάφοροι τύποι αναιμίας όπως θαλασσαιμία, όπου η ερυθροποίηση είναι ανεπαρκής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου και τη συσσώρευση του σιδήρου λόγω των συχνών μεταγγίσεων.
- γ) Υπερβολική πρόσληψη σιδήρου όπως συμβαίνει στη φυλή Bantu της Αφρικής, όπου καταναλώνεται ένα είδος μπίρας που περιέχει 40-80 mg σιδήρου ανά λίτρο (υπολογιζόμενη πρόσληψη σιδήρου λόγω της κατανάλωσης αυτής της μπίρας 50-100 mg ανά ημέρα).
- δ) Χρόνια λήψη φαρμακολογικών δόσεων σιδήρου. Ασθενείς που λάμβαναν 160-1200 mg σιδήρου ημερησίως για μια δεκαετία ανέπτυξαν δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση και πέθαναν από κίρρωση, διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια (Schuermann, 2001).
- ε) Συσσώρευση σιδήρου λόγω υποκείμενης νόσου στο ήπαρ όπως αλκοολική κίρρωση.

Τα πρώιμα σημάδια της ύπαρξης πλεονάζοντος σιδήρου είναι η αύξηση των επιπέδων σιδήρου στο αίμα, της φερριτίνης και του κορεσμού της τρανσφερίνης. Στη συνέχεια καθώς αυξάνονται τα αποθέματα του σιδήρου, εναποτίθεται αιμοσιδηρίνη σε διάφορα όργανα (Stipanuk, 2000). Στις παραπάνω περιπτώσεις ο σίδηρος συσσωρεύεται στα παρεγχυματικά κύτταρα διαφόρων οργάνων οδηγώντας σε διάφορες κλινικές καταστάσεις όπως διαβήτη (βλάβη στο πάγκρεας), καρδιακή ανεπάρκεια (βλάβη του μυοκαρδίου) και κίρρωση (βλάβη στο ήπαρ).

Πριν την ύπαρξη των σημερινών εργαστηριακών μεθόδων η διάγνωση της τοξικότητας από την λήψη σιδήρου γινόταν από τις παθολογικές αλλαγές που προκαλούνταν (π.χ. κίρρωση) κυρίως σε άνδρες περίπου στην ηλικία των 50 ετών. Σήμερα, χρησιμοποιείται η τιμή της φερριτίνης (διάγνωση όταν η τιμή φερριτίνης είναι πάνω από 1000 ng/ml) και του κορεσμού της τρανσφερίνης (διάγνωση όταν η τιμή της παραμέτρου είναι πάνω από 60%) (Berdanier, 1998). Η θεραπεία της αιμοχρωμάτωσης περιλαμβάνει τη συχνή φλεβοτομή (απομάκρυνση αίματος) εκτός από περιπτώσεις, όπου η πρακτική αυτή αντενδείκνυται, όπως όταν κάποιος πάσχει από θαλασσαιμία. Οι ασθενείς που πάσχουν από θαλασσαιμία χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος και ενδεχομένως τη χορήγηση διφερροξαμίνης, που σχηματίζει

χηλικό σύμπλοκο με το σίδηρο και αυξάνει την απέκκρισή του από τα ούρα (Groff, 2000). Τα τοξικά επίπεδα του σιδήρου ωστόσο μπορεί να μη μειωθούν σημαντικά και τελικά να οδηγήσουν τον ασθενή σε πρόωρο θάνατο.

Εκτός από την αιμοχρωμάτωση, υπερβολικές ποσότητες σιδήρου μπορούν να οδηγήσουν σε επεισόδια οξείας δηλητηρίασης. Αυτό μπορεί να συμβεί, όταν τα παιδιά λάβουν συμπληρώματα σιδήρου που προορίζονται για ενήλικες. Στην περίπτωση αυτή παρουσιάζεται νεκρωτική γαστρεντερίτιδα, που μάλλον οφείλεται στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η δημιουργία ελευθέρων ριζών στην καταλύεται από την παρουσία του σιδήρου. Θνητότητα παρατηρείται, όταν η ληφθείσα δόση ξεπερνά τα 200-250 mg. Η θεραπεία στην οξεία δηλητηρίαση από σίδηρο περιλαμβάνει αυτοπροκαλούμενους εμέτους, την παροχή τροφής και ηλεκτρολυτών για την αποφυγή ενδεχόμενου σοκ και τη χορήγηση ενώσεων που σχηματίζουν χηλικά σύμπλοκα με το σίδηρο (π.χ. διφεροξαμίνη) (Berdanier, 1998).

4. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

Η περίοδος της εγκυμοσύνης αποτελεί μια δυναμική και αναβολική κατάσταση. Μέσα σε μερικές εβδομάδες από τη σύλληψη, ένα νέο ενδοκρινικό όργανο, ο πλακούντας, έχει ήδη σχηματιστεί και εκκρίνει ορμόνες που επηρεάζουν το μεταβολισμό όλων των θρεπτικών συστατικών (βλ. Σχήματα 8, 9). Αυτές οι αλλαγές στο μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών σε συνδυασμό με τις ανατομικές και φυσιολογικές αλλαγές της μητέρας που λαμβάνουν χώρα, αποσκοπούν στην υποστήριξη και την ανάπτυξη του εμβρύου. Παράλληλα, διατηρούνται οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί στο σώμα της μητέρας και γίνεται η προετοιμασία για το θηλασμό. Για να υποστηριχθεί η επιτέλεση των αλλαγών που αναφέρθηκαν μπορεί για παράδειγμα να διαφοροποιηθεί η απορρόφηση ορισμένων θρεπτικών συστατικών, όπως ο σίδηρος (King, 2000). Οι προσαρμογές αυτές είναι περίπλοκες και μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρόλο που στην εγκυμοσύνη πραγματοποιούνται συνεχώς πολλές μικρές αλλαγές, αυτές ομαδοποιούνται για λόγους ευκολίας. Συνεπώς, συνήθως αναφερόμαστε σε αλλαγές που επιτελούνται στο πρώτο, το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο τη κύηση.

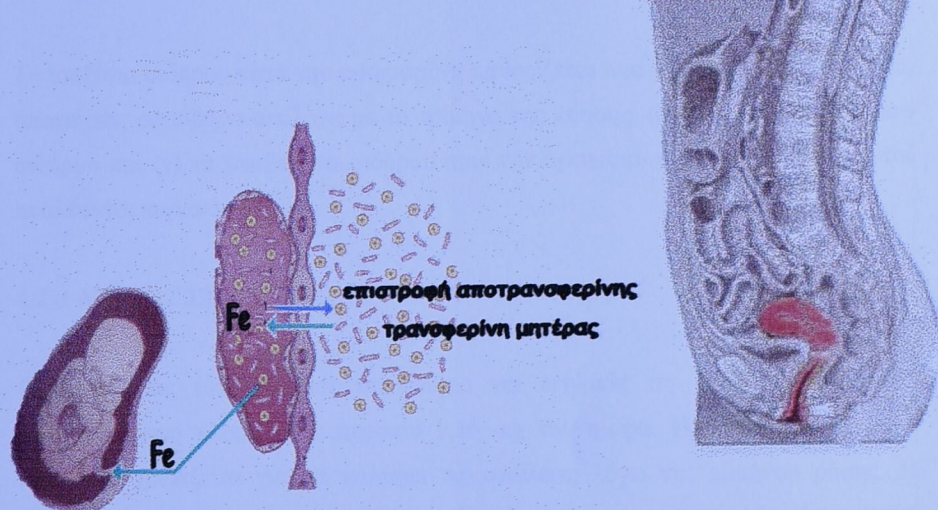
4.1 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Η μεταφορά του σιδήρου από τη μητέρα στο έμβryo γίνεται μέσω του πλακούντα. Η ποσότητα του μεταφερόμενου σιδήρου ποικίλλει ανάλογα με το τρίμηνο της κύησης. Μάλιστα το μεγαλύτερο ποσοστό του σιδήρου μεταφέρεται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης στο έμβryo. Ο σίδηρος που μεταφέρεται στο έμβryo προέρχεται από την τρανσφερίνη της μητέρας, η οποία παραδίδει το σίδηρο στους υποδοχείς τρανσφερίνης (TfR) που βρίσκονται στην επιφάνεια της συγκυτιοτροφοβλάστης¹² του πλακούντα (εξωτερική πλευρά-μητέρας) (Βλ. Σχήματα 8, 9). Η ολοτρανσφερίνη ενδοκυτταρώνεται σε αυτά τα κύτταρα και η αποτρανσφερίνη επιστρέφει στην επιφάνεια των κυττάρων. Ο σίδηρος που απελευθερώνεται από την τρανσφερίνη ενώνεται με τη φερριτίνη στα κύτταρα του πλακούντα, από όπου στη συνέχεια θα

¹² **Συγκυτιοτροφοβλάστη:** Αποτελεί τη στοιβάδα των κυττάρων (ατρακτοειδούς σχήματος) που διαχωρίζουν την κυκλοφορία της μητέρας από του εμβρύου. Η μεμβράνη αυτή καλύπτει το εξώδερμα της αρχικής καταβολής του κνήματος και συντελεί κυρίως στη θρέψη του αρχέγονου εμβρύου. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα θα σχηματίσουν αργότερα τον πλακούντα (Dewhurs et al, 1996; Lewis, 1999) (βλ. Σχήμα 9).

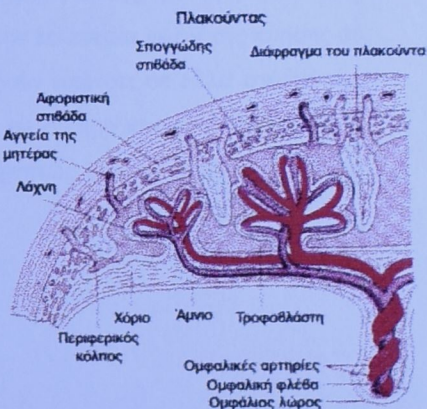
μεταφερθεί στο έμβρυο. Ο σίδηρος κυκλοφορεί πλέον στο έμβρυο με τη μορφή της τρανσφερίνης (McArdle, 2000; Liao et al, 2001).

Σχήμα 8: Μεταφορά σιδήρου από τη μητέρα στο έμβryo μέσω του πλακούντα (Πηγή: Krause's, 2000).



Σχήμα 9: Πλακούντας και τροφοβλάστη (Πηγή: Guyton, 1992).

Το ποσό του σιδήρου που διέρχεται από τον πλακούντα εξαρτάται από δύο παράγοντες: τον αριθμό των υποδοχέων τρανσφερίνης στην εξωτερική πλευρά του πλακούντα και τη σύνθεση φερριτίνης από τον πλακούντα. Ο αριθμός των υποδοχέων τρανσφερίνης αυξάνεται όταν ο σίδηρος στα κύτταρα είναι χαμηλός και μειώνεται όταν αυτός βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα. Η αντισταθμιστική αύξηση των υποδοχέων εξασφαλίζει την επαρκή και σταθερή μεταφορά σιδήρου στο έμβρυο. Η σύνθεση φερριτίνης από τον πλακούντα μπορεί να αποτρέψει την υπερβολική μεταφορά σιδήρου στο έμβρυο, καθώς η «περίσσεια» του σιδήρου παραμένει αποθηκευμένη στον πλακούντα (Liao et al,



2001). Αυτοί οι μηχανισμοί που αναφέρθηκαν βοηθούν στη διατήρηση μιας σταθερής ροής σιδήρου από τη μητέρα στο έμβρυο και μειώνουν τον κίνδυνο ανεπάρκειας σιδήρου ή παρουσίας φαινομένων τοξικότητας στο έμβρυο (Allen, 1997).

4.2 ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΣΙΔΗΡΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ

Το ισοζύγιο σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη καθορίζεται από τρεις παράγοντες: (α) τις απαιτήσεις σε σίδηρο ανάλογα με το τρίμηνο της κύησης, (β) την απορρόφηση του σιδήρου και (γ) τα αποθέματα σιδήρου πριν την εγκυμοσύνη. Οι παράγοντες αυτοί αναλύονται παρακάτω.

4.2.α ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΙΔΗΡΟ

Οι απαιτήσεις του σώματος σε σίδηρο για ενήλικες μη έγκυες γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία είναι περίπου 1,36 mg την ημέρα. Η μισή από αυτή την ποσότητα χρειάζεται για να καλύψει τις απώλειες λόγω της εμμήνου ρήσης. Η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη για την κάλυψη των αναγκών αυτών είναι 18 mg σύμφωνα με τις συνιστώμενες προσλήψεις του 2001 (IOM- RDA, 2001). Στην περίοδο της εγκυμοσύνης οι ανάγκες σε σίδηρο (με εξαίρεση το πρώτο τρίμηνο) γενικά αυξάνονται και ποικίλουν ανάλογα με τη φάση αυτής, με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται στο τελευταίο τρίμηνο. Στην τελευταία φάση της κύησης οι ανάγκες σε σίδηρο είναι πολλαπλάσιες των αναγκών από ότι σε άλλα στάδια της ζωής (Allen, 1997). Για να καλυφθούν οι ανάγκες σε σίδηρο κατά την εγκυμοσύνη συστήνεται η πρόσληψη 27 mg ημερησίως ανεξαρτήτως από τη φάση της κύησης (IOM- RDA, 2001).

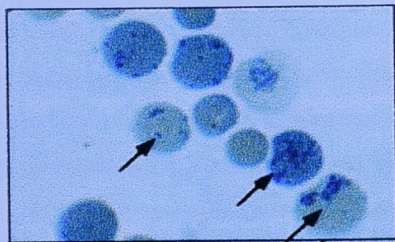
- **Πρώτο τρίμηνο:** Στην αρχή της εγκυμοσύνης οι ανάγκες σε σίδηρο μειώνονται συγκριτικά με την περίοδο προ αυτής. Αυτό συμβαίνει γιατί αφενός δεν υπάρχει έμμηνος ρήση και αφετέρου οι ανάγκες του βρέφους είναι πολύ μικρές και η αύξηση των ερυθροκυττάρων δεν έχει ακόμα αρχίσει (Svanberg, 1975). Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι η ερυθροποίηση μπορεί να μειώνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής όπως φαίνεται από μια μικρή μείωση των ερυθροκυττάρων και του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων¹³ (βλ. σχήμα 10). Η μείωση αυτή των απαιτήσεων κατά το πρώτο τρίμηνο ισοδυναμεί με την εξοικονόμηση 0,56 mg σιδήρου την ημέρα (160 mg ανά εγκυμοσύνη). Οι μόνες απώλειες που λαμβάνουν χώρα αυτή την περίοδο είναι από τα ούρα, το δέρμα και το γαστρεντερικό σύστημα που ανέρχονται σε 0,8mg/ημέρα για μια γυναίκα 55 kg ($14\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ ή 230 mg/εγκυμοσύνη). Οι πρώιμες αιμοδυναμικές αλλαγές περιλαμβάνουν αγγειοδιαστολή, μικρή αύξηση του όγκου αίματος και αύξηση της περιεκτικότητας των ερυθροκυττάρων σε 2,3 διφωσφο-γλυκερινικό οξύ¹⁴ (Bothwell, 2000; Hallberg, 2001).



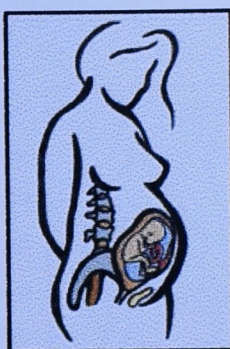
¹³ **Δικτυοερυθροκύτταρα:** Όταν αυξάνεται η ερυθροποίηση, δηλαδή η παραγωγή ερυθροκυττάρων σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. αναιμία), μπορεί να εισέλθουν στην κυκλοφορία ερυθροκύτταρα χωρίς να έχουν πλήρως ωριμάσει. Οι πρόδρομες αυτές μορφές των ερυθροκυττάρων ονομάζονται δικτυοερυθροκύτταρα. Φυσιολογικά τα δικτυοερυθροκύτταρα αποτελούν το 1% του συνολικού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων αλλά σε περιπτώσεις αναιμίας μπορούν να φτάσουν μέχρι και το 4% αυτών. Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης πιστεύεται ότι η μείωση που πραγματοποιείται στον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων επάγεται από την παρουσία των οιστρογόνων (Baptist healthcare system, 2000) (βλ. Σχήμα 10).

¹⁴ **2-3 διφωσφο γλυκερινικό οξύ (DPG):** Είναι μια ουσία που βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και σταθεροποιεί το μόριο της αιμοσφαιρίνης με ομοιοπολικούς δεσμούς. Η δέσμευση του DPG στο μόριο της αιμοσφαιρίνης γενικά μειώνει την ικανότητα της αιμοσφαιρίνης να συνδέεται με το O₂. Η εμβρυική αιμοσφαιρίνη F δεσμεύει λιγότερο ισχυρά το DPG από την αιμοσφαιρίνη της μητέρας (αιμοσφαιρίνη A). Για το λόγο αυτό το O₂ περνάει από την αιμοσφαιρίνη της μητέρας στην αιμοσφαιρίνη του εμβρύου (Αντωνοπούλου- Δημόπουλος, 2000).

Σχήμα 10: Δικτυοερυθροκύτταρα (ανώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια που σημειώνονται στο σχήμα με τα βέλη) (Πηγή: Baptist healthcare System, 2000)



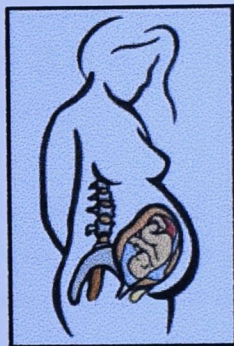
- **Δεύτερο τρίμηνο:** Οι απαιτήσεις σε σίδηρο αρχίζουν να αυξάνονται και μπορεί να φτάσουν τα 4 – 6 mg στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Η μεγάλη κατανάλωση οξυγόνου από τη μητέρα και το βρέφος την περίοδο αυτή ακολουθείται από ορισμένες αιμοδυναμικές αλλαγές. Έτσι παρατηρείται αύξηση του όγκου αίματος κατά 45%, αύξηση



του όγκου του πλάσματος κατά 50 % και αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων κατά 35%. Η αύξηση που παρατηρείται στην αιμοσφαιρίνη είναι της τάξης του 30 %. Οι παραπάνω τιμές αναφέρονται σε γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου. Σε γυναίκες που δε λαμβάνουν συμπλήρωμα σιδήρου και που κατά την αρχή της κύησης έχουν φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης ($Hb > 12 \text{ gr/100ml}$), παρατηρείται αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων μόνο κατά 18% και σταδιακή μείωση της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, της μέσης συγκέντρωσης των ερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη (MCHC), του σιδήρου στον ορό και του βαθμού κορεσμού της τρανσφερίνης μέχρι την 36^η εβδομάδα (Svanberg et al, 1975), γεγονός που φανερώνει μια πιθανή ανεπάρκεια σιδήρου. Φυσιολογικά η αύξηση του όγκου πλάσματος είναι αποτέλεσμα της κατακράτησης υγρών και της αύξησης της κυκλοφορούσας πρωτεΐνης

(κυρίως αλβουμίνης) κατά περίπου 20% ¹⁵ (Steer, 2000). Η ανάπτυξη των ερυθροκυττάρων και η αύξηση του όγκου αίματος καθορίζονται από τα αποθέματα σιδήρου και την πρόσληψη του μικροθρεπτικού αυτού συστατικού. Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί αν και κατά την εγκυμοσύνη παρατηρείται αύξηση των επιπέδων ερυθροποιητίνης. Επιπρόσθετα το γαλακτογόνο ¹⁶ του πλακούντα είτε άμεσα είτε επάγοντας τη σύνθεση ερυθροποιητίνης πιστεύεται ότι παίζει κάποιο ρόλο στην αύξηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Bothwell, 2000). Κατά μέσο όρο, η αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων σε μια φυσιολογική εγκυμοσύνη απαιτεί τη χρησιμοποίηση 450 mg σιδήρου για μια γυναίκα 55 kg (Institute of Medicine, 1994).

- **Τρίτο τρίμηνο:** Αξίζει να σημειωθεί ότι παρόλο που τις 5-10 εβδομάδες πριν το τέλος της εγκυμοσύνης σταματά η αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων, απαιτείται σίδηρος γιατί αυξάνεται η ερυθροποίηση του βρέφους και η συσσώρευση σιδήρου στον πλακούντα (Allen, 1997). Καθώς προχωρά η εγκυμοσύνη, οι απαιτήσεις σε σίδηρο αυξάνουν προοδευτικά

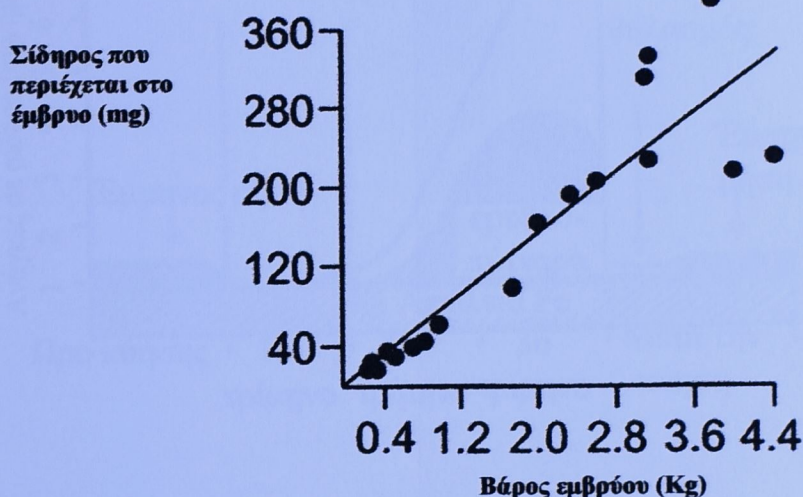


ανάλογα με την αύξηση του βάρους του βρέφους (βλ. σχήμα 11). Τις τελευταίες 6-8 εβδομάδες μπορεί να απαιτηθούν ακόμα και 10 mg σιδήρου ανά ημέρα. Κατά μέσο όρο σε ένα βρέφος που ζυγίζει >3 Kg περιέχονται 270 mg σιδήρου. Την 30^η μάλιστα εβδομάδα, παρατηρείται η μέγιστη πρόσληψη σιδήρου από το έμβryo (Bothwell, 2000).

¹⁵ **Αύξηση του όγκου πλάσματος:** Ο μηχανισμός κατά τον οποίο πραγματοποιείται η αύξηση του όγκου του πλάσματος δεν είναι πλήρως γνωστός. Πιστεύεται ότι αρχικά η παραγωγή θερμότητας από το έμβryo και τον πλακούντα οδηγεί σε αύξηση της θερμοκρασίας στο σώμα της μητέρας. Ακολουθεί αγγειοδιαστολή και μείωση της πίεσης προκειμένου να μειωθεί η θερμοκρασία. Η μείωση της πίεσης λειτουργεί ως ερέθισμα για την απελευθέρωση αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων που προκαλεί κατακράτηση νερού και άλατος με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο όγκος αίματος (Steer, 2000).

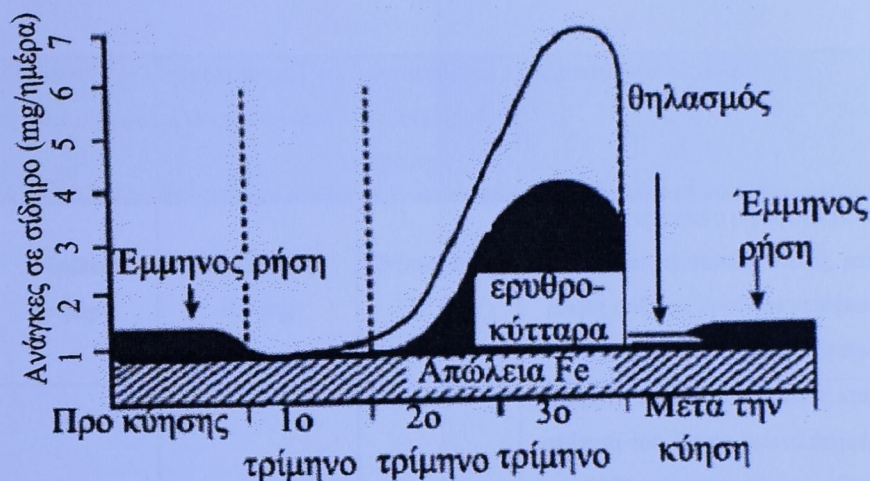
¹⁶ **Γαλακτογόνο:** Το γαλακτογόνο του πλακούντα είναι μια ορμόνη που αυξάνεται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (King, 2000) και είναι ανιχνεύσιμο στην κυκλοφορία της μητέρας την 6^η εβδομάδα της κύησης. Η ακριβής του λειτουργία δεν είναι γνωστή. Διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων. Επειδή βιολογικά παρουσιάζει ομοιότητες με την αυξητική ορμόνη πιστεύεται ότι μπορεί να αποτελεί έναν αυξητικό παράγοντα και να επάγει τη σύνθεση των ερυθροκυττάρων και την αύξηση του βάρους του εμβρύου (Allen, 2001).

Σχήμα 11: Σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους του εμβρύου και της ποσότητας σιδήρου που περιέχεται σε αυτό (Πηγή: Bothwell, 2000).



- **Τοκετός:** Για τον καθορισμό των αναγκών σε σίδηρο πρέπει να υπολογιστούν και οι απώλειες κατά τον τοκετό. Αυτές αντιστοιχούν σε 150 mg σιδήρου (απώλεια αίματος της μητέρας) και σε επιπλέον 90 mg (πλακούντας και ομφάλιος λώρος). Στην περίοδο μετά τη γέννα υπάρχει μια επιπρόσθετη απώλεια σιδήρου των 0,3 mg λόγω του θηλασμού που ωστόσο εξουδετερώνεται με την απουσία της έμμηνου ρήσης (εκτός από την περίπτωση που ο θηλασμός εξακολουθεί για αρκετό διάστημα μετά από την επάνοδο της εμμήνου ρήσης).

Σχήμα 12: Απώλεια σιδήρου σε διάφορες φάσεις της ζωής μιας γυναίκας στην αναπαραγωγική ηλικία.



Συνοπτικά, οι συνολικές ανάγκες σιδήρου κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης είναι 1040 mg για μια γυναίκα 55 kg (Institute of Medicine, 1994) (βλ. Σχήμα 12, πίνακα 5). Κατά τη γέννα λαμβάνει χώρα μια πρόσθετη απώλεια αίματος που αυξάνει τις απαιτήσεις σε σίδηρο στα 1190 mg. Ο καθαρός σίδηρος που ωστόσο απαιτείται είναι περίπου 590 mg, καθώς ο σίδηρος που χρησιμοποιείται για την αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων επιστρέφει στις αποθήκες σιδήρου. Αν τα αποθέματα της εγκύου είναι χαμηλά κατά την αρχή της κυοφορίας η ποσότητα αυτή πρέπει να προσληφθεί μέσω ενός συμπληρώματος σιδήρου (Bothwell, 1998).

Πίνακας 5: Απαιτούμενη ποσότητα απορροφημένου σιδήρου σε όλη την εγκυμοσύνη (Πηγές: Svanberg, 1975a; Institute of Medicine, 1994; Allen, 1997; Bothwell, 2000; Steer, 2000; Hallberg, 2001).

Φάση της εγκυμοσύνης	Απαιτήσεις σε σίδηρο/ ημέρα	Απαιτήσεις σε σίδηρο/ τρίμηνο	Αιμοδυναμικές αλλαγές
Πρώτο τρίμηνο	Μειωμένες 0,8 mg	Μειωμένες 72 mg	Απουσία εμμήνου ρήσης (εξοικονόμηση σιδήρου), αγγειοδιαστολή, μείωση ή μικρή αύξηση ερυθροκυττάρων, μικρή αύξηση του όγκου αίματος
Δεύτερο τρίμηνο	Αυξημένες 4-5 mg	Αυξημένες 360-450 mg	αύξηση του όγκου αίματος κατά 45%, αύξηση του όγκου του πλάσματος κατά 50 % και αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων κατά 35%. (γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου). Αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων μόνο κατά 18% (γυναίκες που δεν έλαβαν συμπλήρωμα σιδήρου).
Τρίτο τρίμηνο	Αυξημένες > 6 mg τις τελευταίες 6-8 εβδομάδες μπορεί να απαιτηθούν μέχρι και 10 mg	Αυξημένες >540 mg	αύξηση της ερυθροποιητικής δραστηριότητας του βρέφους, συσσώρευση σιδήρου στον πλακούντα, αύξηση αναγκών ανάλογα με το βάρος του βρέφους
Σύνολο	972-1062 mg απορροφημένου σιδήρου απαιτούνται σε όλη την εγκυμοσύνη		

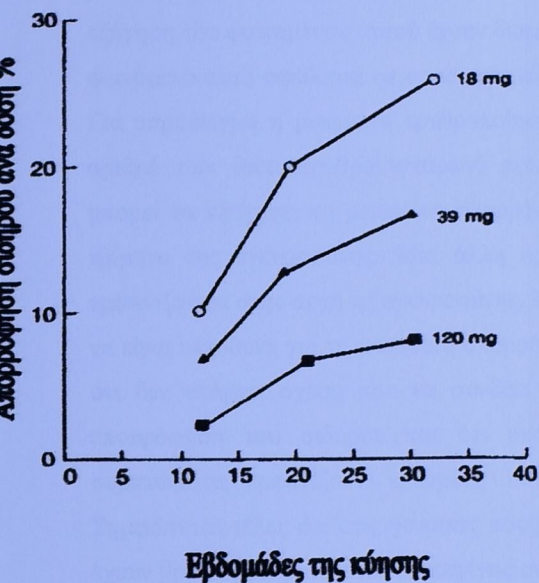
4.2.β ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Η εκτίμηση της απορρόφησης σιδήρου στα διάφορα τρίμηνα της εγκυμοσύνης γίνεται χάρη στη χρησιμοποίηση ισοτόπων σιδήρου. Οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί μέχρι τώρα μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: Σε αυτές που μελετούν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου από διάφορες μικτές δίαιτες και σε αυτές που μετρούν την απορρόφηση στοιχειακού σιδήρου σε διάφορες δόσεις. Η ακριβής διακύμανση, ωστόσο, στην απορρόφηση του σιδήρου σε κάθε τρίμηνο είναι κάπως δύσκολο να προσδιοριστεί λόγω των μεθοδολογικών διαφορών των διαφόρων ερευνών όσον αφορά στη δόση του προσλαμβανόμενου σιδήρου, στη χορήγησή του με ή χωρίς συνοδεία τροφής, στη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου που χορηγείται με τροφή και στη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της απορρόφησης (Allen, 1997).

Σε όλες τις περιπτώσεις διαπιστώνεται ότι η απορρόφηση του σιδήρου γενικά αυξάνεται κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης (με εξαίρεση το πρώτο τρίμηνο). Το φαινόμενο αυτό ήταν ήδη γνωστό από το 1968 όταν ο Heinrich προσδιόρισε την απορρόφηση του σιδήρου στα διάφορα στάδια της εγκυμοσύνης με τη βοήθεια ραδιενεργά σεσημασμένου σιδήρου. Ο Heinrich υπερεκτίμησε την αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης (40% τον τέταρτο μήνα και 90% τον ένατο μήνα) αλλά κατάφερε να δείξει ότι λαμβάνουν χώρα προσαρμοστικές λειτουργικές μεταβολές (Heinrich, 1968).

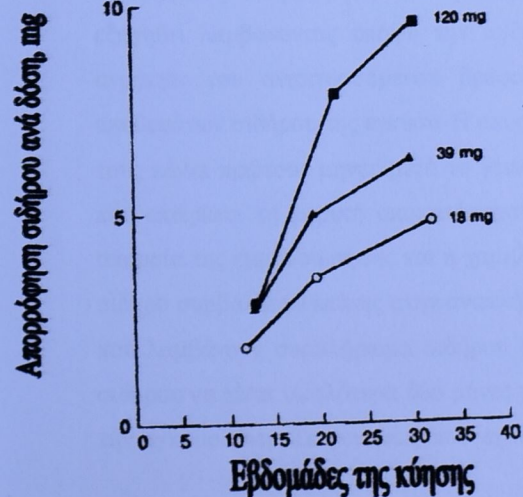
Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, όσον αφορά στο μη αιμικό σίδηρο η απορρόφηση αυξάνεται από 1% (πρώτο τρίμηνο) σε 4,5% (δεύτερο τρίμηνο) και τελικά σε 13,5% (τρίτο τρίμηνο) στην περίπτωση κατανάλωσης διαλύματος μη αιμικού σιδήρου των 100 mg. Αντίστοιχα παρουσιάζεται αύξηση της απορρόφησης του αιμικού σιδήρου από 10% στην αρχή της κύησης σε 50% στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Svanberg et al, 1975).

Σχήμα 13^{α,β}: Μεταβολή της εκατοστιαίας απορρόφησης συμπληρωμάτων σιδήρου ανάλογα με τη φάση της κύησης και τη δόση του συμπληρώματος (Πηγή: Institute of Medicine, 1993).



Κατά τη λήψη συμπληρωμάτων παρατηρείται ότι με μεγάλη αύξηση της δόσης μειώνεται η ποσοστιαία απορρόφηση του σιδήρου ενώ η απόλυτη απορρόφηση παραμένει υψηλή (Kar Fai Tan, 2002). Στο σχήμα 13 φαίνεται η μεταβολή της απορρόφησης συμπληρωμάτων σιδήρου ανάλογα με τη φάση της κύησης και τη δόση του συμπληρώματος.

Παρατηρείται για παράδειγμα ότι χορηγώντας 120 mg σιδήρου η απορρόφηση παραμένει κάτω από 10 % σε όλες τις εβδομάδες της κύησης ενώ η απόλυτη απορρόφηση αυξάνεται από 2,5 περίπου mg σε 10 mg τις τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Σε μια χαμηλότερη δόση των 39 mg η εκατοστιαία απορρόφηση είναι μεγαλύτερη αλλά η απόλυτη ποσότητα του απορροφούμενου σιδήρου είναι μικρότερη.



Στην 30^η εβδομάδα της κύησης η αύξηση της χορηγούμενης δόσης κατά 6 φορές (18 mg σιδήρου έναντι 120 mg), επιφέρει 2 φορές αύξηση στην απορρόφηση. Έχει, ωστόσο, παρατηρηθεί ότι στο πρώτο τρίμηνο της κύησης υπάρχει μια ελαφριά μείωση της απορρόφησης του σιδήρου (Svanberg, 1975; Bothwell, 2000). Για την εξήγηση του φαινομένου αυτού έχουν διαμορφωθεί διάφορες υποθέσεις. Πιθανώς, το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν την περίοδο αυτή. Για παράδειγμα η μειωμένη ερυθροποίηση (όπως αυτή φαίνεται από το μειωμένο αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων) που ίσως προκαλείται από τα οιστρογόνα, μπορεί να εξηγήσει τη μειωμένη απορρόφηση που λαμβάνει χώρα κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Μια άλλη ερμηνεία βασίζεται στα συμπτώματα που εμφανίζονται στην αρχή της εγκυμοσύνης. Πιο συγκεκριμένα, η πρωινή ναυτία μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη μειωμένη απορρόφηση σιδήρου. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει σχέση που να συνδέει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων με την απορρόφηση του σιδήρου και ότι ακόμα και γυναίκες χωρίς γαστρεντερικά συμπτώματα εμφανίζουν μειωμένη απορρόφηση σιδήρου την περίοδο αυτή. Σημειώνεται τέλος ότι στις γυναίκες που βρίσκονται στα πρώτα στάδια της κύησης έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα πεψίνης στο αίμα και μειωμένη παραγωγή γαστρικού οξέος, σχετικά με τις μη έγκυες γυναίκες, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση του σιδήρου. Βέβαια, η διακύμανση από άτομο σε άτομο όσον αφορά στις παραμέτρους αυτές είναι σημαντική, γεγονός που δεν επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασής τους στην απορρόφηση του προσλαμβανόμενου σιδήρου (Svanberg, 1975)

Η αυξημένη απορρόφηση στα προχωρημένα στάδια της εγκυμοσύνης μπορεί να εξηγηθεί λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη ερυθροποίηση για την κάλυψη των αναγκών του αναπτυσσόμενου βρέφους και την προοδευτική εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου της εγκύου. Η απορρόφηση του σιδήρου παραμένει υψηλή κατά τους πέντε πρώτους μήνες μετά τη γέννα, ιδιαίτερα σε αναιμικές γυναίκες, γεγονός που επιτρέπει τη μερική αποκατάσταση των σωματικών αποθεμάτων σιδήρου. Η απουσία της εμμήνου ρήσης και η χαμηλή περιεκτικότητα του μητρικού γάλακτος σε σίδηρο συμβάλλουν επίσης στην αναπλήρωση των αποθεμάτων σιδήρου. Σε γυναίκες που λαμβάνουν συμπλήρωμα σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη μπορεί τα αποθέματα σιδήρου να είναι υψηλότερα δύο μήνες μετά τη γέννα, σε σχέση με την περίοδο πριν την εγκυμοσύνη. Σε γυναίκες που έχουν ανεπάρκεια σιδήρου στην εγκυμοσύνη η

αναπλήρωση των αποθηκών σιδήρου δεν επιτελείται μέσα στους πρώτους δύο μήνες μετά τη γέννα (Allen, 1997).

4.2.γ ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Ως «αποθέματα σιδήρου» ορίζεται η ποσότητα του σιδήρου που μπορεί να κινητοποιηθεί από τον οργανισμό και να μετρηθεί με βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις. Ο σίδηρος αποθηκεύεται με τη μορφή φερριτίνης (διαλυτό σύμπλοκο) ή αιμοσιδηρίνης (αδιάλυτο σύμπλοκο). Η φερριτίνη και η αιμοσιδηρίνη βρίσκονται στο ήπαρ, το μυελό των οστών, το σπλήνα και τους σκελετικούς μύες (CDC, 1998). Ο πιθανός ρόλος των αποθεμάτων σιδήρου είναι να μπορεί να καλύψει φυσιολογικά τις αυξημένες ανάγκες κυρίως του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Έχει διατυπωθεί μάλιστα από την επιτροπή FAO/WHO το 1988 η άποψη ότι αν τα αποθέματα σιδήρου κατά την αρχή της κύησης είναι υψηλά (περίπου 500mg), ενδεχομένως οι ανάγκες καλύπτονται χωρίς τη χορήγηση συμπληρώματος (FAO/WHO- Joint Expert Consultation Report, 1988). Η σημασία των αποθηκών σιδήρου κατά την έναρξη της εγκυμοσύνης φαίνεται και από μια παρόμοια άποψη που εκφράζει ο Bothwell: «Εάν μια έγκυος ακολουθεί συστηματικά μια δίαιτα υψηλής βιοδιαθεσιμότητας σε σίδηρο και τα αποθέματα σιδήρου της ανέρχονται σε 300 mg πιθανότατα μπορεί να καλύψει τις ανάγκες της σε σίδηρο καθ'όλη την περίοδο της εγκυμοσύνης». Ο βαθμός στον οποίο γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία καλύπτουν τις ανάγκες τους σε σίδηρο προσδιορίστηκε μέσα από μελέτες, που τα αποθέματα σιδήρου εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια των τιμών της φερριτίνης και άλλων αιματολογικών δεικτών και με τη χρήση εξισώσεων όπως αυτή που αναφέρεται παρακάτω (Skikne et al, 1990). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στη μελέτη NHANES II τα μέσα αποθέματα σιδήρου υπολογίστηκαν 150 mg και μόνο 20% των γυναικών είχαν αποθέματα σιδήρου >200 mg. Σε μια ομάδα εφήβων κοριτσιών ηλικίας πάνω από 15 ετών τα αποθέματα σιδήρου ήταν σε ακόμη χαμηλότερα επίπεδα (70 mg). Γίνεται συνεπώς αντιληπτό ότι ακόμα και στις αναπτυγμένες χώρες πολλές γυναίκες έχουν μειωμένα ή σχεδόν μηδενικά αποθέματα σιδήρου στην αρχή της εγκυμοσύνης (Allen, 1997).

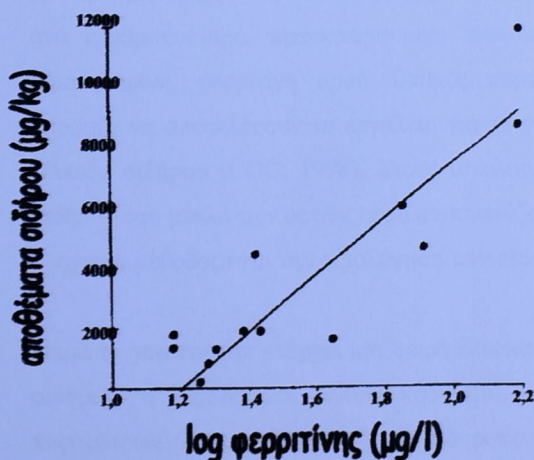
Για την εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου ως πιο αξιόπιστη μέθοδος θεωρείται η βιοψία το μυελού των οστών (Kar Fai Tam et al, 2002). Εξαιτίας των πρακτικών και άλλων δυσκολιών που ενέχονται στην εκτέλεση της μέτρησης αυτής, μπορεί στην κλινική πράξη να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά η μέτρηση της φερριτίνης στον ορό. Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ των αποθεμάτων σιδήρου και του log της φερριτίνης ($R^2 = 0,799$) όπως φαίνεται από την παρακάτω σχέση. Η σχέση αυτή φαίνεται παραστατικά στο σχήμα 14 (Skikne et al, 1990).

$$Y = 9380X - 11260$$

Όπου Y = αποθέματα σιδήρου σε μg ανά kg σωματικού βάρους

X = log της φερριτίνης στον ορό

Η παραπάνω σχέση, αν και θεωρείται πιο αξιόπιστη από άλλες που είχαν εκφραστεί στο παρελθόν, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, δεδομένου ότι η φερριτίνη μπορεί να επηρεαστεί από την παρουσία λοιμώξεων, τη νηστεία και την ελαφριά ή μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. Κατά την αντιστοίχιση λοιπόν των τιμών της φερριτίνης με τα αποθέματα σιδήρου στον ορό πρέπει να λαμβάνονται οι παράμετροι αυτές υπόψη. Καθίσταται τέλος σαφές ότι τα αποθέματα σιδήρου είναι καλύτερο να εκφράζονται σε σχέση με το σωματικό βάρος και όχι κατ'απόλυτη τιμή (Hallberg et al, 1998).



Σχήμα 14: Σχέση Log της φερριτίνης και των αποθεμάτων σιδήρου (Πηγή: Hallberg et al, 1998).

5. ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η σιδηροπενική αναιμία προκύπτει από την έλλειψη σιδήρου και έχει ως αποτέλεσμα η αιμοσφαιρίνη να βρίσκεται στο 95% των φυσιολογικών επιπέδων. Η έλλειψη σιδήρου ανάλογα με τη σοβαρότητά της χωρίζεται σε διάφορα στάδια: **Στάδιο I** αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου, **Στάδιο II** εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου, **Στάδιο III** μειωμένη ερυθροποίηση και **Στάδιο IV** κλινική σιδηροπενική αναιμία. Τα χαρακτηριστικά των σταδίων της έλλειψης σιδήρου φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (βλ. πίνακα 6). Στον πίνακα αναφέρονται επίσης οι μεταβολικές και κλινικές μεταβολές που πραγματοποιούνται ανάλογα με το στάδιο της έλλειψης σιδήρου.

5.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Τα επίπεδα σιδήρου μπορούν να προσδιοριστούν με τη βοήθεια αιματολογικών βιοχημικών και ιστολογικών δεικτών. Οι αιματολογικοί δείκτες (γενική εξέταση αίματος) αφορούν στα χαρακτηριστικά των ερυθροκυττάρων [αιμοσφαιρίνη (Hb), αιματοκρίτης (Hct), μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV), μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH), μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ερυθρών (MCHC), μέσο εύρος κατανομής ερυθροκυττάρων (RDW)] και ο προσδιορισμός τους είναι γενικά λιγότερο δαπανηρός. Στην αιματολογική εξέταση ανήκει και η μικροσκοπική εξέταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι βιοχημικοί δείκτες (συγκέντρωση πρωτοπορφυρίνης ανά ερυθροκύτταρο, πρωτοπορφυρίνη ενωμένη με Zn (ZPP), λόγος ZPP προς αιμοσφαιρίνη, φερριτίνη ορού, βαθμός κορεσμού της τρανσφερίνης), ωστόσο, μπορούν να αποτελέσουν το εργαλείο για τη γρήγορη ανίχνευση των αλλαγών στα επίπεδα σιδήρου (CDC, 1998). Στους ιστολογικούς δείκτες ανήκει η μέτρηση του σιδήρου στο μυελό των οστών, που παρουσιάζει πολλούς περιορισμούς και που είναι η «χρυσή μέθοδος» για την αξιολόγηση των επιπέδων σιδήρου.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει μια σειρά δεικτών για τον προσδιορισμό των επιπέδων σιδήρου, η αξιολόγηση αυτών προκύπτει από το συνδυασμό των παραπάνω παραμέτρων. Έτσι, η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας καθίσταται πολύπλοκη

στην κλινική πράξη. Ακολουθεί η ανάλυση της σημασίας και της χρησιμότητας των αιματολογικών και των βιοχημικών δεικτών.

Πίνακας 6: Εκτίμηση του σταδίου έλλειψης σιδήρου με βάση διάφορους διαγνωστικούς δείκτες. Όπου *: οι αλλαγές εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της έλλειψης σιδήρου (UNICEF/UNU/WHO/MI Technical Workshop, 1998; Krause’s, 2000)

	Φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου	Ανεπάρκεια σιδήρου χωρίς αναμία		Σιδηροπενική αναμία	
		Στάδιο I αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου	Στάδιο II εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου	Στάδιο III μειωμένη ερυθροποίηση	Στάδιο IV κλινική σιδηροπενική αναμία
Σίδηρος στο μυελό των οστών	2-3	1+	0-1+	0	0
Φερριτίνη πλάσματος (µg/l)	100 ± 60	<25	20	10	<10
Απορρόφηση σιδήρου %	5-10	10-15	10-15	10-20	10-20
Σίδηρος στον ορό (µg/100 ml)	115 ± 50	<120	115	<60	<40
Βαθμός (%) κορεσμού τρανσφερίνης	35 ± 15	30	30	15	>60
Υποδοχέας τρανσφερίνης (mg/l)	<8,5	<8,5	<8,5	≥8,5	>>8,5
Μέσο εύρος κατανομής ερυθροκυττάρων (RDW)	<15	<15	<15	>15	>15
Συγκέντρωση πρωτοπορφυρίνης στα ερυθροκύτταρα (µg/ 100 ml ερυθρών)	<70	<70	<70	>70	>70
MCV (fl)	>80	>80	>80	<80	<80
Αιμοσφαιρίνη (g/100 ml)	>13,2 /άνδρες >12 /γυναίκες	>13 >12	>13 >12	>13 >12	<13 <12
Μεταβολικές εκδηλώσεις	καμία	καμία	-Μειωμένη νοητική απόδοση * -Μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού * -Διαταραχή της * λειτουργίας των μυών	-Μειωμένη νοητική απόδοση -Μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού -εξασθένηση της λειτουργίας των μυών	
Κλινικές εκδηλώσεις	καμία	καμία	Κούραση, αδυναμία, μειωμένη αντοχή στις λοιμώξεις *	Κούραση, αδυναμία, μειωμένη αντοχή στις λοιμώξεις	

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΓΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ)

• Αιμοσφαιρίνη (Hb) και αιματοκρίτης (Hct)

Λόγω του χαμηλού κόστους και της ευκολίας στον προσδιορισμό τους, οι δείκτες που συνήθως χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας είναι η αιμοσφαιρίνη (Hb) και ο αιματοκρίτης (Hct). Αυτοί οι δείκτες αντανακλούν τα επίπεδα του λειτουργικού σιδήρου στο σώμα. Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, που στο μόριό της περιέχει σίδηρο, αποτελεί έναν άμεσο και ευαίσθητο δείκτη σιδηροπενικής αναιμίας. Ο αιματοκρίτης, που καθορίζει τη μάζα των ερυθρών και εκφράζει την εκατοστιαία αναλογία ερυθροκυττάρων προς τον όγκο του αίματος, μεταβάλλεται μετά από αλλαγές στην τιμή της αιμοσφαιρίνης. (Εναλλακτικά χρησιμοποιείται και ο συνολικός αριθμός ερυθροκυττάρων ως δείκτης σιδηροπενικής αναιμίας). Καθώς μεταβολές στους δείκτες αυτούς παρατηρούνται στα τελευταία στάδια της έλλειψης σιδήρου (Στάδιο III: μειωμένη ερυθροποίηση και Στάδιο IV: κλινική σιδηροπενική αναιμία), η σημασία των αιματολογικών αυτών παραμέτρων είναι εμφανής κυρίως για τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας.

Επίσης η τιμή των δεικτών αυτών παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη φάση της εγκυμοσύνης, τη φυλή, το υψόμετρο στο οποίο ζει κανείς και την υιοθέτηση κάποιων συνηθειών όπως το κάπνισμα. Έτσι η αιμοσφαιρίνη εμφανίζεται χαμηλότερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Οι τιμές της Hb και του Hct σύμφωνα με τις οποίες γίνεται η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες φαίνονται στον παρακάτω πίνακα και για τα δύο φύλα (βλ. Πίνακα 7).

Οι αιτίες της χαμηλής τιμής Hb και Hct εκτός από την ανεπάρκεια σιδήρου περιλαμβάνουν άλλες διατροφικές ανεπάρκειες (π.χ. ανεπάρκεια φυλλικού οξέως ή βιταμίνης B₁₂), κληρονομικές διαταραχές στην παραγωγή ερυθροκυττάρων (δηλαδή σοβαρή θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία), πρόσφατη ή τρέχουσα μόλυνση και χρόνια φλεγμονή. Για να επιτευχθεί συνεπώς η ορθή διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας ενδείκνυται ο προσδιορισμός επιπρόσθετων δεικτών των επιπέδων σιδήρου, όπως η συγκέντρωση φερριτίνης ορού και η συγκέντρωση πρωτοπορφυρίνης στα ερυθροκύτταρα.

Πίνακας 7: Τιμές της Hb και του Hct κάτω από τις οποίες γίνεται η διάγνωση της σιδηροπενικής αναμίας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες

Πληθυσμιακές ομάδες	Hb (g/dl)	Hct (%)
Παιδιά και των δυο φύλων (ηλικία σε έτη)		
1-2	11,0	32,9
2-5	11,1	33,0
5-8	11,5	34,5
8-12	11,9	35,4
Άνδρες (ηλικία σε έτη)		
12-15	12,5	37,3
15-18	13,3	39,7
>18	13,3	39,9
Μη έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες (ηλικία σε έτη)		
12-15	11,8	35,7
15-18	12,0	35,9
>18	12,0	35,7

Η διαμονή για μεγάλο χρονικό διάστημα σε υψόμετρο μεγαλύτερο ή ίσο των 1,18 km και το κάπνισμα, προκαλούν αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη, όπως φαίνεται στον πίνακα 8 (CDC,1998).

Πίνακας 8: Επίδραση του υψόμετρου και του καπνίσματος στην τιμή της Hb και του Hct.

	Μεταβολή της Hb (g/dl)	Μεταβολή του Hct (%)
Υψόμετρο (m)		
1180-1570	+0,2	+0,5
1570-1970	+0,3	+1,0
1970-2360	+0,5	+1,5
Καπνιστές		
0,5-1 πακέτο την ημέρα	+0,3	+1,0
1-2 πακέτα την ημέρα	+0,5	+1,5
=2 πακέτα την ημέρα	+0,7	+2,0
Όλοι οι καπνιστές	+0,3	+1,0

- **Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV)**

Ο μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV) μετράται σε femtoliters (10-15 λίτρα). Αυτή η αιματολογική παράμετρος μπορεί να υπολογιστεί ως η αναλογία του Hct προς το σύνολο των ερυθροκυττάρων του αίματος ή να προσδιοριστεί άμεσα χρησιμοποιώντας έναν ηλεκτρονικό μετρητή. Ο MCV έχει τη μέγιστη τιμή στον τοκετό, μειώνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της ζωής και κατόπιν αυξάνεται βαθμιαία κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας για να σταθεροποιηθεί στην ενήλικη ζωή. Μερικοί τύποι αναιμίας, όπως η σιδηροπενική, έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ερυθρών αιμοσφαιρίων που έχουν μικρότερο μέγεθος από το φυσιολογικό (μικροκυτταρικές αναιμίες). Εάν οι περιπτώσεις της δηλητηρίασης από μόλυβδο, η χρόνια φλεγμονή, και η θαλασσαιμία αποκλειστούν, ένα χαμηλό MCV χρησιμεύει ως ένας ειδικός δείκτης για τη σιδηροπενική αναιμία (βλ. πίνακα 9).

Πίνακας 9: Τιμή MCV στην οποία γίνεται η διάγνωση μικροκυτταρικής αναιμίας σε διάφορες ηλικιακές ομάδες.

Ηλικία σε έτη	Τιμή MCV κάτω από την οποία γίνεται η διάγνωση μικροκυτταρικής αναιμίας σε femtoliters
1-2	<77 fl
3-5	<79 fl
6-11	<80 fl
12-15	<82 fl
>15	<85 fl

- **Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) - Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ερυθρών (MCHC)**

Οι δείκτες αυτοί καθορίζουν την περιεκτικότητα των ερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη. Το MCH φυσιολογικά κυμαίνεται από 26-34 picograms/κύτταρο και αποτελεί μέτρο του μέσου βάρους της αιμοσφαιρίνης που περιέχεται σε ένα ερυθροκύτταρο. Σε περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας πραγματοποιείται μείωση του MCH. Το MCHC δείχνει τη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στα ερυθροκύτταρα. Στη σιδηροπενική αναιμία η τιμή του MCHC είναι χαμηλότερη από 30 g/dl (Fischbach, 1999).

- **Εύρος κατανομής ερυθροκυττάρων (RDW)**

Το εύρος κατανομής ερυθροκυττάρων (RDW) είναι ένας δείκτης της διακύμανσης του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων και με τη βοήθειά του μπορεί να αυξηθεί η εγκυρότητα της διάγνωσης της σιδηροπενικής αναιμίας. Μάλιστα, θεωρείται ότι ο δείκτης αυτός μεταβάλλεται ακόμα και στα πρώιμα στάδια της σιδηροπενικής αναιμίας (Στάδιο III: μειωμένη ερυθροποίηση, βλ. πίνακα 6). Το RDW θεωρείται γενικά υψηλό όταν η τιμή του είναι μεγαλύτερη από 14-15. Ο καθορισμός των επιπέδων του δείκτη RDW ακολουθεί συχνά τη μέτρηση του MCV για να βοηθήσει στον καθορισμό της αιτίας ενός χαμηλού MCV. Παραδείγματος χάριν, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου όταν ένα χαμηλό MCV συνδυάζεται με τιμή του RDW > 14 -15%.

- **Επίχρισμα κυττάρων περιφερικού αίματος-Μικροσκοπική εξέταση ερυθρών**

Με το επίχρισμα κυττάρων περιφερικού αίματος αυξάνεται οι αξιοπιστία των προαναφερθέντων εξετάσεων. Στα αρχικά στάδια της αναιμίας μπορεί να μη διακρίνονται αλλαγές στα ερυθροκύτταρα. Όταν η αναιμία επιδεινώνεται, μέσω του επιχρίσματος κυττάρων μπορούν να παρατηρηθούν αλλαγές που αφορούν το μέγεθος, το χρώμα, το σχήμα και τη δομή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αναλυτικότερα, στη σιδηροπενική αναιμία εμφανίζεται μικροκυττάρωση (μορφολογική έκφραση του μειωμένου MCV), υποχρωμία (μορφολογική έκφραση του μειωμένου MCH), ανισοκυττάρωση (μορφολογική έκφραση του αυξημένου RDW) και ωοκυττάρωση (παρουσία ωοειδών κυττάρων) (Fischbach, 1999).

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

- **Συγκέντρωση πρωτοπορφυρίνης στα ερυθροκύτταρα**

Η πρωτοπορφυρίνη των ερυθροκυττάρων είναι ο άμεσος πρόδρομος της Hb. Η συγκέντρωση της πρωτοπορφυρίνης των ερυθροκυττάρων στο αίμα αυξάνεται όταν ο σίδηρος που είναι διαθέσιμος για την παραγωγή Hb δεν είναι επαρκής. Μια συγκέντρωση > 30 µg/dL στο αίμα ή > 70 µg/dL στα ερυθροκύτταρα του αίματος στους ενήλικες και μια συγκέντρωση > 80 µg/dL στα ερυθροκύτταρα του αίματος σε παιδιά ηλικίας 1-2 ετών υποδηλώνουν ανεπάρκεια σιδήρου. Η μόλυνση, η φλεγμονή,

η δηλητηρίαση από μόλυβδο καθώς επίσης και η ανεπάρκεια σιδήρου μπορούν να αυξήσουν τη συγκέντρωση της πρωτοπορφυρίνης των ερυθροκυττάρων. Η υψηλή συγκέντρωση της πρωτοπορφυρίνης των ερυθροκυττάρων είναι ένας πρώιμος δείκτης της ανεπαρκούς ερυθροποίησης (λόγω χαμηλών επιπέδων σιδήρου), αλλά δεν είναι τόσο πρώιμος δείκτης των χαμηλών αποθεμάτων σιδήρου όσο είναι η χαμηλή συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό.

- **Πρωτοπορφυρίνη των ερυθροκυττάρων ενωμένη με Zn (ZPP)- Λόγος ZPP προς αιμοσφαιρίνη**

Η δοκιμή αυτή βασίζεται στην αρχή ότι στην πρωτοπορφυρίνη της αίμης, εκτός από σίδηρο, μπορεί να δεσμευτεί και ψευδάργυρος. Σε ασθενείς με μειωμένα αποθέματα σιδήρου, 1 στα 20.000 μόρια αιμοσφαιρίνης περιέχει πρωτοπορφυρίνη IX δεσμευμένη με Zn^{+2} αντί για Fe^{+2} . Ο ψευδάργυρος ενώνεται με την αίμη μέσω μιας μη ενζυματικής διαδικασίας. Το ZPP αυξάνεται λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη της έλλειψης σιδήρου και η μέτρηση γίνεται εύκολα και οικονομικά. Ο δείκτης αυτός παρουσιάζει, ωστόσο, χαμηλή ειδικότητα και μπορεί να γίνεται υπερεκτίμηση των περιπτώσεων σιδηροπενικής αναιμίας. Η τιμή πάνω από την οποία γίνεται η διάγνωση έλλειψης σιδήρου είναι τα 1,2 $\mu\text{mol/l}$ (Van der Broek, 1998). Όταν τα επίπεδα σιδήρου μειώνονται, ο λόγος ψευδαργύρου προς πρωτοπορφυρίνη αυξάνεται. Θεωρείται ότι τα αποθέματα σιδήρου εξαντλούνται στην περίπτωση που ο λόγος είναι μεγαλύτερος από 1/12.000 (Krause's, 2000).

- **Συγκέντρωση της φερριτίνης στον ορό**

Σε φυσιολογικές συνθήκες, μια άμεση σχέση υπάρχει μεταξύ της συγκέντρωσης της φερριτίνης στον ορό και του ποσού του σιδήρου που αποθηκεύεται στο σώμα, έτσι ώστε 1 $\mu\text{g/L}$ της συγκέντρωσης της φερριτίνης στον ορό ισοδυναμεί με περίπου 10 mg αποθηκευμένου σιδήρου. Η συγκέντρωση της φερριτίνης στον ορό είναι ένας πρώιμος δείκτης της κατάστασης των αποθεμάτων σιδήρου και είναι ο πιο ειδικός δείκτης που υπάρχει για την ανίχνευση των μειωμένων αποθεμάτων σιδήρου. Επηρεάζεται από τη λοίμωξη, τη φλεγμονή, από νόσους που προκαλούν καταστροφές στους ιστούς και τα όργανα, (π.χ. ηπατίτιδα, κίρρωση, νεοπλασία, αρθρίτιδα), τη λιμοκτονία και την υψηλή πρόσληψη αθανόλης (Hulthen, 1998; Harem, 2001). Η αύξηση της τιμής της φερριτίνης λόγω αυτών των καταστάσεων μπορεί να

συγκαλύψει τα τυχόν μειωμένα αποθέματα σιδήρου (Ontario Medical Laboratories Association, 2002).

- **Κορεσμός τρανσφερίνης - Ολική ικανότητα δέσμευσης σιδήρου (TIBC)**

Ο κορεσμός της τρανσφερίνης δείχνει το βαθμό στον οποίο οι περιοχές δέσμευσης του σιδήρου στο μόριο της τρανσφερίνης έχουν συνδεθεί με σίδηρο (δηλαδή ένας χαμηλός κορεσμός τρανσφερίνης δείχνει ότι ένα μεγάλο μέρος των περιοχών δέσμευσης του σιδήρου είναι κενό). Ένας κορεσμός της τρανσφερίνης < 16% χρησιμοποιείται συχνά για να επιβεβαιώσει την ανεπάρκεια σιδήρου στους ενήλικες.

$$\text{Κορεσμός τρανσφερίνης (\%)} = \frac{[100 * \text{συγκέντρωση σιδήρου στον ορό (\mu\text{g/dL})]}{\text{TIBC (\mu\text{g/dL})}}$$

Η TIBC είναι ένα μέτρο της ικανότητας δέσμευσης σιδήρου στον ορό και απεικονίζει τις διαθέσιμες θέσεις δέσμευσης σιδήρου στο μόριο της τρανσφερίνης. Κατά συνέπεια, η TIBC αυξάνεται όταν η συγκέντρωση του σιδήρου στον ορό (και ο αποθηκευμένος σίδηρος) είναι χαμηλή και μειώνεται όταν συμβαίνει το αντίθετο. Η φλεγμονή, οι χρόνιες μολύνσεις, οι νεοπλασίες, το νεφρωσικό σύνδρομο και ο υποσιτισμός έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση χαμηλής TIBC, ενώ η λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος, η λήψη οιστρογόνων, η υποξία, η ηπατίτιδα και η εγκυμοσύνη προκαλούν αύξηση της παραμέτρου αυτής (Krause's, 2000).

- **Διαλυτός υποδοχέας τρανσφερίνης (sTfR)**

Ο αριθμός υποδοχέων τρανσφερίνης εξαρτάται από τα επίπεδα σιδήρου του ασθενή: Όσο χαμηλότερη είναι η περιεκτικότητα των κυττάρων σε σίδηρο τόσο περισσότεροι υποδοχείς εκφράζονται στην επιφάνειά τους. Σε περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας, οι υποδοχείς τρανσφερίνης αυξάνονται πριν παρουσιαστούν μεταβολές στις τιμές των ZPP και του MCV (Van der Broek, 1998). Ο δείκτης sTfR παρουσιάζει επίσης ένα πλεονέκτημα έναντι της μέτρησης της φερριτίνης: δεν είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και συνεπώς δεν επηρεάζεται από τη φλεγμονή (Scafer, 2001).

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

- **Μέτρηση σιδήρου στο μυελό των οστών**

Πρόκειται για μια παλιά μέθοδο εκτίμησης των επιπέδων σιδήρου που παρά τους πολλούς περιορισμούς που παρουσιάζει, ακόμη θεωρείται ως «χρυσή μέθοδος». Τα επίπεδα της αιμοσιδηρίνης στο μυελό των οστών συσχετίζονται άμεσα με τα αποθέματα σιδήρου. Η απουσία σιδήρου συμβαδίζει με σιδηροπενική αναιμία σε προχωρημένο στάδιο (Van der Broek et al., 1998). Ένας από τους περιορισμούς της μεθόδου είναι ότι αποτελεί μια υποκειμενική μέθοδο, εφόσον τα αποτελέσματά της εξαρτώνται από τις ικανότητες του ερευνητή. Επιπλέον, το γεγονός ότι είναι παρεμβατική και δύσκολη στην εφαρμογή της, μειώνει την πιθανότητα εφαρμογής της στο γενικό πληθυσμό.

5.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

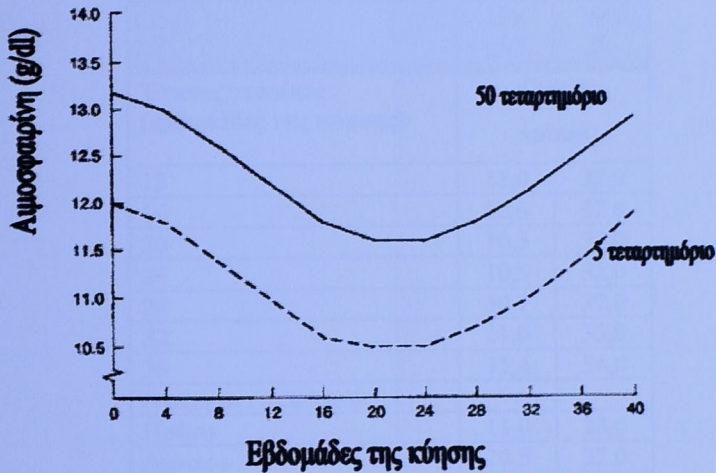
Τα κριτήρια διάγνωσης σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους διαφέρουν από αυτά του γενικού πληθυσμού, ως προς τις κρίσιμες αριθμητικές τιμές πάνω ή κάτω από τις οποίες γίνεται η διάγνωση (cutoff values). Η «χρυσή μέθοδος» για την αξιολόγηση των επιπέδων σιδήρου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι η μέτρηση της αιμοσιδηρίνης στο μυελό των οστών (Van der Broek et al, 1998). Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες στις εγκύους είναι η αιμοσφαιρίνη και η φερριτίνη στον ορό (τουλάχιστον στο πρώτο τρίμηνο της κύησης) (IOM, 1990). Αυξανόμενη διαγνωστική αξία αποκτά και η μέτρηση των υποδοχέων της τρανσφερίνης (sTfR).

- **Αιμοσφαιρίνη - Αιματοκρίτης**

Λόγω της αύξησης του όγκου του πλάσματος που λαμβάνει χώρα κυρίως στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, η τιμή της αιμοσφαιρίνης φυσιολογικά μεταβάλλεται (βλ. Σχήμα 15). Επιπλέον, οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη κάτω από τις οποίες γίνεται η διάγνωση της αναιμίας (cutoff values) είναι χαμηλότερες στην περίοδο της εγκυμοσύνης (βλ. πίνακα 10). Κατ'αυτό τον τρόπο οι μη έγκυες γυναίκες θεωρούνται αναιμικές, όταν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 12 g/dl και του αιματοκρίτη κάτω από 35,8%. Για τις έγκυες γυναίκες η διάγνωση αναιμίας γίνεται όταν τα

επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 11 g/dl και του αιματοκρίτη κάτω από 33% κατά μέσο όρο.

Σχήμα 15: Μεταβολή της αιμοσφαιρίνης ανάλογα με το στάδιο της κύησης.



Σχήμα 15: Η φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης ανά εβδομάδα κατά την εγκυμοσύνη παριστάνεται με τη συνεχή γραμμή (τιμή Hb που έχει > 50% των γυναικών). Με τη διακεκομμένη γραμμή φαίνονται οι τιμές της αιμοσφαιρίνης ανά εβδομάδα κύησης, που αντιστοιχούν σε αυτές που παρατηρούνται σε ποσοστό <5% των γυναικών και που σύμφωνα με τα κριτήρια του CDC φανερώνουν αναιμία. Στις γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου παρατηρείται συνήθως μια σταδιακή αύξηση της Hb και του Hct ενώ στις γυναίκες που δεν καταφεύγουν σε επαρκή πρόσληψη σιδήρου οι τιμές της Hb και του Hct παραμένουν χαμηλές και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (CDC, 1998).

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι υψηλές τιμές αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης δεν αποτελούν κατ'ανάγκη απόδειξη της παρουσίας επαρκούς ποσότητας σιδήρου στον οργανισμό της εγκύου. Μάλιστα, η παρατήρηση αρκετά υψηλών τιμών στις δύο αυτές παραμέτρους σχετίζεται με υπέρταση και δυσμενή έκβαση της κύησης (καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, εμβρυϊκό θάνατο, γέννηση πρόωρων νεογνών και χαμηλό βάρος γέννησης), πιθανότατα λόγω της μειωμένης αύξησης του όγκου πλάσματος (Allen, 1998; Steer, 2000; Yip, 2000; Rasmussen, 2001). Σε μια μελέτη όπου διερευνήθηκε η σχέση της τιμής της αιμοσφαιρίνης με την έκβαση της κύησης παρατηρήθηκε ότι γυναίκες με Hct > 43% στις 26-30 εβδομάδες της κύησης είχαν δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και τέσσερις φορές

μεγαλύτερο κίνδυνο να γεννήσουν παιδιά με μειωμένη ανάπτυξη σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν Hct 33-36% (Allen, 1998).

Πίνακας 10: Επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη κάτω από τα οποία γίνεται η διάγνωση της αναιμίας στις εγκύους (δείγμα που παίρνει συμπληρώματα) (Πηγή: CDC, 1998).

	Hb g/dl	Hct %
Εγκυες γυναίκες (εβδομάδες της κύησης)	Cutoff values	
12	11,0	33,0
16	10,6	32,0
20	10,5	32,0
24	10,5	32,0
28	10,7	32,0
32	11,0	33,0
36	11,4	34,0
(τρίμηνο της κύησης)		
Πρώτο	11,0	33,0
Δεύτερο	10,5	32,0
Τρίτο	11,0	33,0

• Φερριτίνη

Η συγκέντρωση της φερριτίνης στον ορό μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, λόγω της αραίωσης του αίματος (αύξηση του όγκου πλάσματος) και της αυξημένης χρησιμοποίησης του σιδήρου. Η μείωση αυτή επιτελείται ακόμα και όταν λαμβάνεται συμπλήρωμα σιδήρου 200 mg ημερησίως. Για το λόγο αυτό, μόνο στο πρώτο τρίμηνο ο δείκτης αυτός θεωρείται αξιόπιστος (Harem, 2001). Ωστόσο, η συνήθης τιμή της φερριτίνης κάτω από την οποία γίνεται η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας (<10 µg/l) δεν έχει υποστεί την κατάλληλη διαμόρφωση ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ειδικά για τις εγκύους. Έχει παρατηρηθεί ότι οι έγκυες γυναίκες με χαμηλή φερριτίνη στον ορό (<8 µg/l), όπως συμβαίνει σε περίπου 50% των γυναικών στις ΗΠΑ που διανύουν το τρίτο τρίμηνο της κύησης, έχουν επίσης χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου, χαμηλότερο βαθμό κορεσμού της τρανσφερίνης, χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη και χαμηλότερο MCV (Allen, 1998).

Έχει επίσης εξεταστεί εάν η μέτρηση φυσιολογικής συγκέντρωσης φερριτίνης στον ορό κατά τη διάρκεια του πρώτου ή δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης μπορεί να αποτελέσει παράγοντα πρόβλεψης των επαρκών αποθεμάτων σιδήρου αργότερα στην εγκυμοσύνη. Γενικά τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης στον ορό στην αρχή της κύησης συχνά ακολουθούνται από χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης και χαμηλή φερριτίνη σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Καθίσταται, ωστόσο, σαφές ότι η φυσιολογική τιμή φερριτίνης στο πρώτο τρίμηνο δεν αποτελεί παράγοντα εξασφάλισης φυσιολογικών τιμών στις αιματολογικές παραμέτρους και επαρκών αποθεμάτων σιδήρου κατά τη συνέχεια της κύησης.

- **Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV)**

Κατά την εγκυμοσύνη ο μέσος όγκος ερυθροκυττάρων παρουσιάζει αύξηση της τάξης του 5 %, λόγω της αυξημένης ερυθροποίησης. Η μεταβολή αυτή παρατηρείται ακόμα και σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Το γεγονός αυτό καθιστά την αιματολογική αυτή παράμετρο μη αξιόπιστη κατά την εγκυμοσύνη και κατ' επέκταση δείκτη μικρής διαγνωστικής αξίας όσον αφορά στη σιδηροπενική αναιμία (Allen, 1997).

- **Υποδοχείς της τρανσφερίνης (TfR)**

Στην εγκυμοσύνη τα επίπεδα των TfR δε μεταβάλλονται από τις αιμοδυναμικές και ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν την περίοδο αυτή. Αυτό σημαίνει ότι οι γυναίκες στο τρίτο τρίμηνο της κύησης έχουν τα ίδια επίπεδα TfR με τις μη έγκυες γυναίκες αν τα επίπεδα σιδήρου είναι φυσιολογικά και στις δύο κατηγορίες γυναικών (Lindsay, 1998). Στην περίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας ή όταν υπάρχει αυξημένη ανάγκη για ερυθροποίηση η συγκέντρωση των υποδοχέων τρανσφερίνης αυξάνει. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο δείκτης αυτός δεν επηρεάζεται από τη μόλυνση ή τη φλεγμονή και συνεπώς μπορεί η χρησιμοποίησή του να αποβεί ιδιαίτερα ωφέλιμη κατά τη μελέτη εγκύων γυναικών που προέρχονται από χώρες με μεγάλη συχνότητα λοιμώξεων (Scaefter, 2001).

Στη σιδηροπενική αναιμία η χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη συνοδεύεται από επιπρόσθετες βιοχημικές ενδείξεις, όπως χαμηλή φερριτίνη στον ορό, χαμηλός βαθμός κορεσμού της τρανσφερίνης κλπ. Είναι όμως δύσκολο να γίνει

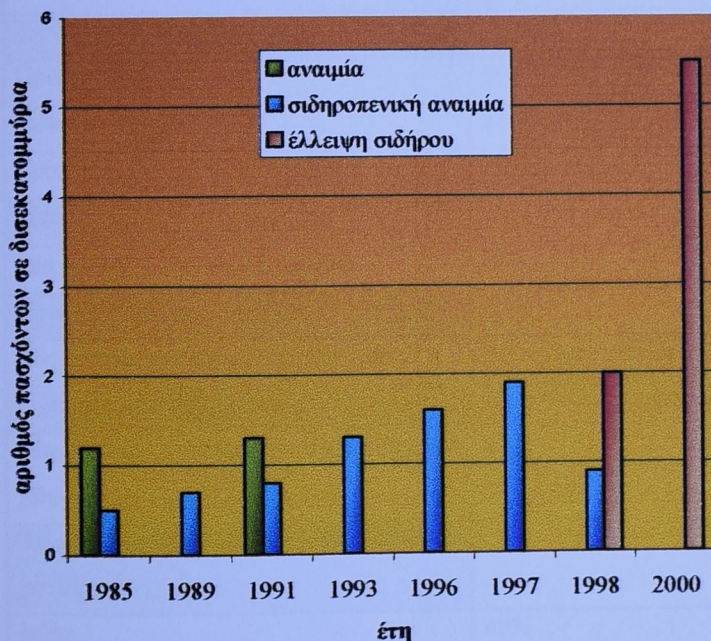
η οριστική διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη. Τα επίπεδα σιδήρου στον ορό είναι χαμηλά λόγω της μεταφοράς του στον πλακούντα, η τρανσφερίνη αυξάνεται εξαιτίας φυσιολογικών ορμονικών αλλαγών (η αύξηση της τρανσφερίνης οδηγεί και στη μείωση του βαθμού κορεσμού της) και ο MCV δεν θεωρείται αξιόπιστος δείκτης την περίοδο αυτή (IOM, 1990; Lindsay, 1998).

Η συνδυασμένη λοιπόν αξιολόγηση της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, της φερριτίνης (στην αρχή της κύησης) και των υποδοχέων της τρανσφερίνης μπορεί να αποτελέσει την καλύτερη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους. Μάλιστα σε μια έρευνα η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας με βάση τη φερριτίνη, τους υποδοχείς τρανσφερίνης και τη C αντιδρώσα πρωτεΐνη είχε υψηλή ευαισθησία (77%) και ειδικότητα (89%), κατά τη σύγκριση με τη «χρυσή μέθοδο» (μέτρηση σιδήρου στο μυελό των οστών) (Van den Broek et al, 1998).

5.4 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ

Η συχνότητα εμφάνισης της σιδηροπενικής αναιμίας γενικά κυμαίνεται ανάλογα με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και την περιοχή και είναι αυξημένη σε ορισμένες καταστάσεις όπως η εγκυμοσύνη. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία από το 1985 μέχρι το 2000 η συχνότητα της σιδηροπενικής αναιμίας έχει αυξηθεί από 15% σε 60-80% του παγκόσμιου πληθυσμού (Stolzfus, 2000). Αυτή η διαφορά είναι πιθανότατα πλασματική και οφείλεται στην καλύτερη καταγραφή και διάγνωση των πασχόντων από σιδηροπενική αναιμία που επιτελείται με την πάροδο του χρόνου (βλ. Σχήμα 16).

Σχήμα 16: Εκτίμηση του αριθμού των ατόμων που πάσχουν από αναιμία, σιδηροπενική αναιμία ή έλλειψη σιδήρου από το 1985 μέχρι το 2000. (Πηγές με χρονολογική σειρά: De Mayer et al, 1985; De Mayer et al, 1989; Gillespie et al, 1991; Levin et al, 1993 ; WHO/UNICEF/UNU, 1993; Murray et al, 1996; Draper, 1997; Gillespie, 1998; Stolzfuw et al, 1998; WHO/UNICEF/UNU, 1999; INACG, 2000).

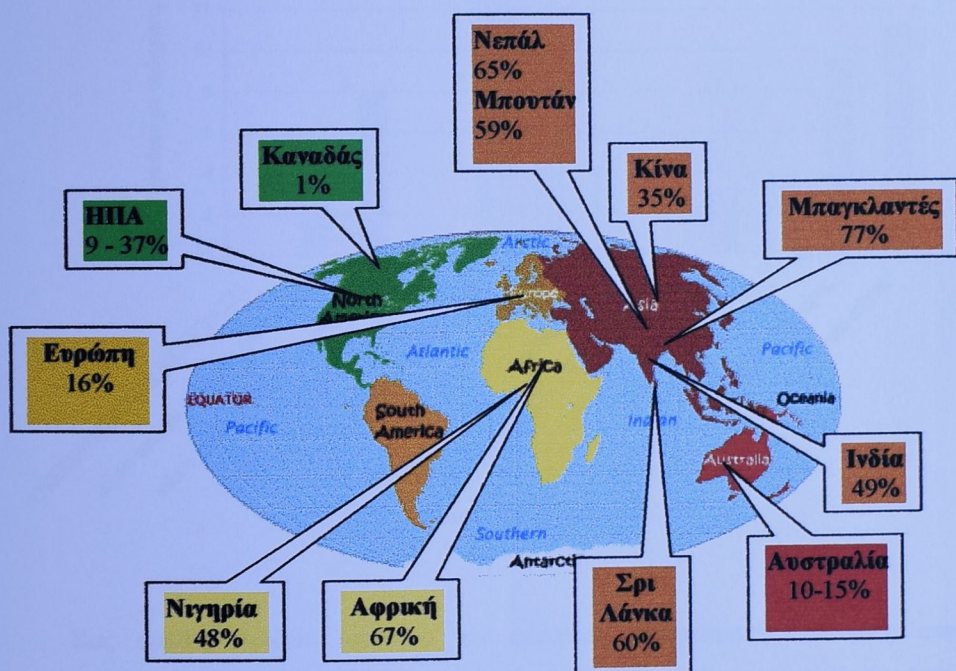


Το ποσοστό των εγκύων και των μη εγκύων γυναικών με αναιμία όπως εκτιμήθηκε από τη μελέτη NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) στις ΗΠΑ φαίνεται στο σχήμα 17 (CDC, 1998). Η εκτίμηση της σιδηροπενικής αναιμίας για τον Καναδά έγινε μέσω της Nutrition Canada Survey (National Institute of Nutrition-Canada, 2001). Παράλληλα φαίνεται και το ποσοστό των σιδηροπενικών γυναικών στην Ευρώπη, την Αυστραλία και τις αναπτυσσόμενες χώρες (Van den Broek, 1998; Seshadri, 2001) (Σχήμα 17α και Σχήμα 17β).

Σχήμα 17α: Συχνότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναμίας σε διάφορες αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες περιοχές (Πηγές: CDC, 1998; Van den Broek, 1998; Seshadri, 2001; National Institute of Nutrition-Canada, 2001).

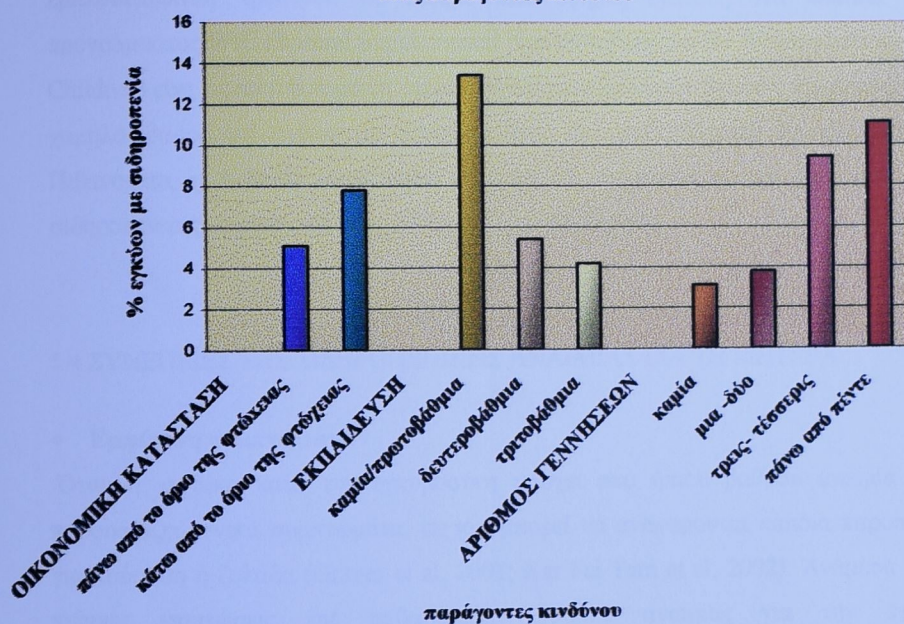
Πληθυσμός γυναικών	Συχνότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναμίας
Μη έγκυες γυναίκες 20-49 ετών (ΗΠΑ)	5%
Έγκυες γυναίκες (ΗΠΑ)	
Πρώτο τρίμηνο	9%
Δεύτερο τρίμηνο	14%
Τρίτο τρίμηνο	37%
Έγκυες γυναίκες (Καναδάς)	1% (59% ↓ αποθέματα σιδήρου)
Μη έγκυες γυναίκες (Ευρώπη)	11%
Έγκυες γυναίκες (Ευρώπη)	16%
Μη έγκυες γυναίκες (Αυστραλία)	8% (σιδηροπενία)
Έγκυες γυναίκες (Αυστραλία)	10-15% (σιδηροπενία)
Μη έγκυες γυναίκες (αναπτυσσόμενες χώρες)	18%
Έγκυες γυναίκες (αναπτυσσόμενες χώρες)	
Ινδία	49%
Μπαγκλαντές	77%
Νεπάλ	65%
Σρι Λάνκα	60%
Μπουτάν	59%
Κίνα	35%
Αφρική	67%
Νιγηρία	48%

Σχήμα 17β: Απεικόνιση της συχνότητας εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας σε διάφορες περιοχές σε όλο τον κόσμο (Πηγές: CDC, 1998; Van den Broek, 1998; Seshadri, 2001; National Institute of Nutrition-Canada, 2001).



Είναι αντιληπτό ότι όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου, όπως εγκυμοσύνη, και ειδικές κοινωνικοοικονομικές παράμετροι, ο κίνδυνος για ανάπτυξη αναιμίας αυξάνεται. Από μια έρευνα του CDC υπολογίστηκε το ποσοστό των εγκύων με σιδηροπενία ανάλογα με το επίπεδο της φτώχειας, την εκπαίδευση και τον αριθμό των προηγούμενων γεννήσεων. Το ποσοστό παρουσιάστηκε αυξημένο σε γυναίκες που ζούσαν κάτω από το όριο της φτώχειας (περίπου 8%), σε γυναίκες με χαμηλό επίπεδο μόρφωσης (13,5%) και με μεγάλο αριθμό προηγούμενων γεννήσεων (11%) (Σχήμα 18).

Σχήμα 18: Ποσοστό φτωχών γυναικών με σιδηροπενία στην Αμερική ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου



Στις ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη ανήκουν και οι έφηβες. Οι έφηβοι και ειδικά τα κορίτσια έχουν αυξημένες ανάγκες σε ορισμένα θρεπτικά συστατικά, όπως ο σίδηρος, κυρίως λόγω της υποστήριξης της σωματικής ανάπτυξης και των αυξημένων απωλειών μέσω της εμμήνου ρήσης. Οι ανάγκες τους σε σίδηρο είναι μάλιστα 30% υψηλότερες από αυτές των μητέρων τους. Από μελέτες ωστόσο φαίνεται ότι οι έφηβες δεν λαμβάνουν την απαραίτητη ποσότητα σιδήρου, καθώς εμφανίζουν αρκετά μεγάλα ποσοστά σιδηροπενικής αναιμίας. Αναλυτικότερα, από τη μελέτη NHANES III διαπιστώθηκε ότι η σιδηροπενική αναιμία στα κορίτσια 16-19 ετών στο διάστημα 1999-2000 είχε συχνότητα εμφάνισης 16% (CDC, 2002).

Γίνεται αντιληπτό ότι αν πρόσθετοι παράγοντες όπως η εγκυμοσύνη προκαλέσουν αύξηση των απαιτήσεων σε σίδηρο, η έφηβη θα είναι δύσκολο να αντεπεξέλθει και να καλύψει τόσο τις ανάγκες του εμβρύου όσο και τις ανάγκες για τη δική της ανάπτυξη (Hallberg, 2001). Αυτό σημαίνει πως οι έφηβες έγκυοι αποτελούν μια ομάδα κινδύνου για ανάπτυξη σιδηροπενικής αναιμίας στην οποία η λήψη

συμπληρωμάτων σιδήρου θα μπορούσε να αποβεί ευεργετική. Πράγματι, η λήψη εμπλουτισμένων τροφίμων σε σίδηρο από έφηβες εγκύους στα πλαίσια του προγράμματος WIC (Special Supplemental Nutrition Program for Women Infants and Children) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση γεννήσεων πρόωρων βρεφών και βρεφών με χαμηλό βάρος σε σχέση με γυναίκες που δεν ακολούθησαν το πρόγραμμα. Πιθανότατα η έκβαση αυτή σχετιζόταν με τη διόρθωση ή την πρόληψη της σιδηροπενικής αναιμίας (Kraus, 2000).

5.4 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ

- **Εμφάνιση συμπτωμάτων**

Όταν η γυναίκα κατά την εγκυμοσύνη πάσχει από ήπιου βαθμού αναιμία δεν παρουσιάζει γενικά συμπτώματα, αν και μπορεί να αναφέρονται κάποια παράπονα για κόπωση ή ζαλάδα (Graves et al, 2001; Kar Fai Tam et al, 2002). Ανάμεσα στις πιθανές επιπτώσεις της σοβαρότερου βαθμού αναιμίας για την έγκυο συγκαταλέγονται η μειωμένη απόδοση στην εργασία, η επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος, λόγω της ανεπαρκούς αιμοσφαιρίνης και η μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις (Beard, 2000; Kar Fai Tam et al, 2002). Η σιδηροπενία επηρεάζει το ανοσοποιητικό, καθώς μειώνει την κυτταροτοξική δράση των μακροφάγων (Ladipo, 2000). Μάλιστα, η μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού σε εγκύους με σιδηροπενία έχει διαπιστωθεί και από τα χαμηλά επίπεδα ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων, και φαίνεται να βελτιώνεται με τη χορήγηση συμπληρωμάτων σε μελέτη που το δείγμα ήταν Ινδές γυναίκες (Allen, 2000). Τα συμπτώματα της αναιμίας γίνονται αντιληπτά από τις γυναίκες όταν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 7-8 g/dl (Feightner, 1994).

- **Κίνδυνος (μητρικού) θανάτου**

Η σχέση μεταξύ αναιμίας και μητρικής θνησιμότητας βασίζεται σε κάποιους πιθανολογούμενους μηχανισμούς και στα αποτελέσματα ορισμένων ερευνών. Έχει προταθεί ότι μέσω της μειωμένης αντίστασης στις λοιμώξεις, της μεγάλης απώλειας αίματος και της κόπωσης της μητέρας κατά τον τοκετό, η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να σχετίζεται με τη μητρική θνησιμότητα. Επιπλέον, σε περιπτώσεις πολύ σοβαρής αναιμίας η καρδιακή συγκοπή κατά τον τοκετό είναι μια σημαντική αιτία

θανάτου (Viteri, 1994). Ωστόσο αυτά τα πιθανολογούμενα αίτια δεν έχουν μέχρι τώρα αξιολογηθεί συστηματικά.

Όσον αφορά στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί, τα διαθέσιμα στοιχεία είναι ελλιπή ιδιαίτερα για τις ανεπτυγμένες χώρες. Μια μελέτη στη Μ. Βρετανία βασισμένη στον πληθυσμό της χώρας το 1958 έδειξε ότι οι γυναίκες με τιμή Hb < 8,9 g/dl είχαν διπλάσια πιθανότητα θανάτου κατά τον τοκετό σε σχέση με τις εγκύους που είχαν φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης (Graves et al, 2001). Στις αναπτυσσόμενες χώρες υπάρχουν ορισμένες μελέτες που υποδεικνύουν ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ της αναιμίας που παρουσιάζει η μητέρα και του θανάτου της κατά τον τοκετό, χωρίς όμως να διευκρινίζεται το αίτιο της αναιμίας (βλ. πίνακα 21 στο παράρτημα). Η αξιοπιστία των ερευνών αυτών είναι αμφίβολη, καθώς η αξιολόγηση των επιπέδων Hct και Hb γινόταν μετά τον τοκετό στα νοσοκομεία που μεταφέρονταν οι γυναίκες (Allen, 2000). Οι συγχυτικοί παράγοντες που υπεισέρχονται κατά τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης μετά τον τοκετό στις έρευνες αυτές, είναι η αύξηση του όγκου αίματος που λαμβάνει χώρα στην εγκυμοσύνη, οι συνυπάρχουσες ασθένειες που πιθανότατα αποτελούν και την αιτία εισαγωγής (π.χ. αιμορραγία ή μόλυνση) και η μειωμένη αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. (Rush, 2000).

Συνεπώς, με τα υπάρχοντα στοιχεία και με το δεδομένο ότι δεν έχουν διεξαχθεί αξιόπιστες διαχρονικές μελέτες στο θέμα αυτό, είναι δύσκολο να αποφανθεί κανείς αν ειδικά η σιδηροπενική αναιμία στις εγκύους αυξάνει τον κίνδυνο μητρικού θανάτου (Allen, 2000).

5.5 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΕΦΟΣ

Οι συνέπειες της σιδηροπενικής αναιμίας στο βρέφος αφορούν κυρίως (α) το βάρος του, (β) την πρόωρη γέννηση (γ) τη γνωσιακή του ικανότητα, (δ) ορισμένες μεταβολές στον πλακούντα και (ε) χαμηλά επίπεδα σιδήρου στο νεογνό μετά τη γέννηση.

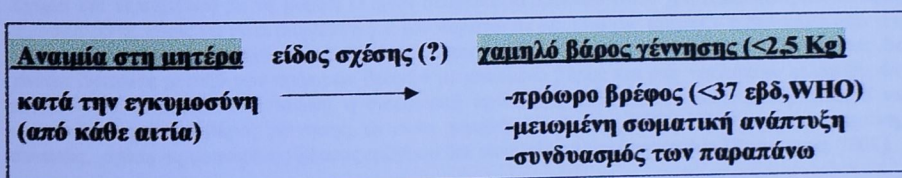
• Βάρος γέννησης

Τα στοιχεία από πολλές περιγραφικές μελέτες υποδεικνύουν ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της αναιμίας στη μητέρα οποιασδήποτε αιτιολογίας και το βάρος γέννησης του εμβρύου (όταν η διάρκεια της κύησης είναι φυσιολογική ή μειωμένη),

χωρίς βέβαια να μπορούν να υποστηρίξουν την παρουσία μιας αιτιολογικής σχέσης. (βλ. σχήμα 19). Η σχέση μεταξύ του βάρους γέννησης και της αιμοσφαιρίνης πιστεύεται ότι έχει τη μορφή U-καμπύλης, δηλαδή το ποσοστό των ελλιποβαρών βρεφών (βάρος < 2,5 Kg) είναι αυξημένο όταν οι τιμές της αιμοσφαιρίνης είναι είτε χαμηλές (<10,4 g/dl) είτε υψηλές (>13,2 g/dl) (βλ. σχήμα 20).

Η υψηλή τιμή αιμοσφαιρίνης στην εγκυμοσύνη μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη διόγκωση του πλάσματος (με ή χωρίς ύπαρξη υπέρτασης και προεκλαμψίας), που με τη σειρά της συνδέεται με ανωμαλίες στην ανάπτυξη του βρέφους (IOM, 1990; Yip, 2000; Allen, 2000; Beard, 2000; Rasmussen, 2001; Graves, 2001). Όσον αφορά τις χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης, στις περισσότερες μελέτες δεν προσδιορίζονται τα επιμέρους αίτια της.

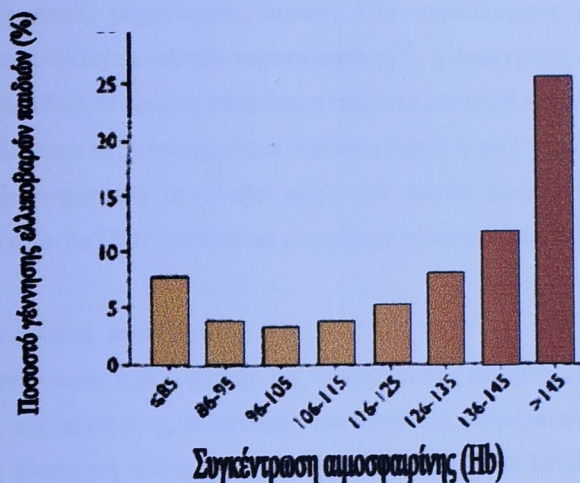
Σχήμα 19: Η αναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει στη γέννηση βρεφών με χαμηλό σωματικό βάρος (Πηγή: Rasmussen, 2001).



Μόνο σε δύο μελέτες διερευνήθηκε η πιθανότητα γέννησης ελλιποβαρών βρεφών στην περίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας ξεχωριστά (ΗΠΑ- Scholl et al, 1999 και Νέα Γουινέα- Brabin et al, 1990). Στις ΗΠΑ ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio ή OR) για τη γέννηση ελλιποβαρών βρεφών στην περίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας στη μητέρα ήταν 3,10 και στη Ν. Γουινέα ήταν 6,0 (Rasmussen, 2001).

Υπάρχουν συνεπώς δεδομένα ότι η αναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας μπορεί να οδηγήσει στη γέννηση ελλιποβαρών παιδιών. Ειδικά για τη σιδηροπενική αναιμία υπάρχουν λίγα στοιχεία που συνηγορούν πως μπορεί αυτή να οδηγήσει σε γέννηση βρεφών με χαμηλό βάρος. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες έρευνες που θα εξετάζουν ξεχωριστά την επίδραση της σιδηροπενικής αναιμίας στο βάρος γέννησης.

Σχήμα 20: Ποσοστό γέννησης βρεφών με βάρος < 2,5 Kg ανάλογα με τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb). Τα δεδομένα αφορούν μόνο λευκές γυναίκες (Πηγή: Steer et al, 1995).



Σχήμα 20: Η καμπύλη με τη μορφή U είναι αποτέλεσμα ερευνών όπου χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές αιμοσφαιρίνης χωρίς να γίνει διόρθωση για τον παράγοντα «στάδιο της κύησης» ή δεδομένα από την αρχική φάση της κύησης, όπου παρατηρούνται λιγότερες αλλαγές στον όγκο αίματος. Επιπρόσθετα, δε γίνεται διάκριση μεταξύ των πρόωρων βρεφών με μειωμένο βάρος και των υπόλοιπων ελλειποβαρών παιδιών και δε λαμβάνεται υπόψη η ενεργειακή πρόσληψη των εγκύων (που επίσης μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό βάρος γέννησης, αν είναι χαμηλή) (Galloway, 1994). Η U σχηματισμένη, συνεπώς, σχέση αιμοσφαιρίνης-βάρους εμβρύου δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη (Rasmussen, 2001).

• Πρόωρη γέννηση

Η αναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπως φαίνεται από πλήθος ερευνών, σχετίζεται με την πρόωρη γέννηση. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η σιδηροπενική αναιμία της εγκύου, ιδιαίτερα στα δύο πρώτα τρίμηνα, μπορεί να οδηγήσει σε γέννηση πρόωρων βρεφών με χαμηλό βάρος (Allen, 2000; Scholl et al, 2000). Σε μια μελέτη στην Καλιφόρνια οι έγκυες με αναιμία στο δεύτερο τρίμηνο είχαν διπλάσια πιθανότητα να γεννήσουν πρόωρα ενώ δεν παρατηρήθηκε ανάλογη τάση στις εγκύους με αναιμία κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης (Klebanoff et al, 1991). Ανάλογα αποτελέσματα βρέθηκαν και σε μια μελέτη γυναικών στο Νεπάλ, όπου οι έγκυες με αναιμία και έλλειψη σιδήρου στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο είχαν 1,87 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ενώ οι γυναίκες που είχαν αναιμία χωρίς έλλειψη σιδήρου δεν φάνηκε να διατρέχουν τέτοιο κίνδυνο (Allen, 2000).

Οι βιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν την πιθανή επίδραση της σιδηροπενικής αναιμίας στην έκβαση της κύησης δεν είναι πλήρως γνωστοί. Έχει προταθεί ότι κορτικοειδοτρόπος ορμόνη (Corticotropin releasing hormone- CRH)¹⁷ μπορεί να εμπλέκεται στους μηχανισμούς αυτούς. Πιο συγκεκριμένα, η έλλειψη σιδήρου πιθανότατα αυξάνει τα επίπεδα νορεπινεφρίνης¹⁸, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα επίπεδα της CRH. Η ορμόνη αυτή θεωρείται ότι λειτουργεί ως βιολογικό ρολόι για τη χρονική διάρκεια της κύησης. Αυτό σημαίνει ότι αν η τιμή της CRH είναι αυξημένη, τότε το διάστημα που μεσολαβεί μέχρι τον τοκετό είναι μικρό και συνεπώς τα αυξημένα επίπεδα CRH συνδέονται με πρόωρο τοκετό (Allen, 2001).

• Γνωσιακή ικανότητα

Υπάρχει μια σαφής σχέση μεταξύ της σιδηροπενικής αναιμίας στα πρώτα στάδια της ζωής και της μειωμένης ανάπτυξης του νευρικού συστήματος, που συντελεί στη μειωμένη γνωσιακή ικανότητα. Η σιδηροπενική αναιμία κατά την εμβρυϊκή ή τη νεογνική φάση της ζωής πιστεύεται ότι έχει σημαντικές επιδράσεις στη νοητική ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένης της αντιληπτικής ικανότητας και της συμπεριφοράς (Tamura et al, 2002). Η αιτιολογική υπόσταση της σχέσης αυτής δεν έχει μέχρι τώρα αποδειχθεί.

Είναι επίσης γνωστό ότι οι διαδικασίες της αύξησης και της ανάπτυξης του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα γρήγορες τους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης και τους πρώτους μήνες της ζωής του βρέφους (Tamura, 2002). Κατά τη γέννηση το ποσοστό του μη αιμικού σιδήρου στον εγκέφαλο είναι 10% της ποσότητας που απαντάται στους ενήλικες και το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 50 % μέχρι την ηλικία των δέκα ετών (Hill, 1988). Παρόλο που η ακριβής επίδραση της σιδηροπενικής αναιμίας στην ανάπτυξη του εγκεφάλου παραμένει άγνωστη, ερευνητές έχουν δείξει ότι στα ζώα η έλλειψη σιδήρου κατά την ενδομήτρια ζωή οδηγεί σε αλλαγές στους

¹⁷ **CRH:** Η CRH (Corticotropin Releasing Hormone) είναι μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο της μητέρας, τον πλακούντα και πιθανώς τον υποθάλαμο του εμβρύου. Η ορμόνη αυτή δρα στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και έχει ως στόχο τη διέγερση της έκκρισης της κορτικοτροπίνης ή φλοιοτρόπου ορμόνης όπως αλλιώς λέγεται (ACTH). Η κορτικοτροπίνη στη συνέχεια θα δράσει στο φλοιό των επινεφριδίων για να παραχθεί κορτιζόλη (Guyton, 1992).

¹⁸ **Νορεπινεφρίνη ή νοραδρεναλίνη:** Ορμόνη που εκκρίνεται από τα επινεφρίδια και προκαλεί σύσπαση όλων των αγγείων του σώματος, αύξηση της δραστηριότητας της καρδιάς, αναστολή της δραστηριότητας του γαστρεντερικού συστήματος, αύξηση της CRH κ.α. (Πηγή: Guyton, 1992).

νευροδιαβιβαστές και το σχηματισμό της μυελίνης¹⁹ στον εγκέφαλο. Πιστεύεται ότι η έλλειψη σιδήρου μειώνει τα επίπεδα της μονοάμινο οξειδάσης στα ερυθροκύτταρα και τη λειτουργική δραστηριότητα των D₂ ντοπαμινικών²⁰ υποδοχέων (Allen, 1997).

Τα αποτελέσματα από διάφορες έρευνες δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου κατά την ενδομήτρια ζωή μπορεί αργότερα στη ζωή του παιδιού να έχουν δυσμενείς επιδράσεις στην ικανότητα χειρισμού της γλώσσας, την ικανότητα κίνησης και την προσοχή (Allen, 2000; Fleming, 2002; Tamura et al, 2002).

• **Μεταβολές στον πλακούντα**

Έχει βρεθεί ότι η αναιμία της εγκύου, όπως αυτή αξιολογείται από τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και MCV, σχετίζεται με αύξηση του μεγέθους ή του βάρους του πλακούντα (Williams et al, 1997). Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης σχετίζονται με την αυξημένη αγγείωση του πλακούντα και συνεπώς με ανατομικές αλλαγές αυτού. Η αναιμία μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό ενός πλακούντα που είναι μεγάλος και έχει πλούσια αγγείωση στο τρίτο τρίμηνο της κύησης²¹ (Kadytov et al, 1998; Hindmarsh et al, 2000). Πιστεύεται ότι η αυξημένη αγγείωση του πλακούντα είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός για την παροχή της απαραίτητης ποσότητας οξυγόνου στο έμβρυο (Kadytov et al, 1998).

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι οι μεταβολές στο μέγεθος του πλακούντα αποτελούν παρατηρήσεις βαρύνουσας σημασίας, καθώς η μεταβλητή αυτή έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη υπέρτασης στην ενήλικη ζωή (Hindmarsh et al, 2000). Επομένως, η σιδηροπενική αναιμία στη μητέρα θα μπορούσε να είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ του πλακούντα μεγάλου μεγέθους και της υπέρτασης στην ενήλικη ζωή (Hindmarsh et al, 2000).

¹⁹ **Μυελίνη:** Περίβλημα των νευρικών κυττάρων (έλυτρο μυελίνης) (Πηγή: Gyuton., 1992).

²⁰ **Ντοπαμίνη:** Νευροδιαβιβαστής ταχείας δράσης. Ρόλος της ντοπαμίνης είναι η μεταβίβαση των νευρικών ερεθισμάτων από το ένα νευρικό κύτταρο στο άλλο (Πηγή: Gyuton., 1992).

²¹ **Αγγειογένεση:** Η δημιουργία νέων αγγείων (αγγειογένεση) στον πλακούντα επηρεάζεται κυρίως από τη δράση δύο αυξητικών παραγόντων: του αυξητικού παράγοντα των αγγείων του ενδοθελίου και του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα (Kadytov, 1998).

• Επίπεδα σιδήρου

Φυσιολογικά το νεογέννητο έχει 75 mg στοιχειακού σιδήρου ανά kg σωματικού βάρους με τη μορφή κυρίως αιμοσφαιρίνης (75%). Ο υπόλοιπος σίδηρος βρίσκεται με τη μορφή αποθηκευτικού (15%) και δομικού σιδήρου (10%) (American Academy of Pediatrics, 1999). Η αντίληψη που επικρατούσε στο παρελθόν, όσον αφορά στα επίπεδα σιδήρου του βρέφους, είναι ότι αυτά παραμένουν φυσιολογικά ακόμα και αν η μητέρα έχει σιδηροπενία, εν μέρει λόγω της αύξησης των υποδοχέων τρανσφερίνης του πλακούντα, που επιτελείται όταν η μητέρα έχει έλλειψη σιδήρου, (Allen, 1997) εκτός από σπάνιες περιπτώσεις πολύ σοβαρής αναιμίας, όπου και στο βρέφος παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα σιδήρου (Viteri, 1994).

Η άποψη πως τα επίπεδα σιδήρου της μητέρας δεν επηρεάζουν τα επίπεδα σιδήρου του βρέφους στηριζόταν σε ορισμένες έρευνες οι οποίες, ωστόσο, υπόκεινταν στον περιορισμό ότι μετρούνταν μόνο η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης (οι τιμές Hct και Hb δεν μπορούν να δείξουν τα αποθέματα του σιδήρου του βρέφους). Επιπλέον, σε ορισμένες από τις μελέτες αυτές οι έγκυες δεν έπασχαν από σιδηροπενία.

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τη σχέση των επιπέδων σιδήρου της μητέρας και του παιδιού σταματούν μόλις λάβει χώρα η γέννηση του βρέφους ή λίγες ημέρες μετά. Γενικά, το έμβρυο αρχίζει να συγκεντρώνει σίδηρο στο ήπαρ, το σπλήνα και το μυελό των οστών από την 32^η εβδομάδα. Μάλιστα, από μελέτες σε βρέφη που γεννήθηκαν νεκρά, έχει παρατηρηθεί ότι η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ των βρεφών με αναιμικές μητέρες ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με αυτή των βρεφών, των οποίων οι μητέρες δεν έπασχαν από αναιμία (Haram, 2001).

Πρέπει να αναφερθεί ότι τα αποθέματα σιδήρου που αποκτά το παιδί κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης εξαντλούνται στον 6^ο μήνα της ζωής. Φυσιολογικά, αν η μητέρα του βρέφους έχει επαρκή επίπεδα σιδήρου, το βρέφος σπάνια εμφανίζει αναιμία πριν τους έξι μήνες της ζωής αν θηλάζει ή αν καταναλώνει έτοιμο γάλα εμπλουτισμένο σε σίδηρο (Yip et al, 2000). Για το λόγο αυτό σε πολλές έρευνες δεν ελέγχονται τα επίπεδα σιδήρου του βρέφους στο διάστημα αυτό (Allen, 1998). Μετά τους έξι μήνες, όταν πλέον έχει καταστραφεί η ποσότητα της εμβρυϊκής

αιμοσφαιρίνης²² (HbF), η πιθανότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας δεν εξαρτάται τόσο από τα αποθέματα του βρέφους όσο από τη διατροφική πρόσληψή του. Συνεπώς, αν το βρέφος συνεχίζει να καταναλώνει μητρικό γάλα που είναι σχετικά φτωχό σε σίδηρο μετά τους 6 μήνες (0,05 mg Fe / 100 gr ανεξάρτητα από τα επίπεδα σιδήρου της μητέρας, από τα οποία απορροφάται το 50% - WHO, 1999) ή αν η διατροφή του είναι χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας σε σίδηρο (Kilbride, 1999), έχει αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσει σιδηροπενική αναιμία. Για παράδειγμα, τα βρέφη που σιτίζονται με μη εμπλουτισμένο γάλα ή γάλα αγελάδας έχουν 30-40% κίνδυνο να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία στον 9^ο μήνα της ζωής (Yip et al, 2000).

Τα βρέφη που γεννιούνται πρόωρα, αυτά με χαμηλό βάρος γέννησης και αυτά με χαμηλά αποθέματα σιδήρου κατά τη γέννηση, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σιδηροπενική αναιμία πριν τους έξι μήνες και χρειάζονται επιπλέον πρόσληψη σιδήρου (Canadian Paediatric Society, 1991; Yip et al, 2000). Το φαινόμενο αυτό έχει ονομαστεί «κρυφή έλλειψη σιδήρου» ή «hidden iron deficit», καθώς κατά τη γέννηση δεν ανιχνεύονται χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη, ενώ στην πραγματικότητα τα αποθέματα σιδήρου είναι χαμηλά (Viteri, 1994; Baker, 2000). Ορισμένες μελέτες στις οποίες αντικείμενο έρευνας αποτέλεσαν τα επίπεδα σιδήρου του βρέφους λίγους μήνες μετά τη γέννησή του θα αναλυθούν στη συνέχεια.

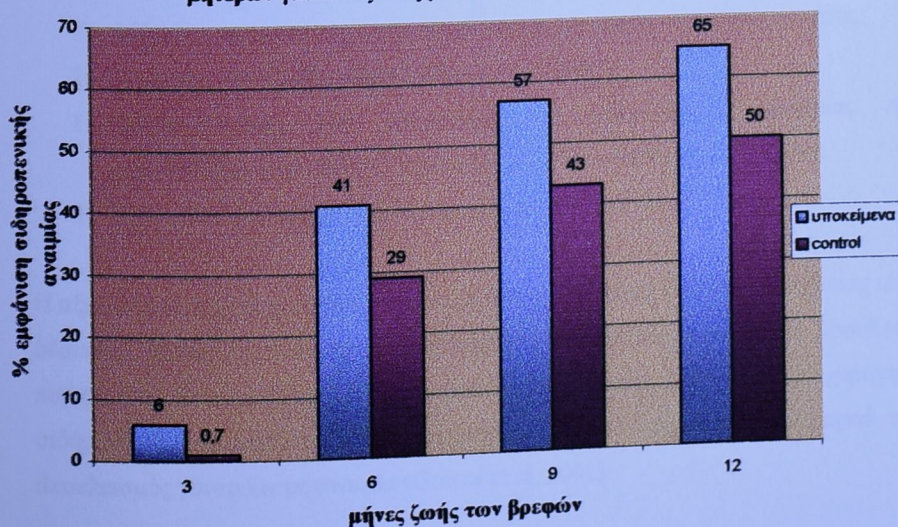
Το 1933 όταν ο μητρικός θηλασμός ήταν η αποκλειστικός τρόπος διατροφής των παιδιών και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα δεν ήταν ακόμα διαθέσιμα, ο Strauss ανέφερε ότι η αιμοσφαιρίνη και ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα νεογνήτα δεν σχετίζεται με τα επίπεδα σιδήρου της μητέρας. Ωστόσο, στα παιδιά ενός έτους των οποίων οι μητέρες ήταν αναιμικές παρατήρησε ότι η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ήταν η μισή από αυτή των παιδιών των οποίων οι μητέρες δεν ήταν αναιμικές. Σε μια άλλη μελέτη στην Ισπανία με το όνομα Valencia Infant Anaemia Cohort Study (VIAC) εξετάστηκε η σχέση των μειωμένων επιπέδων σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη και της ανάπτυξης σιδηροπενικής αναιμίας σε 156 βρέφη. Τα αποτελέσματα έδειξαν

²² **Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη F:** Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη είναι μια φυσιολογική αιμοσφαιρίνη που συντίθεται στα ερυθροκύτταρα του εμβρύου και του βρέφους και απαρτίζει το 50-90 % της αιμοσφαιρίνης του νεογνήτου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η σύνθεση εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης αντικαθίσταται από την αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων στη διάρκεια του πρώτου έτους. Τον έκτο μήνα τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης F πρέπει να είναι κάτω από 5% (Fiscbach, 1999).

ότι τα παιδιά των αναιμικών μητέρων είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν σιδηροπενική αναιμία στο πρώτο έτος της ζωής τους (17% των παιδιών εμφάνισαν αναιμία) σε σχέση με τα παιδιά των μη αναιμικών μητέρων (3% των παιδιών εμφάνισαν αναιμία) (Odds Ratio= 6,57) μετά από έλεγχο διαφόρων παραμέτρων όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το είδος του προσλαμβανόμενου γάλακτος (μητρικό ή υποκατάστατο) (Colomer, 1990).

Σε μια άλλη έρευνα μελετήθηκαν τα επίπεδα σιδήρου βρεφών από αναιμικές και μη αναιμικές μητέρες στον 3^ο, 6^ο, 9^ο και 12^ο μήνα της ζωής. Η συχνότητα εμφάνισης της σιδηροπενικής αναιμίας ήταν αυξημένη στα παιδιά των οποίων οι μητέρες ήταν αναιμικές σε όλους τους μήνες που μελετήθηκαν. Στον τρίτο μήνα τα βρέφη από αναιμικές μητέρες είχαν εξαπλάσια συχνότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας. Είναι αξιοσημείωτο ότι μετά τον 6^ο μήνα που εξαντλούνται τα αποθέματα σιδήρου, τα παιδιά και των δύο ομάδων εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα αναιμίας. Τονίζεται ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στους οποίους εκτέθηκαν οι δύο ομάδες παιδιών μετά τη γέννησή τους ήταν όμοιοι (Kilbride, 1999). Στο σχήμα 21 φαίνονται τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής. Ως υποκείμενα θεωρούνται τα βρέφη που είχαν αναιμικές μητέρες ενώ ως control τα βρέφη με φυσιολογικές μητέρες.

Σχήμα 21: Συχνότητα σιδηροπενικής αναιμίας σε παιδιά αναιμικών και μη αναιμικών μητέρων στον 3, 6, 9 και 12 μήνα της ζωής. Η συχνότητα εμφάνισης αναιμίας είναι μεγαλύτερη στα παιδιά των αναιμικών μητέρων για όλους τους μελετούμενους μήνες ($p < 0,05$).



Πίνακας 11: Συγκεντρωτικός πίνακας όπου αναφέρονται οι συνέπειες της σιδηροπενικής αναιμίας για τη μητέρα και το βρέφος.

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	
ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ	ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΕΦΟΣ
κούραση ή ζαλάδα	χαμηλό βάρος γέννησης
μειωμένη απόδοση στην εργασία	πρόωρη γέννηση
μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις	μειωμένη γνωσιακή ικανότητα
πιθανός κίνδυνος μητρικού θανάτου	αυξημένο μέγεθος του πλακούντα (και πιθανώς υπέρταση στην ενήλικη ζωή)
	• μειωμένα αποθέματα σιδήρου • μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας πριν τους 6 μήνες

5.6 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

5.6.α ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Πριν αναλυθεί η αποτελεσματικότητα της λήψης συμπληρωμάτων σιδήρου ως μέτρων θεραπευτικής παρέμβασης ή πρόληψης της σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους, πρέπει να διευκρινιστούν οι στόχοι ενός τέτοιου εγχειρήματος. Αναλυτικότερα οι στόχοι της χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να είναι:

- 1) Αύξηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη στις εγκύους
- 2) Βελτίωση των αποθεμάτων σιδήρου των εγκύων
- 3) Ελαχιστοποίηση των συνεπειών της σιδηροπενικής αναιμίας που αναφέρθηκαν παραπάνω - Εξασφάλιση υγιούς έκβασης της κύησης.
- 4) Εξασφάλιση επαρκών αποθεμάτων σιδήρου στα βρέφη.

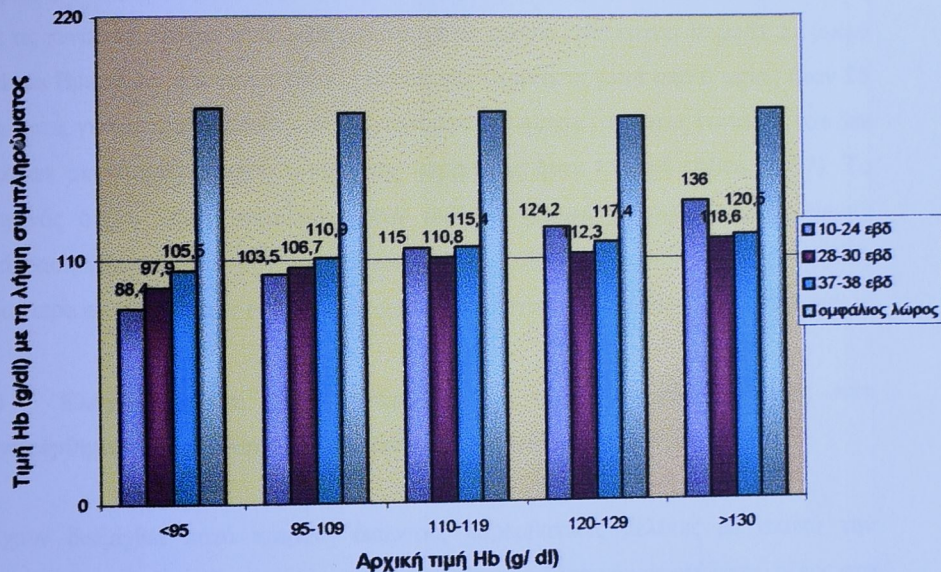
Η αξιολόγηση της αγωγής με σίδηρο κατά την εγκυμοσύνη σε διάφορες έρευνες είναι δύσκολη, καθώς οι τύποι των χορηγούμενων συμπληρωμάτων και η δοσολογία ποικίλουν. Επιπρόσθετα, σε ορισμένες μελέτες έγινε συνδυασμένη χορήγηση σιδήρου και φυλλικού οξέος και χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια αποκλεισμού π.χ. αποκλεισμός γυναικών με αναιμία (Graves et al, 2001).

1) Αύξηση των τιμών της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη στις εγκύους

Ήδη από το 1971 οι Chanarin και Rothman χορηγώντας 30, 120 mg σιδήρου ή placebo (ομάδα ελέγχου) είχαν διαπιστώσει ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (διαφορά στην αιμοσφαιρίνη των γυναικών που έλαβαν 30 mg σιδήρου περίπου 1 gr/dl σε σχέση με την ομάδα placebo) (IOM,1990). Επιπλέον, από 24 μελέτες που έγιναν στα πλαίσια του προγράμματος MotherCare το 1993 διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου βελτίωσε τις αιματολογικές παραμέτρους των εγκύων (αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτη) κατά τέτοιο τρόπο ώστε το αποτέλεσμα να είναι ανάλογο της δόσης και της διάρκειας χορήγησής τους. Στις μελέτες αυτές η συμμόρφωση των γυναικών που συμμετείχαν ήταν πολύ υψηλή, καθώς υπήρχε αρκετός έλεγχος στο θέμα αυτό. Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην καθιέρωση της χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου στην εγκυμοσύνη (Yip, 1996). Έχει διαπιστωθεί μάλιστα ότι σε γυναίκες με αναιμία η βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων επιτελείται με τη χορήγηση συμπληρωμάτων, σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης (Abel et al, 2000).

Πρέπει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι η αύξηση στις παραμέτρους της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη δεν εξαρτάται μόνο από τη διάρκεια ή τη δόση χορήγησης του εκάστοτε συμπληρώματος. Σημαντικό ρόλο παίζει και η αιματολογική κατάσταση της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη. Για παράδειγμα, σε μια έρευνα σε δείγμα γυναικών από το Περού (n=643) παρατηρήθηκε αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε γυναίκες με αρχική τιμή Hb< 95 g/dl ενώ σε γυναίκες με τιμή Hb= 120-129 g/dl παρατηρήθηκε ελαφριά πτώση της Hb, που δικαιολογείται λόγω της αύξησης του όγκου αίματος που συμβαίνει την περίοδο αυτή (Zavaleta et al, 2000) (βλ. σχήμα 22).

Σχήμα 22: Επίπεδα Hb στις μητέρες με λήψη συμπληρώματος σιδήρου (60mg) και φυλλικού οξέος (0,25 mg) σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα Hb. Επίπεδα Hb στον ομφάλιο λώρο (πηγή: Zavaleta et al, 2000).



2) Βελτίωση των αποθεμάτων σιδήρου στις εγκύους

Υπάρχουν στοιχεία ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των αποθεμάτων σιδήρου προ- και μεταγεννητικά όπως διαπιστώθηκε με μετρήσεις του μυελού των οστών των μητέρων από τον Svanberg (Svanberg, 1976). Παρατηρήθηκε ότι το 43% των γυναικών που έλαβαν συμπλήρωμα σιδήρου (υψηλή δόση των 200 mg την ημέρα) από τη 16^η εβδομάδα, είχαν επαρκή αποθέματα τους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης. Μάλιστα, δύο μήνες μετά τον τοκετό το 90% των γυναικών που δεν έλαβαν συμπλήρωμα είχαν μικρή ποσότητα αποθηκευτικού σιδήρου στο σώμα τους έναντι των γυναικών που πήραν συμπληρώματα. Επιπλέον, μόνο 20% των γυναικών που πήραν συμπλήρωμα σιδήρου εμφάνισαν χαμηλά αποθέματα στο τέλος του χρονικού διαστήματος των δύο μηνών.

Η διαφορά στην ποσότητα του αποθηκευτικού σιδήρου μεταξύ γυναικών που παίρνουν συμπληρώματα και αυτών που δεν παίρνουν, μπορεί να διατηρηθεί μέχρι

και για 6 μήνες μετά τον τοκετό, αν και δεν υπάρχει μεγάλος αριθμός ερευνών που το αποδεικνύει. Σε μια μελέτη Φιλανδών γυναικών τα επίπεδα φερριτίνης μετά από 6 μήνες ήταν υψηλότερα στις γυναίκες που έλαβαν συμπλήρωμα των 200 mg σε σχέση με τις γυναίκες που δεν ακολούθησαν αγωγή με σίδηρο (100 έναντι 40 μg/l). Σε μικρό δείγμα Βρετανών γυναικών (n=21) η τιμή της φερριτίνης μετά από 6 μήνες ήταν 25 μg/l στις γυναίκες που έλαβαν 60 mg σιδήρου την ημέρα, ενώ στις γυναίκες που δεν έλαβαν σκεύασμα σιδήρου η τιμή της φερριτίνης ήταν 15 μg/l (Allen, 1997). Το γεγονός ότι η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να έχει μακροπρόθεσμη επίδραση (διάρκειας 6 μηνών) στα αποθέματα σιδήρου είναι ιδιαίτερα σημαντικό, ιδιαίτερα σε χώρες όπου το διάστημα μεταξύ διαδοχικών γεννήσεων είναι σύντομο.

3) Ελαχιστοποίηση των συνεπειών της σιδηροπενικής αναιμίας που αναφέρθηκαν παραπάνω - Εξασφάλιση υγιούς έκβασης της κύησης.

Έχουν διεξαχθεί κατά καιρούς διάφορες παρεμβατικές μελέτες με σκοπό την αποσαφήνιση της επίδρασης των συμπληρωμάτων σιδήρου ή και φυλλικού οξέος στο βάρος γέννησης, τη διάρκεια της κύησης και την περιγεννητική θνησιμότητα. Τα αποτελέσματα των ερευνών αναφέρονται στη συνέχεια υπό μορφή πίνακα (Πίνακας 12).

Με δεδομένες τις παρακάτω μελέτες το συμπέρασμα της τακτικής στρατιωτικής δύναμης των ΗΠΑ (US Task Force) ήταν το εξής: «Αν και η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να βελτιώσει τους αιματολογικούς δείκτες, οι κλινικές δοκιμές έχουν αποτύχει να αποδείξουν ότι τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι αλλαγές στους αιματολογικούς δείκτες βελτιώνουν την έκβαση της κύησης» (US Preventive Task Force, 1993). Ο Mahomed από τις δύο ανασκοπήσεις (Cochrane Reviews) που έκανε καταλήγει στο συμπέρασμα: Υπάρχουν πολύ λίγα διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση των συμπληρωμάτων σιδήρου στην έκβαση της κύησης.

Πίνακας 12: Επίδραση της χορήγησης συμπληρωμάτων στο βάρος γέννησης, τη διάρκεια της κύησης και την περιγεννητική θνησιμότητα. δ/α: δεν αναφέρεται (Πηγή: Rasmussen, 2001).

Μελέτη, ερευνη- τές	Παρέμβαση	Υποκείμενα έρευνας	Προβλή- ματα	Βάρος γέννησης	Διάρκεια κύησης	Περι- γεννητι- κή θνη- σιμότη- τα, Hb εμβρύου
Σκωτία Aberdeen Paintin et al, 1966	Σίδηρος, 12 ή 115 mg/d από την 20 ^η -36 ^η εβδομάδα ή placebo	n=173; Hb>100 g/l στην πρώτη επίσκεψη	Υψηλό ΣΒ κατά μέσο όρο	Καμία διαφορά στο Β.Γ. ανάμεσα στις δύο ομάδες	δ/α	δ/α
Νότια Αφρική Baumslag et al, 1970	Σίδηρος, 200 mg/d; σίδηρος+φυλλικό , 5 mg/d;σίδηρος+ φυλλικό+βιτΒ ₁₂ , 50 µg/d	n=183 μαύρες (μετά την 28 ^η εβδ.) και n=172 λευκές (μετά την 24 ^η εβδ.). Δεν αναφέρεται τιμή Hb.	Δεν αναφέρο- νται αιματολο- γικές παράμε-τροι	Καμία διαφορά στο Β.Γ. στις λευκές γυναίκες. Στις μαύρες αυξημένο ποσοστό παιδιών με Β.Γ.<5 lb (χωρίς να διευκρινίζεται αν είναι πρόωρα)	δ/α	δ/α
Αγγλία Rae and Robb, 1970	Γλυκονικός δισθενής σίδηρος, 200 mg/d ή σίδηρος + φυλλικό οξύ, 5 mg/d	n=698	Μη τυχαιοποι- ημένη	↓ Β.Γ. σε γυναίκες με μεγαλοβλαστική αναιμία (Hb<109 g/dl) (στατιστικά μη σημαντικό)	δ/α	δ/α
Αγγλία Λονδίνο Fletcher et al, 1971	Θεικός δισθενής σίδηρος, 200mg/d; Σίδηρος + φυλλικό οξύ, 5 mg/d	n=643, Hb ≈130 στην αρχή της εγκυμοσύνης	Υψηλό ΣΒ κατά μέσο όρο	Καμία διαφορά στο Β.Γ. ανάμεσα στις δύο ομάδες	δ/α	δ/α
Ινδία Hyderaba d Iyengar, 1971	Σίδηρος, 200 mg/d;σίδηρος +φυλλικό οξύ, 100,200 ή 300 µg/d	n=200 στην 20-24 ^η εβδ. Μόνο 114 γυναίκες παρέμειναν στην έρευνα	Μεγάλο ποσοστό ατόμων εγκατέλειψα ν την έρευνα	↑ Β.Γ. κατά 200- 300 g με 200 ή 300 µg φυλλικού ανά ημέρα σε σχέση με τη μηδενική πρόσληψή ή των 100 mg (p<0,05)	Καμία διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες	Καμία διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες

Μελέτη, ερευνη- τές	Παρέμβαση	Υποκείμενα έρευνας	Προβλή- ματα	Βάρος γέννησης	Διάρκεια κύησης	Περι- γεννητι- κή θνη- σιμότη- τα, Hb εμβρύου
Αυστρα- λία Fleming et al, 1974	Θεικός δισθενής σίδηρος, 60mg/d; φυλλικό οξύ, 5 mg/d ή και τα δύο ή placebo	n=146 με Hb>100 g/l στην 20 ^η εβδ.	Αποκλει- σμός αναμικών γυναικών, ↑Β.Γ. κατά μέσο όρο, χαμηλή στατιστι-κή αξία	Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές	Αποκλείστη καν οι γυναίκες που γέννησαν πρόωρα	δ/α
Ινδία Sood et al, 1975	Φουμαρικός δισθενής σίδηρος, 30, 60, 120 ή 240 mg/d; σίδηρος+ φυλλικό, 5 mg και B ₁₂ 100 μg κάθε 2 εβδομάδες	n=647, από την 22 ^η εβδ.	Χαμηλή στατιστική αξία	Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές	δ/α	δ/α
Γαλλία Tchernia et al, 1983	Σίδηρος ή placebo (μελέτη 1); Σίδηρος ή σίδηρος + φυλλικό οξύ (μελέτη 2)	n=203 (μελέτη 1, n= 155 με Hb> 110g/l) n= 200 (μελέτη 2)	Μικρό ποσοστό αναμικών γυναικών	↑ Β.Γ. (P<0,05) στα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει Fe+φυλλικό σε σχέση με λήψη μόνο Fe.	μεγαλύτερη διάρκεια κύησης στις γυναίκες που έλαβαν Fe+ φυλλικό σε σχέση με τη λήψη Fe.	δ/α
Δανία Milman et al, 1994	Φουμαρικός σίδηρος (200 mg) ή placebo	n=135 διπλή τυφλή μελέτη	Μη αναμικές γυναίκες	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά	δ/α

Μελέτη, ερευνη- τές	Παρέμβαση	Υποκείμενα έρευνας	Προβλή- ματα	Βάρος γέννησης	Διάρκεια κύησης	Περι- γεννη- τική θνη- σιμότη- τα, Hb εμβρύου
Ινδία Varanasi Agarwal et al, 1991	Θευκός σίδηρος (60 mg) + φυλλικό οξύ (500 μg)	n=418 (260 γυναίκες αποχώρησαν από τη μελέτη) αρχική Hb: 101-110 g/l	Πολλές γυναίκες αποχώρησαν από την έρευνα	↑ Β.Γ. (P<0,001) σε γυναίκες που έκαναν θεραπεία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου	δ/α	δ/α
Νιγηρία Preziosi et al, 1997	Θευκός σίδηρος (100 mg στοιχειακού σιδήρου/ ημέρα)	n=197 την 28 ^η εβδ. >65% ήταν αναιμικές την 6 ^η εβδ.	Η αναιμία παρέμεινε σε 42% των αναιμικών γυναικών	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά	↑ διάρκεια κύησης στην ομάδα που έλαβαν Fe.	δ/α

Συμπερασματικά, η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου ή και φυλλικού οξέος φαίνεται ότι έχει μικρή επίδραση στο βάρος γέννησης και τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή, δεδομένου ότι ο σχεδιασμός τους ήταν προβληματικός. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι στις περισσότερες έρευνες οι γυναίκες που συμμετείχαν δεν είχαν αναιμία πριν την εγκυμοσύνη ή δεν εμφάνισαν αναιμία κατά τη διάρκεια αυτής. Αυτό σημαίνει ότι η δράση που μπορεί να είχαν τα συμπληρώματα στην υγιή έκβαση της κύησης δεν θα ήταν εμφανής στις γυναίκες αυτές (Scholl, 2000). Αξιοσημείωτο είναι τέλος ότι τουλάχιστον δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιδράσεις της χορήγησης συμπληρωμάτων όσον αφορά στις μελετούμενες παραμέτρους (Rasmussen, 2001).

4) Εξασφάλιση επαρκών αποθεμάτων σιδήρου στα βρέφη.

Από μελέτες σε αναπτυγμένες χώρες έχει διαπιστωθεί ότι επιτελείται μεγαλύτερη μεταφορά σιδήρου από τη μητέρα στο έμβρυο, όταν λαμβάνονται συμπληρώματα

σιδήρου από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε μια μελέτη στη Δανία σε 63 γυναίκες διαπιστώθηκε ότι τα νεογέννητα, των οποίων οι μητέρες έλαβαν 66 mg σιδήρου από την 16^η εβδομάδα της κύησης, είχαν υψηλότερη τιμή φερριτίνης στον ομφάλιο λώρο σε σχέση με τα υπόλοιπα (Allen, 1997). Όμοια συμπεράσματα εξάχθηκαν και από μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε ομάδα γυναικών με χορήγηση 45 mg σιδήρου και placebo ομάδα. Η φερριτίνη στον ομφάλιο λώρο ήταν διπλάσια στην περίπτωση αυτή στα βρέφη με μητέρες που έλαβαν το συμπλήρωμα (Allen, 1997).

Λόγω των αυξημένων αποθεμάτων - «αποθηκών» σιδήρου που έχουν τα βρέφη των οποίων οι μητέρες παίρνουν συμπληρώματα, πιθανότατα εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο για αναιμία πριν τους 6 πρώτους μήνες της ζωής (Yip et al, 2000). Σύμφωνα με τη Διεθνή Παιδιατρική Εταιρία (International Pediatric Association) το πρώτο μέτρο για την εξασφάλιση επαρκών αποθεμάτων σιδήρου στο βρέφος είναι η εξασφάλιση επαρκών επιπέδων σιδήρου στη μητέρα, που εν μέρει πετυχαίνεται με τη χορήγηση συμπληρωμάτων κατά την εγκυμοσύνη (Ameil, 1997). Υπάρχει μάλιστα η άποψη ότι η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να αρχίζει 4 μήνες περίπου πριν την εγκυμοσύνη, ώστε να επέρχεται η μέγιστη επίδραση στα αποθέματα σιδήρου του εμβρύου (Allen, 1997).

Πίνακας 13: Συνοπτική παρουσίαση του ρόλου των συμπληρωμάτων σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη για τη μητέρα και το βρέφος

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	
ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ	ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΕΦΟΣ
Βελτίωση του αιματολογικού προφίλ (↑ Hb, Hct)	Μικρή επίδραση στο βάρος γέννησης και τη διάρκεια της κύησης
Αυξημένα αποθέματα σιδήρου ακόμα και μετά από 6 μήνες	• Εξασφάλιση αποθεμάτων σιδήρου στα βρέφη • ↓ κίνδυνος εμφάνισης αναιμίας πριν τους 6 μήνες

5.6.β ΠΙΘΑΝΕΣ ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ

Μια ανησυχία που έχει εκφραστεί για τη δράση των συμπληρωμάτων σιδήρου αφορά την πιθανή εμπλοκή του σιδήρου στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών, που στη συνέχεια μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο DNA, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες των κυττάρων. Κατά την εγκυμοσύνη το οξειδωτικό στρες θεωρητικά θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, αυξάνοντας τον κίνδυνο για την εμφάνιση ανωμαλιών, πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης (Scholl et al, 2000). Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην περίοδο της εγκυμοσύνης δεν έχει μέχρι στιγμής διερευνηθεί. Ωστόσο, κρίνοντας από την καθημερινή ιατρική πράξη, όπου εφαρμόζεται η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου στις εγκυμονούσες, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποιος κίνδυνος από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου.

Ορισμένοι ερευνητές εκφράζουν κάποιες επιφυλάξεις ως προς την προφυλακτική χορήγηση σιδήρου σε όλες τις εγκύους, ανεξαρτήτως της τιμής των αιματολογικών παραμέτρων. Πιο συγκεκριμένα, ενέχεται ο κίνδυνος τοξικότητας, δεδομένου ότι η επίπτωση της αιμοχρωμάτωσης είναι σημαντική στους καυκάσιους πληθυσμούς (0,5% των καυκάσιων είναι ομοζυγώτες και 12-13% είναι ετεροζυγώτες (Haram, 2001). Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός αυτό, προκύπτει η ανάγκη μιας διαφορετικής και ενδεχομένως πιο επιλεκτικής προσέγγισης των εγκύων που προέρχονται από πληθυσμούς στους οποίους η συχνότητα της γενετικής αυτής ανωμαλίας είναι υψηλή.

6.5.γ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ

- **Προϋποθέσεις ενός προγράμματος χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου σε ευρεία κλίμακα**

Αν ληφθεί υπόψη το ποσοστό της σιδηροπενικής αναιμίας στις έγκυες γυναίκες παρά την κατοχυρωμένη πλέον προφυλακτική χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου, τουλάχιστον όσον αφορά στις αναπτυγμένες χώρες (π.χ. στις ΗΠΑ το ποσοστό σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους κυμαίνεται από 9-37%), είναι πραγματικά αξιοσημείωτη η μειωμένη αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων σιδήρου στα πλαίσια των μεγάλης κλίμακας προγραμμάτων αγωγής υγείας. Κατά τον Yip υπάρχουν ορισμένες προϋποθέσεις που πρέπει να πληροί κάθε τέτοιο πρόγραμμα για

τη γενικευμένη χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου (Yip, 1996). Αυτές παραθέτονται στον πίνακα 14.

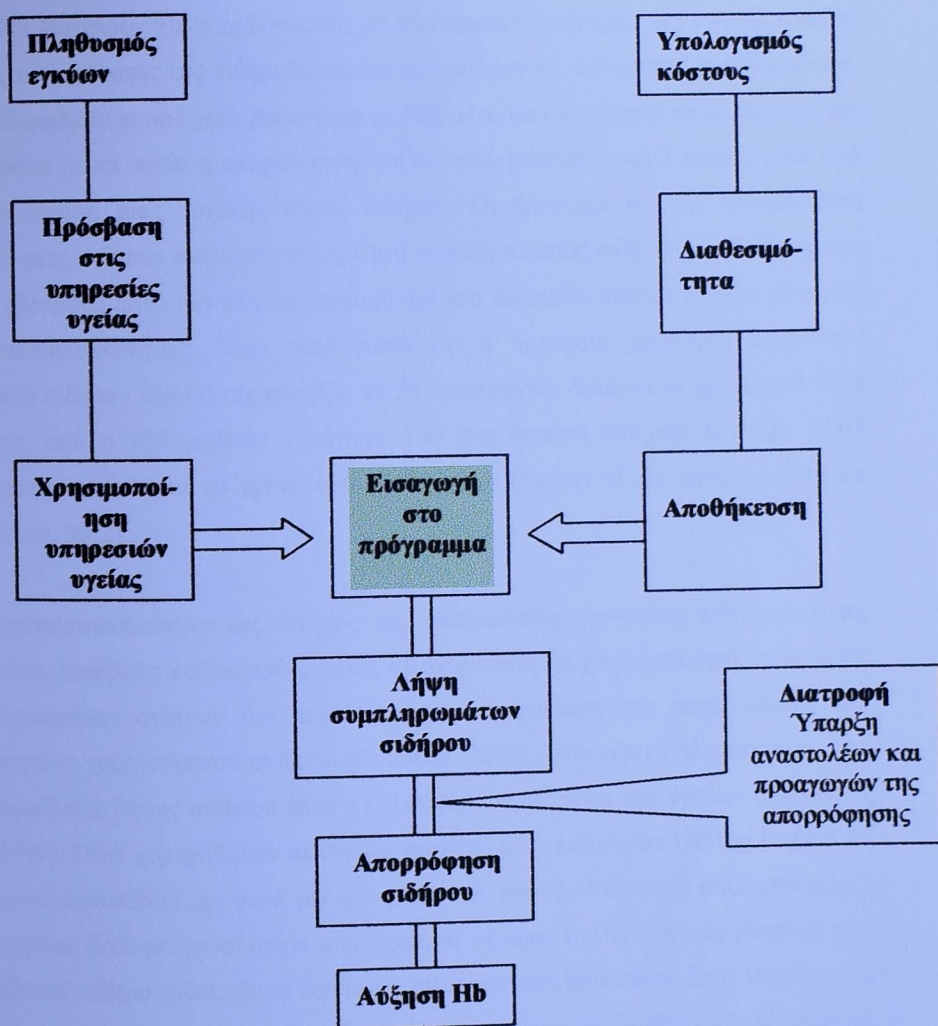
Είναι αντιληπτό ότι η σημαντικότητα του καθενός από τα σημεία του πίνακα διαφέρει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αναφοράς και τις συνθήκες που επικρατούν στη χώρα που διαβιεί. Έτσι σε μια μελέτη πέντε χωρών (Ταϊλάνδη, Ινδία, Ινδονησία, Καραϊβική και Μπούρμα) η σημαντικότερη αιτία «αποτυχίας» των προγραμμάτων ήταν η μειωμένη προσφορά των συμπληρωμάτων στην αγορά (Gillespie, 1991). Διαπιστώθηκε ότι η μειωμένη διαθεσιμότητα των συμπληρωμάτων σιδήρου επηρεάζει την επιτυχία των προγραμμάτων που εφαρμόζονται σε οκτώ αναπτυσσόμενες χώρες (Βολιβία, Φάσο, Γουατεμάλα, Οντούρας, Ινδία, Ινδονησία, Μαλαισία, Πακιστάν), ενώ πρόσθετοι παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Ο φόβος ότι η λήψη συμπληρωμάτων μπορεί να επιφέρει μεγάλη απώλεια αίματος κατά τη γέννα και να προκαλέσει δυστοκία, γέννηση μεγάλων παιδιών και σκλήρυνση των οστών του εμβρύου ήταν έκδηλος σε ορισμένες περιοχές (Galloway et al, 2002). Στις χώρες που ορισμένες από τις τέσσερις προϋποθέσεις υπάρχουν, πρέπει να δοθεί έμφαση στα υπόλοιπα στοιχεία, προκειμένου να αυξηθούν οι πιθανότητες για την επιτυχία ενός τέτοιου προγράμματος.

Πίνακας 14: Προϋποθέσεις ενός προγράμματος χορήγησης σιδήρου ευρείας κλίμακας (Πηγή: Yip, 1996).

- 1) επάρκεια των παρεχόμενων σκευασμάτων σιδήρου (διαθεσιμότητα-availability)
- 2) δυνατότητα πρόσβασης στο σύστημα υγείας και ικανοποιητική λειτουργία αυτού (πρόσβαση- access to care)
- 3) συμβουλευτική του πληθυσμού-στόχου για την αναγκαιότητα των συμπληρωμάτων και ενημέρωση για τις πιθανές παρενέργειες (provider's behavior)
- 4) θέληση του πληθυσμού στόχου να ακολουθήσει την αγωγή με σίδηρο και συμμόρφωση αυτού (συμμόρφωση-compliance)

Μια σημαντική επίσης παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όλα τα προγράμματα που αφορούν τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου, είναι η διαφορά ανάμεσα στα κλινικά πειράματα και την καθημερινή ζωή, καθώς στα πρώτα επικρατούν αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες ενώ στην καθημερινή πράξη όχι. Αυτό σημαίνει ότι οι ερευνητές, κατά τη διάρκεια ενός πειράματος, εξασφαλίζουν τη διανομή των συμπληρωμάτων αλλά και την πρόσληψή τους από τα υποκείμενα της έρευνας. Αντίθετα, στην καθημερινή πράξη υπάρχουν ενδεχομένως παρεκκλίσεις ως προς τη συστηματική χρήση των σκευασμάτων σιδήρου που συντελούν και στη μειωμένη αποτελεσματικότητα της αγωγής (Yip, 1996). Ένα σύστημα χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου σε έναν πληθυσμό απεικονίζεται στο σχήμα 23.

Σχήμα 23: Σύστημα χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου σε έναν πληθυσμό.



Σχήμα 23: Τονίζεται η σημασία της επάρκειας φαρμακευτικών σκευασμάτων και της δυνατότητας πρόσβασης του πληθυσμού στις παρεχόμενες υπηρεσίες για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Επιπλέον, επισημαίνεται ότι η τελική απορρόφηση είναι συνάρτηση της ακολουθούμενης διαίτας (Πηγή: ACS/CSN, 1994).

• **Εβδομαδιαία ή ημερήσια χορήγηση**

Πολλοί πιστεύουν ότι ένας λόγος της μη συστηματικής τήρησης της αγωγής είναι το είδος του σχήματος της σιδηροθεραπείας που επιλέγεται: καθημερινή ή εβδομαδιαία. Η εβδομαδιαία προσέγγιση βασίστηκε σε δεδομένα από πειράματα σε πειραματόζωα, σύμφωνα με τα οποία η απορρόφηση του σιδήρου μειώνεται για 3 ημέρες μετά από τη χορήγηση μιας μεγάλης δόσης σιδήρου. Οι υποστηρικτές της εβδομαδιαίας χορήγησης σιδήρου πιστεύουν ότι η λήψη συμπληρώματος σιδήρου μια ή δύο φορές την εβδομάδα είναι πιο αποτελεσματική για ένα δεδομένο κόστος (σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας). Έχει υπολογιστεί ότι η ημερήσια χορήγηση ταμπλέτων θεικού σιδήρου των 60 mg κοστίζει 98,55 αμερικάνικα δολάρια το χρόνο ανά 1000 άτομα, ενώ η εβδομαδιαία χορήγηση 120 mg θεικού σιδήρου κοστίζει 18,04 αμερικάνικα δολάρια το χρόνο ανά 1000 άτομα (Report of the subcommittee on nutrition, 2002).

Η αποτελεσματικότητα της θεωρίας της εβδομαδιαίας χορήγησης σιδήρου είναι, ωστόσο, αμφίβολη καθώς από μελέτες σε ανθρώπους με χρησιμοποίηση ραδιενεργά σεσημασμένου σιδήρου δεν παρατηρήθηκε παρεμπόδιση της απορρόφησης του ημερησίως χορηγούμενου σιδήρου (Bothwell, 2000). Ένα πιθανό πλεονέκτημα της εβδομαδιαίας λήψης σιδήρου είναι η καλύτερη συμμόρφωση των εγκύων (Ridwan et al, 1996). Όταν χορηγήθηκαν σε έγκυες γυναίκες στην Ινδονησία 120 mg Fe (+ 0,50 mg φυλλικού οξέος) μια φορά την εβδομάδα ή 60 mg Fe (+ 0,25 mg φυλλικού οξέος) ημερησίως βρέθηκε μεγαλύτερη συμμόρφωση ως προς την αγωγή στις γυναίκες που λάμβαναν σίδηρο εβδομαδιαία που δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην ίδια έρευνα, όσον αφορά στις τιμές των αιματολογικών παραμέτρων, δε βρέθηκε καμία διαφορά (Ridwan et al, 1996). Σε όμοια συμπεράσματα κατέληξαν και έρευνες με σκοπό τη σύγκριση των δύο στρατηγικών χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου σε παιδιά (Berger, 1997). Η λήψη μεγάλων ποσοτήτων σιδήρου συνοδεύεται από περισσότερες παρενέργειες, δεδομένου ότι αυτές αυξάνουν όταν αυξάνεται η δόση (Beard, 2000). Συνεπώς, με την τακτική της χορήγησης 120 mg ή περισσότερου σιδήρου υπάρχει ο κίνδυνος μειωμένης συνέπειας ως προς την τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής. Σε μια άλλη μελέτη σε αναπτυσσόμενες χώρες που πραγματοποιήθηκε από τους Beaton και McCabe με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της εβδομαδιαίας χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου, διαπιστώθηκε ότι η στρατηγική της

εβδομαδιαίας χορήγησης συμπληρωμάτων δε μείωσε τη συχνότητα της αναιμίας στον μελετούμενο πληθυσμό. Επομένως, οι ερευνητές εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι η καθημερινή πρόσληψη σιδήρου υπερέχει έναντι της εβδομαδιαίας (Bothwell, 2000).

Πίνακας 15: Σύγκριση της ημερήσιας και της εβδομαδιαίας χορήγησης συμπληρωμάτων.

Εβδομαδιαία χορήγηση συμπληρωμάτων

1. Μικρό κόστος.
2. Πολλές παρενέργειες
3. Ενδεχόμενα προβλήματα συμμόρφωσης λόγω των παρενεργειών
4. Βελτίωση αιματολογικών παραμέτρων (κατά τον ίδιο ή μικρότερο βαθμό από αυτή που προκαλεί η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων).

Καθημερινή χορήγηση συμπληρωμάτων

1. Μεγάλο κόστος
2. Λίγες παρενέργειες
3. Ενδεχόμενα προβλήματα συμμόρφωσης λόγω της ανάγκης για καθημερινή λήψη
4. Βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων (κατά τον ίδιο ή μεγαλύτερο βαθμό από αυτή που προκαλεί η εβδομαδιαία λήψη συμπληρωμάτων).

Συμπερασματικά, με τα στοιχεία που είναι μέχρι τώρα διαθέσιμα, φαίνεται ότι δεν υπάρχει διαφορά όσον αφορά τη βελτίωση των αιματολογικών δεικτών μεταξύ εβδομαδιαίας και ημερήσιας χορήγησης συμπληρωμάτων ή ότι υπερέχει η στρατηγική της ημερήσιας πρόσληψης σιδήρου (βλ. πίνακα 15). Επιπρόσθετα, οι περισσότεροι διεθνείς οργανισμοί συνιστούν την ημερήσια πρόσληψη σιδήρου.

5.7 ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Μια επιπρόσθετη πηγή σιδήρου κατά την εγκυμοσύνη είναι τα εμπλουτισμένα τρόφιμα (π.χ. γάλα, δημητριακά πρωινού, χυμοί φρούτων), που απευθύνονται σε ένα ευρύ καταναλωτικό κοινό, στο οποίο περιλαμβάνονται οι έγκυες γυναίκες. Αυτό σημαίνει ότι η κατανάλωση εμπλουτισμένων τροφίμων από την έγκυο μπορεί να

αυξήσει την ποσότητα του προσλαμβανόμενου σιδήρου μέσω της διαίτας και να βοηθήσει στην επίτευξη καλύτερων επιπέδων σιδήρου. Ο ρόλος των εμπλουτισμένων τροφίμων καθίσταται ίσως πιο σημαντικός στην περίπτωση των φυτοφάγων εγκύων που εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας. Ωστόσο, σημασία δεν έχει μόνο η ποσότητα του σιδήρου που αναγράφεται στις επκέτες των τροφίμων αλλά και το είδος του προστιθέμενου σιδήρου, που δεν διευκρινίζεται. Η απορρόφηση του σιδήρου που βρίσκεται στα εμπλουτισμένα τρόφιμα εξαρτάται, από τη μορφή του σιδήρου, από την παρουσία αναστολέων ή διεγερτών στο ίδιο το τρόφιμο καθώς και από τη συνολική διαίτα του ατόμου. (Για περισσότερες πληροφορίες, όσον αφορά στα εμπλουτισμένα τρόφιμα βλ. στην ενότητα 3.9, «Σίδηρος στη βιομηχανία τροφίμων- Εμπλουτισμένα τρόφιμα»).

5.8 ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Κατά την εγκυμοσύνη εκτός από τη λήψη συμπληρωμάτων και ενδεχομένως εμπλουτισμένων τροφίμων, πρέπει να ακολουθείται μια ισορροπημένη διατροφή από την έγκυο. Είναι κατανοητό ότι η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου θα αποφέρει τα βέλτιστα αποτελέσματα αν ακολουθείται από μια διαίτα υψηλής βιοδιαθεσιμότητας σε σίδηρο. Για παράδειγμα, αν η διαίτα περιλαμβάνει πολλά αφεψήματα με πολυφαινόλες, όπως καφέ και τσάι, η αποτελεσματικότητα της προληπτικής ή θεραπευτικής αγωγής θα είναι μειωμένη καθώς θα απορροφάται πιθανότατα μικρότερη ποσότητα σιδήρου από την προβλεπόμενη. Αυτό σημαίνει ότι ο ρόλος της σωστής διατροφής και κάποιας στοιχειώδους διατροφικής εκπαίδευσης είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Για το λόγο αυτό στις καινούργιες οδηγίες του CDC για την πρόληψη της σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους γίνεται ιδιαίτερη μνεία για το ρόλο της κατανάλωσης διατροφικών πηγών σιδήρου και τροφίμων που ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου, που προέρχεται από τα φαρμακευτικά σκευάσματα είτε από τη διαίτα. Τονίζεται μάλιστα ότι οι έγκυες γυναίκες που ακολουθούν διαίτα πτωχή σε σίδηρο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας στην περίοδο της εγκυμοσύνης και πρέπει να τροποποιήσουν τις διατροφικές τους συνήθειες, προκειμένου να αυξήσουν την πρόσληψη και την απορρόφηση του προσλαμβανόμενου σιδήρου (CDC, 1998).

Παράλληλα, ανάλογες συστάσεις έχουν διατυπωθεί από τον διαιτολογικό σύλλογο της Αμερικής (American Dietetic Association - ADA), που συστήνει ότι τα τρόφιμα που εμποδίζουν την απορρόφηση του σιδήρου όπως τα προϊόντα ολικής άλεσης, τα λαχανικά, το τσάι και ο καφές πρέπει να καταναλώνονται χωριστά από τα συμπληρώματα σιδήρου και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα (Position of the American Dietetic Association, 2002). Φυσικά, για την εξασφάλιση μιας ισορροπημένης διατροφής και την παροχή των απαραίτητων μικρο- και μακροθρεπτικών συστατικών, στα οποία περιλαμβάνεται και ο σίδηρος, η έγκυος πρέπει να καταναλώνει τρόφιμα από όλες τις ομάδες τροφίμων. Η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη σε επίπεδο τροφίμων για τις εγκύους με μέτριο σκελετό και με φυσιολογικό βάρος στην αρχή της κύησης φαίνεται στον πίνακα 16.

Σε ένα πρόγραμμα για την πρόληψη της σιδηροπενικής αναιμίας με επικεφαλής την UNICEF και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), δίνονται παραδείγματα σχημάτων διατροφής με την αντίστοιχη βιοδιαθεσιμότητα του προσλαμβανόμενου σιδήρου σε αυτά. Πιο συγκεκριμένα αναφέρεται ότι διαιτητικά σχήματα που έχουν ως βάση τα δημητριακά, τους βολβούς και τα λαχανικά, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της φυτοφαγίας, παρουσιάζουν μικρή απορρόφηση σιδήρου τις τάξεις του 5%. Αντίθετα, στα σχήματα που περιλαμβάνουν κρέας, ψάρια, πουλερικά και ασκορβικό οξύ ο σίδηρος έχει αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα που υπολογίζεται περίπου σε 15% (WHO/UNU/UNICEF/MI- Technical issues, 1998).

Πίνακας 16: Συνιστώμενη κατανάλωση από κάθε ομάδα τροφίμων ειδικά για τις έγκυες γυναίκες (Πηγή: American Dietetic Association, 2002).

Ομάδες τροφίμων	Μερίδες	Μέγεθος μερίδας
Ψωμιού - δημητριακών 	9	1 φέτα ψωμί $\frac{1}{2}$ φλιτζάνι μαγειρεμένο ρύζι, μακαρόνια ή δημητριακά 1 φλιτζάνι δημητριακά πρωινού
Φρούτων 	3	1 μέτριο μήλο, μπανάνα, πορτοκάλι $\frac{1}{2}$ φλιτζάνι κομμένα φρούτα, $\frac{3}{4}$ φλιτζανιού χυμός φρούτων
Λαχανικών 	4	1 φλιτζάνι ωμά φυλλώδη λαχανικά $\frac{3}{4}$ φλιτζανιού χυμός λαχανικών
Γάλακτος, γιαουρτιού, τυριού 	2-3	1 φλιτζάνι γάλα ή γιαούρτι 45gr τυριού
Κρέατος 	2	60-90 gr μαγειρεμένο άπαχο κρέας, πουλερικά, ψάρια $\frac{1}{2}$ φλιτζάνι μαγειρεμένα ξηρά όσπρια, 1 αβγό
Λιπαά τρόφιμα (βούτυρο, μαργαρίνη, λάδι, γλυκά) 	Με μέτρο	

- **Φυτοφαγία:** Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει για ορισμένες περιπτώσεις, όπως αυτή των ατόμων που ακολουθούν μια φυτοφαγική διαίτα. Τα φυτοφαγικά σχήματα παρέχουν μηδενική ποσότητα αιμικού σιδήρου, εφόσον εξ' ορισμού αποκλείεται από αυτά το κρέας και τα παράγωγά του. Ο σίδηρος που προσλαμβάνεται από τους φυτοφάγους μέσω της διατροφής είναι αποκλειστικά τρισθενής (μη αιμικός), που δεν απορροφάται σε μεγάλο ποσοστό και επηρεάζεται περισσότερο από ουσίες που εμποδίζουν ή προάγουν την απορρόφησή του. Επιπρόσθετα, η κυρίαρχη παρουσία των λαχανικών σημαίνει ότι στη διαίτα υπάρχουν ουσίες όπως τα φυτικά οξέα, που αναστέλλουν την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου. Συνεπώς, ενώ η συνολική ποσότητα σιδήρου που προσλαμβάνουν οι φυτοφάγοι είναι υψηλότερη από αυτή που προσλαμβάνουν οι μη φυτοφάγοι, τα αποθέματα σιδήρου των φυτοφάγων είναι χαμηλότερα λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μη αιμικού σιδήρου (Position of the American Dietetic Association, 1997). Για την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του σιδήρου στις εγκύους φυτοφάγους ο Αμερικάνικος Διαιτολογικός Σύλλογος προτείνει την κατανάλωση πράσινων φυλλωδών λαχανικών και δημητριακών ολικής άλεσης με σύγχρονη κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν βιταμίνη C. Η χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου των 30 mg θεωρείται απαραίτητη σύμφωνα με την ίδια πηγή (Vegetarian Practice Group of the ADA, 2002).

Για την κάλυψη των αναγκών των εγκύων που ακολουθούν φυτοφαγική διαίτα, έχει διαμορφωθεί ένας πίνακας όπου αναφέρονται ενδεικτικά οι μερίδες που πρέπει να καταναλώνονται από κάθε ομάδα τροφίμων από μια μέση φυτοφάγο έγκυο με μέτριο σκελετό και με φυσιολογικό βάρος στην αρχή της κύησης (βλ. πίνακα 17). Οι ομάδες τροφίμων είναι ελαφρώς τροποποιημένες για να γίνονται πιο εύκολα αντιληπτές στις εγκύους στις οποίες απευθύνονται. (Για παράδειγμα υπάρχει ξεχωριστή ομάδα οσπρίων και γάλακτος).

Πίνακας 17: Συνιστώμενη κατανάλωση από κάθε ομάδα τροφίμων ειδικά για τις έγκυες φυτοφάγους (Πηγή: Vegetarian Nutrition Dietetic Practice Group, 1996).

Ομάδες τροφίμων	Μερίδες	Μέγεθος μερίδας	Σχόλια
Ψωμιού - δημητριακών 	7 ή περισσότερες	1 φέτα ψωμί, ½ κούπα μαγειρεμένα δημητριακά, 1 κούπα δημητριακά πρωινού	Επιλογή τροφίμων που είναι εμπλουτισμένα σε σίδηρο ή ασβέστιο
Οσπρίων, ξηρών καρπών και γάλακτος 	5 ή περισσότερες	½ κούπα μαγειρεμένα φασόλια, 2 κ. σούπας ξηρούς καρπούς, 1 κούπα γάλα σόγιας, 1 κούπα γάλα αγελάδας	Επιλογή τροφίμων που είναι εμπλουτισμένα σε σίδηρο ή ασβέστιο
Λαχανικών 	4 ή περισσότερες	½ κούπα βρασμένα λαχανικά ή 1 κούπα ωμά λαχανικά	Επιλογή τροφίμων που είναι πλούσια σε ασβέστιο (π.χ. μπρόκολο) και σίδηρο (π.χ. πράσινα φυλλώδη λαχανικά)
Φρούτων 	4 ή περισσότερες	1 μέτριο φρούτο ή ½ κούπα χυμός ή ½ κούπα κομπόστα	Επιλογή χυμών εμπλουτισμένων σε ασβέστιο

6. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΑΠΟ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

Αμερικάνικο Κολέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (American College of Obstetrics and Gynecologists), 1989 και 1993

Σύμφωνα με το αμερικάνικο κολέγιο μαιευτικής και γυναικολογίας σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης πρέπει να καθορίζονται τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη όσο το δυνατόν νωρίτερα. Η εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται στις αρχές του τρίτου τριμήνου. Η διατροφική κατάσταση της εγκύου πρέπει να αξιολογείται στην πρώτη επίσκεψη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν οι ανάγκες σε σίδηρο, φυλλικό ή άλλα μικροθρεπτικά συστατικά δεν καλύπτονται από τη διατροφή συστήνεται η λήψη συμπληρώματος βιταμινών και μετάλλων σε ποσότητα ίση με τη συνιστώμενη (RDA) στην περίοδο της εγκυμοσύνης.

Στην πιο πρόσφατη ανακοίνωσή του το American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) προτείνει ότι η έλλειψη σιδήρου υποδηλώνεται από την τιμή της φερριτίνης $<20 \mu\text{g/l}$. Επιπλέον, αναφέρει ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου απαιτείται στην εγκυμοσύνη αλλά δεν προβαίνει σε συγκεκριμένες συστάσεις. Η συνιστώμενη συχνότητα επισκέψεων στον ιατρό είναι μία φορά το μήνα για τις πρώτες 28 εβδομάδες της κύησης και κάθε 2-3 εβδομάδες μέχρι το τέλος της κύησης (IOM, 1994).

United Nations Administrative Committee on coordination/ Sub committee on nutrition, 1991

Η παραπάνω επιτροπή συστήνει την πρόσληψη 60 mg θεικού σιδήρου και 250μg φυλλικού οξέος σε περιοχές με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας ($\text{Hb} < 110 \text{ g/l}$ σε λιγότερο από 20% των εγκύων στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης). Σε περιοχές που η συχνότητα είναι υψηλή προτείνεται η χορήγηση 120 mg στοιχειακού σιδήρου και 500 μg φυλλικού οξέος (Allen, 1997).

Συστήνεται έλεγχος αιματολογικών παραμέτρων και φερριτίνης σε κάθε τρίμηνο της κύησης. Οι μη αναιμικές γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν 30 mg θεικού σιδήρου ξεκινώντας από την 12^η εβδομάδα της κύησης. Αν υπάρχει σιδηροπενική αναιμία συστήνεται λήψη συμπληρώματος σιδήρου (60-120 mg θεικού σιδήρου ημερησίως) και όταν αυτή διορθωθεί συστήνεται η χορήγηση χαμηλής δόσης σιδήρου της τάξης των 30 mg. Επιπλέον τονίζεται ότι η λήψη συμπληρώματος ψευδαργύρου και χαλκού πρέπει να γίνεται σε διαφορετικό χρόνο από τη λήψη του σιδήρου. Παρά το γεγονός ότι αυτές οι οδηγίες μπορεί να είναι χρήσιμες σε ιατρούς που παρακολουθούν τακτικά τις εγκύους, καθίστανται δύσκολες στην υιοθέτησή τους όταν η ανάλυση των επιπέδων φερριτίνης είναι δύσκολη ή όταν οι επισκέψεις στον ιατρό είναι σποραδικές (IOM, 1993; Allen, 1997). Το Ινστιτούτο Ιατρικής έχει προτείνει ορισμένες οδηγίες προς τους ασθενείς, με σκοπό τη βελτίωση της συμμόρφωσης ως προς τη χορήγηση των συμπληρωμάτων σιδήρου. Αυτές είναι:

- 1) Η λήψη των συμπληρωμάτων σας βοηθά να μειώσετε την κόπωση που ίσως νοιώθετε και να προσαρμοστείτε στις ανάγκες της εγκυμοσύνης.
- 2) Υπάρχουν διαθέσιμα συμπληρώματα σιδήρου σε υγρή ή μασώμενη μορφή εάν έχετε πρόβλημα κατάποσης των ταμπλέτων.
- 3) Τα συμπληρώματα είναι προτιμότερο να λαμβάνονται ανάμεσα στα γεύματα ή πριν τον ύπνο με νερό ή χυμό. Να αποφεύγεται η σύγχρονη λήψη καφέ, τσαγιού ή γάλακτος.
- 4) Υψηλές δόσεις σιδήρου μπορούν να προκαλέσουν στομαχικές διαταραχές, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, συμπτώματα που δεν παραμένουν πάνω από 3-5 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν τα ενοχλήματα επιμένουν είναι δυνατή η λήψη σκευασμάτων βραδείας αποδέσμευσης τα οποία μπορούν να λαμβάνονται μαζί με το γεύμα.

Life Research Office (LSPRO), 1991

Οι συστάσεις του LSPRO μοιάζουν με τις συστάσεις του Ινστιτούτου Ιατρικής που αναφέρθηκαν παραπάνω. Συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση 30 mg σιδήρου ημερησίως στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο και η θεραπευτική χορήγηση 60-180 mg σιδήρου σε αναιμικές εγκύους. Ο επαναπροσδιορισμός της χορηγούμενης δόσης σιδήρου συστήνεται να γίνεται κάθε έξι μήνες (IOM, 1994).

Θέση Αυστραλών μαιευτήρων και μαιών (Position of Australian obstetricians and midwives)

Στην πρώτη επίσκεψη γίνεται πλήρης αιματολογική ανάλυση της εγκύου και επαναλαμβάνεται η μέτρηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης σε 30 ημέρες. Η δοκιμή της φερριτίνης του ορού επιτελείται μόνο όταν υπάρχουν ενδείξεις από τις προηγούμενες εξετάσεις ότι η έγκυος έχει σιδηροπενική αναιμία. Η προφυλακτική χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου δε συστήνεται και δεν είναι συχνή στην κλινική πράξη.

US Preventive Services Task Force, 1993

Συστήνεται η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης από την πρώτη επίσκεψη. Επισημαίνεται ότι δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία για τις επαναλαμβανόμενες δοκιμές για αναιμία σε έγκυες γυναίκες που δεν έχουν συμπτώματα καθώς και για τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου σε γυναίκες που δεν έχουν διαγνωσμένη αναιμία (Guide to Clinical Preventive Services, 1993).

National Institute of Nutrition- Canada, 1998

Αναγνωρίζεται η αναγκαιότητα της χρήσης συμπληρωμάτων σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν τα αποθέματα σιδήρου είναι ανεπαρκή, χορηγούνται 30 mg σιδήρου ημερησίως ξεκινώντας από τη 12^η εβδομάδα. Αν υπάρχει αναιμία συνιστώνται μεγαλύτερες δόσεις (National Institute of Nutrition- Canada, 1998).

Στις συστάσεις του CDC, που είναι οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες από διεθνή οργανισμό περιλαμβάνονται οδηγίες τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη της σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους. Αυτές έχουν σχηματοποιηθεί στους παρακάτω πίνακες (βλ. πίνακα 17).

Πίνακας 17: Συστάσεις του CDC (1998) για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους.

Πρωτογενής Πρόληψη

- Καθημερινή λήψη συμπληρώματος σιδήρου χαμηλής περιεκτικότητας σε καθαρό σίδηρο (30 mg) από την πρώτη επίσκεψη.
- Σύσταση για ακολούθηση μιας διαίτας που περιλαμβάνει πηγές σιδήρου και τρόφιμα που ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου.
- Οι έγκυες γυναίκες που ακολουθούν δίαιτα πτωχή σε σίδηρο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας. Στην περίπτωση αυτή γίνεται σύσταση για αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών.

(CDC, 1998)

Δευτερογενής Πρόληψη

- Διαλογή-Screening στην πρώτη επίσκεψη και χρησιμοποίηση των κριτηρίων αναιμίας ανάλογα με το στάδιο της κύησης.
- Επανάληψη των μετρήσεων της Hb και του Hct.
- Εάν η έγκυος έχει αναιμία γίνεται χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου 60 - 120 mg/ημέρα. Συστάσεις που αφορούν τη δίαιτα.
- Εάν μετά από 4 εβδ. η έγκυος δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία (δηλ. παραμένει αναιμική δεν έχει γίνει αύξηση της Hb κατά 1 g/dl και του Hct κατά 3%) παρά τη συμμόρφωση στην αγωγή και την απουσία ασθένειας, γίνεται μέτρηση των MCV, RDW και φερριτίνης.
- Σε γυναίκες από την Αφρική, τη Μεσόγειο και τη Βόρεια Ασία η αναιμία που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση σιδήρου μπορεί να οφείλεται σε θαλασσαιμία (μεσογειακή αναιμία) ή δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Όταν η Hb και ο Hct φτάσουν στα φυσιολογικά για το στάδιο της κύησης επίπεδα, μειώνεται η χορηγούμενη δόση του συμπληρώματος σιδήρου σε 30 mg/ημέρα.
- Εάν η έγκυος κατά το 2^ο ή 3^ο τρίμηνο έχει Hb > 15 g/dl και Hct > 45% πιθανότατα θα έχει επιπλοκές στην κύηση, λόγω ανεπαρκούς διόγκωσης του πλάσματος.

(CDC, 1998)

Οι συστάσεις που ακολουθούν προορίζονται κυρίως για τις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η συχνότητα της σιδηροπενικής αναιμίας σε πολλές περιπτώσεις ξεπερνά το 50% (Van den Broek, 1998; Seshadri, 2001). Περιλαμβάνουν την χορήγηση υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων σιδήρου και φυλλικού.

Διεθνής Οργανισμός Υγείας - World Health Organization (WHO), 1989

Οι συστάσεις για την απαιτούμενη πρόσληψη σιδήρου βασίζονται στις ανάγκες όπως υπαγορεύονται από το στάδιο της κύησης και την εκτιμώμενη απορρόφηση του σιδήρου από την παραδοσιακή διαίτα κάθε περιοχής (που κυμαίνεται από 5-15%). Αναγνωρίζεται το πρόβλημα της συμμόρφωσης των εγκύων και τονίζεται η σημασία της ενθάρρυνσης των γυναικών και του ρόλου των επισκεπτών υγείας. Συνιστάται η λήψη 60 mg σιδήρου και 250 μg φυλλικού οξέος δύο φορές την ημέρα σε περιοχές όπου η συχνότητα εμφάνισης της σιδηροπενικής αναιμίας είναι χαμηλότερη από 20%. Σε περιοχές όπου η συχνότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας είναι μεγαλύτερη συστήνεται η λήψη διπλάσιας δόσης συμπληρώματος σιδήρου (Haram, 2001).

International Nutritional Anemia Consultive Group (INACG), 1989

Συστήνεται η λήψη 60 mg σιδήρου και 250 μg φυλλικού οξέος δύο φορές ημερησίως απουσία τροφής. Εάν παρατηρηθούν παρενέργειες από τη λήψη του συμπληρώματος προτείνεται η λήψη του σκευάσματος μετά τα γεύματα ή η χορήγηση για μια εβδομάδα μιας μικρής δόσης που θα προηγείται της πλήρους (IOM, 1994).

7. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

• **Διάγνωση σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη**

Η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη είναι δύσκολη, καθώς καθορισμένες τιμές (cut-off points) για κάθε τρίμηνο υπάρχουν μόνο για την αιμοσφαιρίνη και τον αιματοκρίτη. Άλλες παράμετροι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με την Hb και τον Hct είναι η φερριτίνη (μόνο στο πρώτο τρίμηνο) και οι υποδοχείς τρανσφερίνης (δεν παρουσιάζουν αλλαγή με την αύξηση του όγκου αίματος κατά την εγκυμοσύνη). Στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, η διάγνωση της αναιμίας βασίζεται μόνο στην Hb και τον Hct ή σε παραμέτρους που έχουν χαρακτηριστεί ως μη αξιόπιστες κατά την εγκυμοσύνη (π.χ. MCV). Αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι στη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη και τη διάκρισή της από άλλους τύπους αναιμίας υπάρχει μεγάλη πιθανότητα σφάλματος. Αυτή η πιθανότητα είναι μεγαλύτερη σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου συχνά παράγοντες όπως οι παρασιτικές μολύνσεις δυσχεραίνουν ακόμη περισσότερο τη διάγνωση (μείωση αιματολογικών παραμέτρων λόγω παρασίτων).

• **Συνέπειες σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη**

Πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένες συνέπειες της σιδηροπενικής αναιμίας για τη μητέρα και το βρέφος δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένες, καθώς στις περισσότερες πραγματοποιούμενες έρευνες δε διευκρινίζονται τα επιμέρους αίτια της αναιμίας. Πιο αναλυτικά, κάτι τέτοιο συμβαίνει στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι τώρα για τη σχέση της μητρικής θνησιμότητας και της αναιμίας. Συνεπώς, για να διαπιστωθεί εάν ειδικά η σιδηροπενική αναιμία συνδέεται με τη μητρική θνησιμότητα απαιτείται περαιτέρω ερευνητική δραστηριότητα. Για τον ίδιο λόγο, περισσότερες έρευνες απαιτούνται για την αποσαφήνιση της σχέσης της σιδηροπενικής αναιμίας και της γέννησης βρεφών με χαμηλό βάρος.

- **Εξασφάλιση των μέγιστων ευεργετικών αποτελεσμάτων της λήψης συμπληρωμάτων**

Στην περίπτωση που τηρούνται οι προϋποθέσεις για τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου σε ευρεία κλίμακα κατά την εγκυμοσύνη, όπως συμβαίνει στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες, τα υψηλά ποσοστά σιδηροπενικής αναιμίας ενδεχομένως δείχνουν ότι ο πληθυσμός των εγκύων παρουσιάζει χαμηλή συμμόρφωση ως προς τη λήψη τους. Αυτό μπορεί να οφείλεται στις παρενέργειες των συμπληρωμάτων ή στην έλλειψη γνώσης για τα ευεργετικά αποτελέσματα της λήψης τους στην υγεία του παιδιού και του βρέφους. Για να βελτιωθεί η συμμόρφωση των εγκύων πρέπει να επιλεγθεί από τον ιατρό ένα σχήμα χορήγησης και μια δοσολογία σιδήρου που θα ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες (π.χ. καθημερινή λήψη συμπληρώματος σιδήρου των 30 mg, δεδομένου ότι οι παρενέργειες αυξάνονται με αύξηση της δόσης). Επιπρόσθετα, πρέπει να γίνεται ενημέρωση του πληθυσμού - στόχου για τις συνέπειες της σιδηροπενικής αναιμίας, ώστε να είναι αντιληπτός ο ρόλος των συμπληρωμάτων στη φάση της κύησης και έμμεσα η αναγκαιότητα της πρόσληψής τους.

Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει επίσης να γίνεται στο χρόνο λήψης του σκευάσματος σιδήρου και την αλληλεπίδρασή του με άλλα συμπληρώματα, όπως αυτό του ασβεστίου, που λαμβάνεται συχνά στην εγκυμοσύνη. Η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου πρέπει γενικά να συνοδεύεται και από μια ολοκληρωμένη διατροφική εκπαίδευση της εγκύου. Για παράδειγμα, η δράση των συμπληρωμάτων θα είναι μειωμένη αν δεν ακολουθείται μια δίαιτα υψηλής βιοδιαθεσιμότητας σε σίδηρο. Συνεπώς, οι έγκυες πρέπει να ενημερώνονται για τους παράγοντες που ευνοούν και εμποδίζουν την απορρόφηση του προσλαμβανόμενου σιδήρου, καθώς και για συγκεκριμένα τρόφιμα στα οποία αυτοί περιέχονται. Το βήμα βέβαια της διατροφικής εκπαίδευσης και της ακολούθησης μιας ισορροπημένης διατροφής μπορεί να γίνει και σε προγενέστερα στάδια, ώστε να έχουν εξασφαλιστεί ικανοποιητικά αποθέματα σιδήρου από την αρχή της εγκυμοσύνης.

Τέλος, είναι σημαντικό να γίνεται αξιολόγηση του προβλήματος σε κάθε κοινότητα, να ανιχνεύονται τα επόμενα προβλήματα, στα οποία οφείλεται η αυξημένη επίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας και να γίνονται συντονισμένες προσπάθειες για την αντιμετώπισή τους.

8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

8.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

Σύμφωνα με τον εργαστηριακό ορισμό της αναιμίας, η αναιμία προκύπτει όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μειωθεί κάτω από το 95% της φυσιολογικής για δεδομένο φύλο και ηλικία. Η κύρια παθοφυσιολογική επίδρασή της είναι η μείωση της ικανότητας του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποξία (χαμηλή περιεκτικότητα των ιστών σε οξυγόνο).

Δύο είναι οι βασικοί τρόποι ταξινόμησης των αναιμιών:

- 1) **Αιτιολογική ταξινόμηση:** Βασίζεται στην αιτία η οποία προκαλεί την αναιμία (βλ. πίνακα 19).
- 2) **Μορφολογική ταξινόμηση:** Βασίζεται στα χαρακτηριστικά των ερυθροκυττάρων. Για την ταξινόμηση αυτή χρησιμοποιείται κυρίως ο μέσος κυτταρικός όγκος (MCV) και με βάση αυτό το κριτήριο μια αναιμία μπορεί να χαρακτηριστεί ως μικροκυτταρική, ορθοκυτταρική ή μακροκυτταρική (βλ. πίνακα 20).

Πίνακας 19: Ταξινόμηση αναιμιών με βάση τα αίτια που τις προκαλούν

Αίτιο Αναιμίας	Μορφή αναιμίας
Απώλεια αίματος	Οξεία ή χρόνια
Μειωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων	1) Ανεπάρκεια στοιχείων που είναι απαραίτητα για το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων • Σιδηροπενική αναιμία • Μεγαλοβλαστική μακροκυτταρική αναιμία λόγω ανεπάρκειας βιτ. B₁₂ ή φυλλικού • Αναιμία σε ανεπάρκεια βιτ. C (σκορβούτο) 2) Μη φυσιολογική λειτουργία του μυελού των οστών που δεν προέρχεται από ανεπάρκεια μιας συγκεκριμένης ουσίας • Απλαστική αναιμία • Αναιμία που προκαλείται από επιμόλυνση, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατοπάθεια, νοσήματα του κολλαγόνου, διεσπαρμένη κυτταρική κακοήθεια 3) Αναιμία λόγω διήθησης του μυελού των οστών • Λευχαιμία • Λέμφωμα • Μυελοσκλήρωση 4) Αναιμία λόγω δυσλειτουργίας των ενδοκρινικών αδένων • Μυξοοίδημα • Υποφυσισμός 5) Σιδηροβλαστική αναιμία 6) Μη φυσιολογική δομή και σύνθεση αιμοσφαιρίνης • Δρεπανοκυτταρική αναιμία • Μεσογειακή αναιμία
Αυξημένη καταστροφή ερυθροκυττάρων	1) Αιμολυτική αναιμία λόγω ενδογενών ερυθροκυτταρικών ανωμαλιών 2) Αιμολυτική αναιμία λόγω εξωγενών παραγόντων

Πίνακας 20: Ταξινόμηση αναιμιών με βάση το MCV (Πηγή: Cecil, 2000)

MCV	Μορφή αναιμίας
Φυσιολογικό MCV (82-96 fl)	Ορθοκυτταρικές αναιμίες 1) διαταραχές των αρχέγονων κυττάρων • Μυελοπλαστικές • Μυελοδυσπλαστικές • Οξεία λευχαιμία • Επίδραση ή τοξική δράση φαρμάκων 2) Έλλειψη ερυθροποιητίνης • Νεφρική ανεπάρκεια • Αντισώματα προς την ερυθροποιητίνη • Παθολογική αιμοσφαιρίνη με μικρή τάση σύνδεσης με το οξυγόνο 3) Καταστολή της ερυθροποίησης • Δευτεροπαθής αναιμία των χρόνιων παθήσεων • Αναιμία οφειλόμενη σε ιούς
Υψηλό MCV (> 98 fl)	Μακροκυτταρικές αναιμίες 1) Έλλειψη βιταμινών • Φυλλικό οξύ • Βιτ B₁₂ 2) Μυελοδυσπλασία
Χαμηλό MCV (<82 fl)	Μικροκυτταρικές αναιμίες 1) Σιδηροπενική αναιμία • Έλλειψη σιδήρου • Πενιχρή επαναχρησιμοποίηση του σιδήρου 2) Ελλιπής σύνθεση αίμης • Μυελοδυσπλαστική • Δευτεροπαθής σε επαφή με τοξίνες 3) Σύνθεση ελαττωματικής σφαιρίνης • Θαλασσαιμία

8.2 ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Οι συνέπειες της σιδηροπενίας εξαρτώνται από τα υπάρχοντα επίπεδα του σιδήρου στο σώμα. Αυτό σημαίνει ότι όσο αδειάζουν τα αποθέματα σιδήρου τόσο εμφανέστερες καθίστανται οι εκδηλώσεις της. Η αναιμία ήπιου βαθμού δεν έχει μεγάλη επίδραση στην υγεία ατόμων με καθιστική ζωή, καθώς ποικίλοι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί καταφέρνουν να διατηρήσουν την παροχή οξυγόνου στους ιστούς στα εκάστοτε φυσιολογικά επίπεδα. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν τα εξής: 1) Στους ιστούς γίνεται μεγαλύτερη πρόσληψη οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη 2) Γίνεται αναδιανομή της αιματικής ροής για να εξασφαλιστεί η απαραίτητη ποσότητα οξυγόνου στα ζωτικά όργανα (κυρίως στο μυοκάρδιο και τον εγκέφαλο), με αποτέλεσμα να αποδίδεται λιγότερο οξυγόνο στους υπόλοιπους ιστούς. 3) Η καρδιακή παροχή αυξάνεται. Όταν η αναιμία είναι σοβαρού βαθμού ($Hb < 70 \text{ g/l}$), αυτοί οι μηχανισμοί δεν μπορούν αντιρροπίσουν τη μειωμένη ικανότητα παροχής οξυγόνου σε διάφορους ιστούς με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται οξείδωση. Σε περίπτωση πολύ σοβαρής αναιμίας ($Hb < 40 \text{ g/l}$), υπάρχει ενδεχόμενη παιδική και μητρική θνησιμότητα.

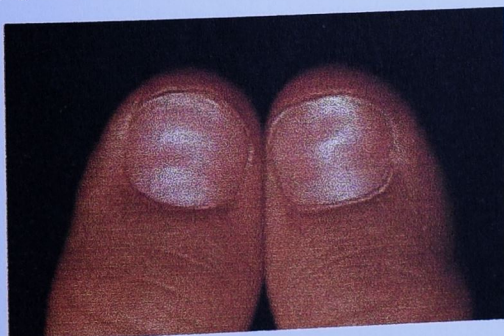
- **Απόδοση στην εργασία:** Η αναιμία προκαλεί μείωση της απόδοσης κατά την εργασία. Αυτή η επίδραση γίνεται πιο εμφανής όταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης βρίσκεται κάτω από 100 g/l , τιμή που είναι $20\text{--}40 \text{ g/l}$ χαμηλότερη από το κατώτατο φυσιολογικό όριο. Σε περίπτωση σύντομης και έντονης άσκησης έχει διαπιστωθεί ότι ακόμα και ήπιου βαθμού αναιμία μπορεί να επηρεάσει την αθλητική απόδοση. Από πειράματα σε ποντίκια έχει διαπιστωθεί ότι η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να προκαλέσει εξασθένηση της λειτουργίας των μυών, μέσω μεταβολών στη διαδικασία της οξειδωτικής παραγωγής ενέργειας. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης άσκησης αντοχής, τη μειωμένη οξείδωση της γλυκόζης και την αύξηση της συμμετοχής άλλων υποστρωμάτων στην παραγωγή ενέργειας όπως το γαλακτικό οξύ που μετατρέπεται σε γλυκόζη στο ήπαρ.
- **Συμπεριφορά και νοητική απόδοση:** Υπάρχουν πολλά στοιχεία ότι η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να διαταράξει την ψυχοκινητική ανάπτυξη και τη νοητική ικανότητα. Από μελέτες σε παιδιά μεταξύ 6 μηνών και 2 χρονών

διαμορφώνεται μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σιδηροπενικής αναιμίας και της μειωμένης ανταπόκρισης στα διάφορα ερεθίσματα, του αισθήματος φόβου και της τάσης για κούραση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι οι δυσλειτουργίες εκδηλώνονται πιο έντονα σε μεγαλύτερα βρέφη ηλικίας 19-24 μηνών, εφόσον ακόμα και η ύπαρξη ήπιου βαθμού αναιμίας μπορεί να επηρεάσει τη νοητική απόδοσή τους συγκριτικά με βρέφη που δεν έχουν αναιμία. Τα παραπάνω φαινόμενα ερμηνεύονται, δεδομένου ότι κατά την περίοδο αυτή επιτελείται η αύξηση και η εξειδίκευση των εγκεφαλικών κυττάρων, διαδικασίες που χωρίς τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά δεν επιτελούνται όπως θα έπρεπε. Ο σίδηρος πιστεύεται ότι επηρεάζει τη νοητική απόδοση κυρίως μέσω της μεταβολής στο μεταβολισμό της ντοπαμίνης. Μάλιστα πολλές από τις βλάβες του νευρικού συστήματος είναι μη αναστρέψιμες.

- **Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος:** Χαρακτηριστική στην περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας είναι η αδυναμία του οργανισμού να διατηρήσει σταθερή τη θερμοκρασία του σε ένα ψυχρό περιβάλλον. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στη μειωμένη έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid stimulating hormone) και της θυροξίνης (thyroid hormone). Η διαταραχή στην παραγωγή θερμότητας φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα της ίδιας της αναιμίας, καθώς με μετάγγιση αίματος υποστρέφει. Επιπλέον, σε ποντίκια που κατανάλωναν επαρκή ποσότητα σιδήρου, εμφανίστηκε αδυναμία θερμορύθμισης όταν απόκτησαν αναιμία από αιμορραγία.
- **Λειτουργία του ανοσοποιητικού και αντίσταση στις λοιμώξεις:** Η μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις είναι χαρακτηριστική στους ανθρώπους και τα ζώα με σιδηροπενική αναιμία. Από έρευνες σε παιδιά έχει βρεθεί ότι η σιδηροπενική αναιμία συνυπάρχει με δυσλειτουργία των λεμφοκυττάρων και των ουδετερόφιλων. Ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί μια αιτιολογική σχέση μεταξύ της σιδηροπενικής αναιμίας και τη μείωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού.

- **Δηλητηρίαση από μόλυβδο:** Η σιδηροπενική αναιμία σχετίζεται με αύξηση της απορρόφησης του μολύβδου. Στις ΗΠΙΑ τα παιδιά με σιδηροπενική αναιμία έχουν 3-4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν δηλητηρίαση από μόλυβδο. Συνεπώς κατά τη σιδηροπενική αναιμία αυξάνεται η απορροφητική ικανότητα του οργανισμού όχι μόνο για το σίδηρο και άλλα στοιχεία που παρουσιάζονται στη φύση με δύο διαφορετικά σθένη όπως το βαρύ μέταλλο μόλυβδος.
- **Προβλήματα στον επιθηλιακό ιστό:** Καθώς η αναιμία γίνεται σοβαρότερη, επιτελούνται δομικές και λειτουργικές αλλαγές στον επιθηλιακό ιστό της γλώσσας, των νυχιών του στόματος και του στομάχου. Αναλυτικότερα, όταν η αναιμία βρίσκεται στα τελευταία στάδια, δηλαδή το III και το IV, (βλ. ενότητα «Στάδια της έλλειψης σιδήρου»), το δέρμα εμφανίζεται ωχρο, και το εσωτερικό των κάτω βλεφάρων έχει λιγότερο έντονο χρώμα.

Εικόνα 23: Η κούλονυχία αποτελεί εκδήλωση της αναιμίας προχωρημένου σταδίου.



Τα νύχια γίνονται λεπτά και τελικά παίρνουν κοίλο σχήμα (σαν κουταλιού), φαινόμενο που ονομάζεται κούλονυχία. Στη στοματική κοιλότητα εμφανίζεται ερυθρότητα, αίσθημα καύσου, γωνιώδης στοματίτιδα και γλωσσίτιδα. Οι αλλαγές που πραγματοποιούνται στο περιβάλλον του στομάχου μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση γαστρίτιδας και αχλωρυδρίας.

- **Έκβαση της κύησης:** Η αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου μπορεί να επιδράσει στο βάρος γέννησης, τη διάρκεια της κύησης και τη μητρική θνησιμότητα. Περισσότερες λεπτομέρειες στο θέμα αυτό παρέχονται στην ενότητα «Συνέπειες της σιδηροπενικής αναιμίας στην εγκυμοσύνη».

8.3 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΡΕΥΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΜΗΤΡΙΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΙΜΙΑ ΟΠΟΙΑΣΔΗΠΟΤΕ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η αναιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο μητρικού θανάτου. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται ο σχετικός κίνδυνος μητρικού θανάτου ανάλογα με το στάδιο της αναιμίας.

Πίνακας 21: Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες και που αφορούν τη σχέση μητρικής θνησιμότητας και αναιμίας. Η αξιοπιστία των ερευνών αυτών είναι ωστόσο αμφίβολη, καθώς η αξιολόγηση των επιπέδων σιδήρου γινόταν μετά τον τοκετό στα νοσοκομεία που μεταφέρονταν οι γυναίκες (πηγή: Rush, 2000).

Μελέτες σε αναπτυσσόμενες χώρες	Χαρακτηριστικά μελετών	Στάδιο αναιμίας	Σχετικός κίνδυνος μητρικού θανάτου (Relative risk, RR)
Llewelyn-Jones ¹	Νοσοκομείο, Kuala Lumpur (n= 73048 συνολικά, 2250 αναιμικές γυναίκες)	Σοβαρό	4,4
Harrison ²	Νοσοκομείο, Zaria, Nigeria (n= 12262 συνολικά, 760 αναιμικές γυναίκες)	Αβέβαιο	3,84
Harrison	Νοσοκομείο, Zaria, Nigeria (n= 5178 συνολικά, 258 αναιμικές γυναίκες)	Πολύ σοβαρό (Hct<0,14)	2,0
		Σοβαρό (Hct: 0,14-0,24)	3,4
		Μέτριο (Hct: 0,25-0,29)	0
Harrison και Rossiter ³	Νοσοκομείο, Zaria, Nigeria (n= 1777 συνολικά)	Πολύ σοβαρό (Hct<0,14)	1,34
		Σοβαρό (Hct: 0,14-0,24)	1,05
		Μέτριο (Hct :0,250,29)	0,75
Chi et al ⁴	12 νοσοκομεία στην Ινδονησία	Σοβαρό και μέτριο	Αστικές περ.: 2,1 Αγροτικές περ.: 5,9
Thonean et al ⁵	Νοσοκομείο, Conacry, Guinea, μελέτη ασθενών- μαρτύρων (n=102 θάνατοι, 338 μάρτυρες)	Αβέβαιο	2,1
Diallo et al ⁶	Νοσοκομείο, Conacry, Guinea, (n= 13191 συνολικά, 1408 αναιμικές γυναίκες)	Όλα	2,8
Sarin	Νοσοκομείο, Punjab (n=35565 συνολικά, 8348 με μέτριο βαθμού αναιμία)	Σοβαρό (Hb <70 g/l)	3,13
		Μέτριο (Hb: 70-109)	1,64
McDermott et al ⁷	Malawi, διαχρονική (n= 3740 συνολικά, 233 αναιμικές γυναίκες)	Σοβαρό	5,9

¹ Αναμία ⇒ Hb< 6,5 g/dl

² Δεν προσδιορίστηκε βαθμός αναιμίας

³ Μέτρηση αιματοκρίτη μετά τον τοκετό. Μέτρηση Hct σε 24 % των γυναικών.

⁴ Αναμία ⇒ Hb< 9 g/dl , 92% των θανάτων θεωρήθηκαν ως επείγοντα περιστατικά

⁵ Δεν προσδιορίστηκε βαθμός αναιμία.

⁶ Αναμία ⇒ Hb< 11 g/dl, τα στοιχεία του ερευνητή είχαν μειωμένη εγκυρότητα και στον υπολογιζόμενο σχετικό κίνδυνο υπάρχει ενδεχομένως σφάλμα.

⁷ Αναμία ⇒ Hct< 25%

8.4 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΓΟΡΑΣ

Τα διάφορα σκευάσματα σιδήρου αποτελούν τη μοναδική φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας και στις εγκυμονούσες χορηγούνται από τα ασφαλιστικά ταμεία χωρίς να απαιτείται συμμετοχή. Αναλόγως με την οδό χορήγησής τους διακρίνονται στα από το στόματος και τα παρεντερικά (ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά). Στην εγκυμοσύνη η προτιμότερη και συνηθέστερη οδός χορήγησης είναι η από του στόματος. Τα από του στόματος (per os) σκευάσματα σιδήρου είναι διάφορα άλατα (π.χ. ένυδρα) ή σύμπλοκες ενώσεις (π.χ. με πολυμαλτόζη) που διαφέρουν στην περιεκτικότητά τους σε στοιχειακό σίδηρο. Σε όλα τα σκευάσματα πλην ενός η ποσότητα του περιεχόμενου σιδήρου είναι μεγαλύτερη από τα RDA. Ο θειικός σίδηρος είναι η οικονομικότερη μορφή με την οποία μπορεί να χορηγηθεί ο σίδηρος (Harvard's Women's Health Watch, 2002). Αποτελεί μάλιστα και την προτιμότερη μορφή χορήγησης σιδήρου καθώς η επίδρασή του στις αιματολογικές παραμέτρους είναι η ίδια με τις άλλες μορφές σιδήρου όταν αποδοθεί στον οργανισμό ίση ποσότητα στοιχειακού σιδήρου. Οι μορφές με τις οποίες οι διάφορες φαρμακευτικές εταιρίες παρέχουν το σίδηρο ποικίλλουν: Υπάρχουν κάψουλες, ταμπλέτες, σταγόνες, πόσιμες αμπούλες και σιρόπι. Με βάση την ποσότητα του περιεχόμενου στοιχειακού σιδήρου καθορίζεται η δόση του σκευάσματος (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2000) (βλ. πίνακα 22). Παρακάτω αναλύονται οι διάφορες μορφές με τις οποίες απαντάται ο σίδηρος στα συμπληρώματα και οι αντίστοιχες εμπορικές τους ονομασίες (πίνακας 22).

- **Απορρόφηση:** Γενικά τα διάφορα άλατα του σιδήρου δεν παρουσιάζουν αξιόλογες διαφορές στην απορρόφησή τους. Οι τρισθενείς και οι σύμπλοκες ενώσεις του σιδήρου απορροφώνται σε μικρότερο από τις δισθενείς. Όσον αφορά στις διάφορες μορφές του σιδήρου έχει παρατηρηθεί ότι οι ταμπλέτες σιδήρου απορροφώνται καλύτερα όταν δίνονται ανάμεσα στα γεύματα συγκριτικά με τη λήψη τους με σύγχρονη κατανάλωση τροφής (IOM, 1990). Επιπλέον υπάρχει η δυνατότητα κατασκευής σκευασμάτων σιδήρου

«βραδείας αποδέσμευσης»²³ που μπορούν να επιμηκύνουν το χρόνο που απαιτείται για την απελευθέρωση του σιδήρου στο γαστρικό βλεννογόνο, γεγονός που σημαίνει ότι αυξάνεται το ποσοστό του απορροφήσιμου σιδήρου (Yip, 1996).

Επιπλέον, η απορρόφηση του σιδήρου πιστεύεται ότι είναι μικρότερη όταν καταναλώνονται πολυβιταμινούχα συμπληρώματα λόγω της ταυτόχρονης παρουσίας παραγόντων που μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου, όπως το ανθρακικό ασβέστιο και το οξείδιο του μαγνησίου. Γνωρίζοντας ότι η βιταμίνη C προωθεί την απορρόφηση του σιδήρου θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η παρουσία της στα σκευάσματα σιδήρου είναι ευεργετική. Σε πειράματα, ωστόσο, που δόθηκαν 50 ή 100 mg ασκορβικού οξέος σε συνδυασμό με 30 mg θεικού σιδήρου, μετά από νηστεία, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της απορρόφησης σιδήρου. Μόνο με δόσεις άνω των 200 mg βιταμίνης C παρατηρήθηκε αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι μια τέτοια δόση ασκορβικού οξέος όταν χορηγείται με 60 mg θεικού σιδήρου προκαλεί συνήθως επιγαστρικούς πόνους. Συνεπώς φαίνεται ότι ο ρόλος του ασκορβικού οξέος είναι λιγότερο σημαντικός κατά τη χορήγηση δισθενούς σιδήρου με τη μορφή συμπληρώματος (IOM, 1990).

Εάν στο συμπλήρωμα περιέχεται σίδηρος ταυτόχρονα με χαλκό, όπως συμβαίνει σε σκευάσματα του εξωτερικού που προορίζονται για εγκύους (π.χ. Precare, Prenatal, Zenate κλπ.) η καλύτερη αναλογία σιδήρου προς χαλκό είναι 10-20/1 (Johnson et al, 1998). Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι αν περιέχεται ψευδάργυρος μαζί με σίδηρο στο συμπλήρωμα βιταμινών και μετάλλων, τότε λόγω της παρουσίας του σιδήρου θα μειώνεται η απορρόφηση του ψευδαργύρου και αντίστροφα. Τέλος, καθώς η απορρόφηση του σιδήρου επηρεάζεται από την παρουσία ασβεστίου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή αν χρησιμοποιούνται πολυβιταμινούχα συμπληρώματα.

²³ Σκευάσματα σιδήρου «βραδείας αποδέσμευσης»: Τα σκευάσματα αυτά περιέχουν θεικό σίδηρο που είναι ενσωματωμένος σε ένα κολλοειδές πλέγμα, με αποτέλεσμα να καθίσταται πιο ανθεκτικός στις γαστρικές εκκρίσεις. Συνεπώς, παραμένει υπό διάλυση στο όξινο περιβάλλον του στομάχου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Bothwell, 2000). Έχει διαπιστωθεί ότι τα σκευάσματα αυτά απορροφώνται καλύτερα από τον απλό θεικό σίδηρο όταν δίνονται μαζί με το γεύμα ενώ δε συμβαίνει το ίδιο όταν χορηγούνται σε κατάσταση νηστείας (IOM, 1990).

Έχει μάλιστα βρεθεί ότι η απορρόφηση του σιδήρου σχεδόν διπλασιάζεται όταν μειώνεται η ποσότητα του χορηγούμενου ασβεστίου (ανθρακικό ασβέστιο) από 350 σε 250 mg και η ποσότητα του μαγνησίου (οξείδιο του μαγνησίου) από 100 σε 25 mg (IOM, 1990).

- **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα:** Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει για την αλληλεπίδραση των σκευασμάτων που περιέχουν σίδηρο με φάρμακα, όπως τα αντιόξινα και η χολεστυραμίνη, τα οποία μειώνουν την απορρόφησή του. Επιπλέον ο σίδηρος μειώνει την απορρόφηση των τετρακυκλινών, αν και αναφέρεται ότι κατά την εγκυμοσύνη η λήψη τετρακυκλινών αντενδείκνυται (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2000).
- **Αντενδείξεις σιδηροθεραπείας από το στόμα:** Η χορήγηση σιδήρου από το στόμα πρέπει να αποφεύγεται σε εμφάνιση έκδηλων πεπτικών διαταραχών, που καθιστούν αδύνατη τη συνέχιση της θεραπείας από το στόμα και σε οργανικές παθήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα π.χ. γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος εν ενεργεία, γαστρορραγία κ.λ.π. Για παράδειγμα, η αχλωρυδρία θα μπορούσε να μειώσει την αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης ποσότητας σιδήρου (Beard, 2000).
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες της σιδηροθεραπείας από το στόμα, αυτές περιλαμβάνουν μεταλλική γεύση, πεπτικές διαταραχές, εμέτους, κοιλιακά άλγη, διάρροια ή δυσκοιλιότητα και αυξάνονται όταν αυξάνεται η χορηγούμενη δόση στοιχειακού σιδήρου. Σε μια μελέτη στην Ινδία 32%, 40% και 72% των γυναικών ανέφεραν παρενέργειες με την κατανάλωση 60, 120 και 240 mg σιδήρου/ημέρα αντίστοιχα (Beard, 2000). Δεδομένου ότι κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης παρατηρούνται συμπτώματα όπως πρωινή ναυτία (ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο) και δυσκοιλιότητα ή κοιλιακά «φουσκώματα» (ιδιαίτερα στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο), γίνεται αντιληπτό ότι η λήψη συμπληρωμάτων μπορεί να επιτείνει τα φαινόμενα αυτά στις εγκύους. Για το λόγο αυτό συστήνεται η λήψη σχετικά χαμηλών δόσεων σιδήρου και η κατανάλωση των σκευασμάτων πριν τον ύπνο (IOM, 1990). Έχει διαπιστωθεί ότι η λήψη 30-60 mg σιδήρου

ημερησίως συμβαδίζει με την ελαχιστοποίηση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Παράλληλα η διαφορά στην αύξηση των τιμών της Hb και του Hct από τη λήψη μεγαλύτερων δόσεων δεν είναι σημαντική (Yip, 1996). Επιπρόσθετα, όταν λαμβάνεται σιρόπι μπορεί να προκληθεί υπέρχρωση των δοντιών, που μπορεί σε ένα βαθμό να αποφευχθεί όταν το συμπλήρωμα λαμβάνεται μαζί με χυμό φρούτου. Πρέπει να αναφερθεί ακόμα ότι σπάνια παρατηρούνται αλλεργικές αντιδράσεις (Εθνικό Συνταγολόγιο, 2000).

Στη συνέχεια παραθέτονται τα συμπληρώματα σιδήρου που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά, η περιεκτικότητά τους σε άλατα ή σύμπλοκα σιδήρου, η περιεκτικότητά τους σε στοιχειακό σίδηρο και η προτεινόμενη δοσολογία όπως αναφέρεται στο Εθνικό Συνταγολόγιο (βλ. πίνακα 21).

Πίνακας 21: Αναλυτική παρουσίαση των συμπληρωμάτων σιδήρου που κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά. Παρατίθεται η περιεκτικότητά τους σε άλατα ή σύμπλοκα σιδήρου, η περιεκτικότητά τους σε στοιχειακό σίδηρο και η προτεινόμενη δοσολογία όπως αναφέρεται στο Εθνικό Συνταγολόγιο.
(πηγή: Εθνικό Συνταγολόγιο, 2000)

ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	ΜΟΡΦΗ ΣΙΔΗΡΟΥ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ
ΘΕΠΙΚΟΣ ΣΙΔΗΡΟΣ (προτεινόμενη δοσολογία: 60 mg/ημέρα)		
HEMAFER	ferric hydroxide polymaltose complex (Δισκίο) 357 mg	100 mg τρισθενούς σιδήρου
TARDYFERON	ferrous sulfate sesquihydrate (Ταμπλέτες) 256,3 mg	80 mg
RESOFERON	ferrous sulfate dihydrate (Ταμπλέτες) 125 mg	37 mg
FER-IN-SOL	Ferrous sulfate heptahydrate	
	(Σιρόπι) 150 mg /5 ml	30 mg
	(Σταγόνες) 125 mg 30 ml	25 mg
MICROFER	Ferrous sulfate dried (Κάψουλες) 150 mg	47 mg
FERRUM HAUSMANN	Ferric hydroxide polymaltose complex	-
	(Σιρόπι) 50 mg /5 ml	-
	(Ταμπλέτες) 100 mg	-
	(Αμπούλες) 100 mg/5 ml	-
	(Σταγόνες) 50 mg/30 ml	-

ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	ΜΟΡΦΗ ΣΙΔΗΡΟΥ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑΚΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ
ΘΕΠΙΚΟΣ ΣΙΔΗΡΟΣ + ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ (προτεινόμενη δοσολογία: 30- 60 mg σιδήρου και 0,2-0,5 mg φυλλικού οξέος)		
FEOFOL	Ferrous dried, anhydrous ή sasquihydrate+φυλλικό (Κάψουλες) 150 mg + 0,5 mg	47 mg (+0,5 mg φυλλικού οξέος)
FEOFOLIC	Ferrous dried, anhydrous ή sasquihydrate+φυλλικό (Ταμπλέτες) 325mg + 0,35 mg	105 mg (+0,35 mg φυλλικού οξέος)
GYNO-TARDYFERON	Ferrous sulfate sesquihydrate+ φυλλικό (Ταμπλέτες) 256 mg +0,35 mg	80mg (+0,35 mg φυλλικού οξέος)
FERRUM FOL HAUSMANN	Ferric hydroxide polymaltose complex+ φυλλικό (Ταμπλέτες) 357 mg + 0,35mg	100 mg (+0,35 mg φυλλικού οξέος)
ΣΟΥΚΙΝΥΛΙΚΟΣ ΠΡΩΤΕΙΝΙΚΟΣ ΣΙΔΗΡΟΣ (προτεινόμενη δοσολογία: 40-80 mg Fe ⁺³ ημερησίως)		
LEGOFER	(Σταγόνες) 800 mg/15 ml	40 mg Fe ⁺³

8.5 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΕΓΚΥΩΝ ΜΕ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Κατά την προσέγγιση του προβλήματος της σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους, κρίθηκε απαραίτητη η μελέτη ορισμένων περιπτώσεων εγκύων με αναιμία, ώστε να αποσαφηνιστεί η επίδραση που έχει η λήψη των συμπληρωμάτων σιδήρου, τα ενδεχόμενα προβλήματα που παρουσιάζονται κατά τη λήψη τους, η βιοδιαθεσιμότητα της διατροφής των εγκύων σε σίδηρο και τα πιθανά αίτια της ύπαρξης χαμηλών τιμών αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη.

Συλλέχθηκαν τα στοιχεία των αιματολογικών εξετάσεων από 33 εγκύους, στα οποία περιλαμβάνονται οι τιμές του αιματοκρίτη (Hct), της αιμοσφαιρίνης (Hb), του μέσου όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV), της μέσης περιεκτικότητας αιμοσφαιρίνης (MCH), της μέσης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης ερυθρών (MCHC) και του εύρους κατανομής ερυθροκυττάρων (RDW). Είναι παραδεκτό ότι την καλύτερη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας στις εγκύους μπορεί να αποτελέσει η συνδυασμένη αξιολόγηση της Hb, του Hct, της φερριτίνης (στην αρχή της κύησης) και των υποδοχέων της τρανσφερίνης. Με βάση τις διαθέσιμες εξετάσεις και δεδομένοι ότι μερικές από αυτές έχουν μικρή διαγνωστική αξία στην εγκυμοσύνη, η διάγνωση της αναιμίας έγινε με βάση την τιμή της Hb και του Hct (CDC, 1998). Για περισσότερες λεπτομέρειες βλ. στην ενότητα «5.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ».

Τρίμηνο της κύησης	Hb g/dl	Hct %
Πρώτο	11,0	33,0
Δεύτερο	10,5	32,0
Τρίτο	11,0	33,0

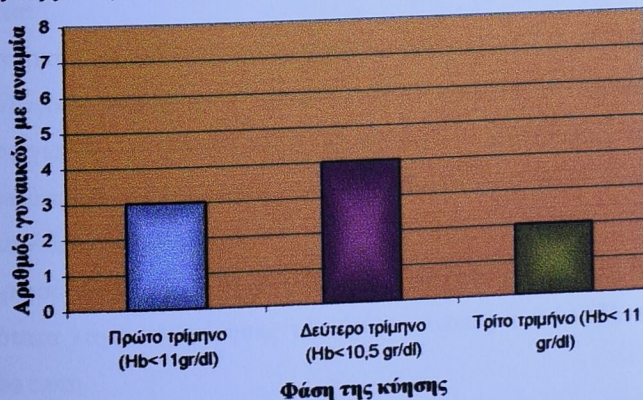
Σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια βρέθηκαν 9 γυναίκες στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης που έχουν παρουσιάσει αναιμία σε τουλάχιστον ένα μήνα της κύησης, από τις οποίες οι 4 είναι φορείς της μεσογειακής αναιμίας (β-θαλασσαιμία). Αυτό σημαίνει ότι η χαμηλή τιμή Hb και Hct που εμφανίζουν οι τελευταίες πιθανότατα οφείλεται στο γονιδιακό τους προφίλ. Οι έγκυες που μελετήθηκαν παίρνουν συμπληρώματα σιδήρου και φυλλικού οξέος, σύμφωνα με τις συστάσεις του γυναικολόγου τους, από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Τα συμπληρώματα που

λαμβάνονται από τις εγκύους είναι: Tardyferon (περιεκτικότητας 80 mg σε σίδηρο) ή Legofet x 2 (περιεκτικότητας 40 mg σε σίδηρο το ένα). Η λήψη του συμπληρώματος σιδήρου γίνεται καθημερινά. Παράλληλα, αναφέρεται η λήψη σκευασμάτων που περιέχουν φυλλικό οξύ καθώς και ασβέστιο.

- **Αναιμία ανάλογα με το στάδιο της κύησης**

Οι γυναίκες που είναι φορείς μεσογειακής αναιμίας παρέμειναν αναιμικές σε όλα τα στάδια της κύησης παρά τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου. Όλα τα επόμενα δεδομένα αναφέρονται σε γυναίκες που δεν είναι φορείς της μεσογειακής αναιμίας ($n=5$). Παρατηρείται ότι υπάρχουν περισσότερες αναιμικές γυναίκες στο δεύτερο τρίμηνο. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί λαμβάνοντας υπόψη ότι καθώς προχωρά η εγκυμοσύνη αυξάνεται ο όγκος αίματος και ότι οι απαιτήσεις σε σίδηρο μπορεί να φτάσουν τα 4 – 6 mg στο δεύτερο τρίμηνο (βλ. σχήμα 23). Παράλληλα, στο τρίτο τρίμηνο πάσχουν λιγότερες γυναίκες από αναιμία, γεγονός που πιθανότατα αντανακλά την ευεργετική επίδραση των συμπληρωμάτων σιδήρου.

Σχήμα 24: Αριθμός εγκύων γυναικών με αναιμία (που δεν είναι φορείς μεσογειακής αναιμίας) ανάλογα με τη φάση της κύησης



- **Διόρθωση αναιμίας**

Από τις γυναίκες με αναιμία στο πρώτο τρίμηνο το 75% είχε φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη στο τρίτο τρίμηνο (διόρθωση αναιμίας). Αξιοσημείωτη είναι μία περίπτωση εγκύου που είχε αναιμία σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης, παρά την τακτική λήψη των συμπληρωμάτων. Το γεγονός αυτό πιθανότατα οφείλεται στη λήψη του συμπληρώματος σιδήρου μαζί με το συμπλήρωμα ασβεστίου, που δρα ανασταλτικά στην απορρόφηση του σιδήρου.

- **Διατροφικές συνήθειες**

Μετά από συνέντευξη με τις εγκύους διαπιστώθηκε ότι αυτές είχαν ικανοποιητική κατανάλωση κρέατος (τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα), πρόσληψη βιταμίνης C (χρησιμοποίηση χυμού λεμονιού για τη σαλάτα) και χαμηλή κατανάλωση ουσιών που εμποδίζουν την απορρόφηση του σιδήρου (π.χ. καφές, τσάι, κρασί). Για να εκτιμηθεί βέβαια η βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου με μεγαλύτερη ακρίβεια, θα ήταν προτιμητέο να προσδιοριστούν οι συνήθειες των εγκύων και σε επίπεδο γευμάτων (εκτίμηση βιοδιαθεσιμότητας σιδήρου σε κάθε γεύμα).

Συμπεράσματα:

- 1) Το γενετικό υπόβαθρο (π.χ. μεσογειακή αναιμία) μπορεί να επηρεάσει τις αιματολογικές παραμέτρους και ελλείψει άλλων δεικτών πρέπει να γίνεται έλεγχος για την περίπτωση αυτή. Στους φορείς μεσογειακής αναιμίας δεν πραγματοποιήθηκε βελτίωση του αιματολογικού προφίλ, παρά τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου.
- 2) Οι περισσότερες έγκυες ήταν αναιμικές στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, πιθανότατα λόγω της αύξησης του όγκου αίματος που λαμβάνει χώρα την περίοδο αυτή.
- 3) Πρέπει να γίνεται ενημέρωση των εγκύων για τη λήψη των συμπληρωμάτων, δεδομένου ότι υπάρχει ενδεχόμενο για λανθασμένη λήψη τους (π.χ. λήψη ταυτόχρονα με το συμπλήρωμα ασβεστίου).
- 4) Η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου πιθανότατα είναι υπεύνηλη για τη βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων των εγκύων στο τρίτο τρίμηνο.

- 5) Η διατροφή των εγκύων από μια πρώτη εκτίμηση κρίθηκε ικανοποιητική, όσον αφορά στη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου. Ωστόσο, απαιτείται λεπτομερέστερη προσέγγιση του θέματος.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Abel R., Rajatnam J., Kalaimani Q., Kirubakaran S., "Can iron status be improved in each of the three trimesters? A community-based study", *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 54, pp. 490-493, 2000
- 2) ADA, "Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome", *Journal of the American Dietetic Association*, Vol. 102, No. 10, pp. 1479-1486, 2002
- 3) ADA, "Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets", *Journal of the American Dietetic Association*, Vol. 97, pp. 1317-1321, 1997
- 4) Allen L., "Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues", *Nutrition Reviews*, Vol. 55, No. 4, 1997
- 5) Allen L., "Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 71, pp. 1280S-1284S, 2000
- 6) Allen L., "Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth", *Journal of nutrition*, Vol. 131, pp. 518S- 589S, 2001
- 7) American Academy of Pediatrics, "Iron fortification of infant formulas", *Pediatrics*, Vol. 104, No. 1, pp. 119-123, 1999
- 8) Arneil C., "Statement and recommendations for the prevention of micronutrient deficiencies of importance for children", *IPA Journal*, Vol. 9, 1998
- 9) Αντωνοπούλου Σ., Δημόπουλος Κ., "Βασική Βιοχημεία", σελ. 31-32, 2000
- 10) Baker W., "Iron deficiency in pregnancy, obstetrics and gynecology", *Hematology/ Oncology clinics of North America*, Vol. 14, No. 5, 2000
- 11) Beard J., "Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 71, pp. 1288S-1294S, 2000
- 12) Beaton G., "Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets?", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 72, No.1, pp. 265S-271S, 2000
- 13) Berger J., Aguayo V., Tellez W., Lujan C., Traissac P., San Miguel, "Weekly iron supplementation is as effective as 5 day per week iron supplementation in Bolivian school children living at high altitude", *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 51, pp. 381-6, 1997

- 14) Bernadier C., "Advanced nutrition micronutrients", CDC Press, pp. 187-193, 1998
- 15) Bogen D., Whitaker R., "Anemia screening in the Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants and Children", Archives of Pediatrics and adolescent medicine, Vol. 156, No. 10, 2002
- 16) Bothwell T., "Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them", American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 72, pp. 257S-264S, 2000
- 17) Brabin B., Hakimi M., Pelletier D. "An analysis of anemia and pregnancy related maternal mortality", Journal of Nutrition, Vol. 131, pp. 604S-15S, 2001
- 18) Canadian Paediatric society - Nutrition committee, "Meeting the iron needs of infants and young children", Canadian medical Association Journal, Vol. 144, No. 4, pp. 1451-54, 1991
- 19) Cecil, "Βασική Παθολογία", επιμέλεια Μουτσόπουλος Χ., εκδόσεις Λιτσας, 2000
- 20) CDC "Iron deficiency - United States, 1999-2000", Morbidity and mortality Weekly Report, Vol. 51, No.40, pp. 897- 899, 2002
- 21) CDC "Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States", Morbidity and mortality Weekly Report, Vol. 47, No. 3, pp. 1-36, 1998
- 22) Colomer J., Colomer C., Gutierrez D., Jubert A., Nolasco Q., Donat J., Fernandez R., Donat F., Alvarez C., "Anemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Cohort (VIAC) study", Paediatric and Perinatal Epidemiology", Vol. 4, pp. 196-204, 1990
- 23) Davidson L., Kastenmayer P., Szajewska H., Hurrell R., Barclay D., "Iron bioavailability in infants from an infant cereal fortified with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate", American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 71, pp.1597-1602
- 24) Disler P., Lynch S., Charlton R., Bothwell T., Walter R., Mayet F., "Studies on the fortification of cane sugar with iron and ascorbic acid", British Journal of Nutrition, Vol. 34, pp. 141-48, 1975

- 25) Egli I., "Traditional food processing methods to increase mineral bioavailability from cereal and legume based weaning foods", ETH, No.13980, 2001
- 26) FAO/WHO - Joint Expert Consultation Report, FAO food and nutrition series 23, Rome, 1988 cited in Beaton G., "Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets?", American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 72, No.1, pp. 265S-271S, 2000
- 27) FAO/WHO -Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives, World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 1999
- 28) Feightner J., "The Canadian Guide to clinical and perinatal preventive health: Routine iron supplementation during pregnancy" Minister of supply and services, Canada, 1994
- 29) Fleming R., "Cord serum ferritin levels, fetal iron status and neurodevelopmental outcomes: correlations and confounding variables", The journal of Pediatrics", Vol. 140, No.2, pp. 145-148, 2002
- 30) Galloway R., "Pregpregnancy nutritional status and its impact on birth weight", ACC/SCN, No. 11, 1994
- 31) Graves B., Barger M., "A conservative approach ti iron supplementation during pregnancy", Journal of Midwifery and Women's Health, Vol. 46, No.3, pp. 159- 166, 2001
- 32) Groff J., "Advanced nutrition and human metabolism: microminerals", 3rd edition, pp. 402-416, 2000
- 33) Guyton A., "Human Physiology and mechanisms of disease", Saunders Company, 1992
- 34) Hallberg L., Hulthen L., Garby L., "Iron stores in man in relation to diet and iron requirements", European Journal of Nutrition, Vol. 52, pp. 623-631, 1998
- 35) Hallberg L., "Perspectives on nutritional iron deficiency", Annual Reviews in Nutrition", Vol. 21, pp.1-21, 2001
- 36) Harvard Women's Health Watch, "Iron deficiency anemia in women", Harvard Health Publications, November, 2002
- 37) Heinrich H., BartelsB., Heinisch B., "Intestinale ⁵⁹ Fe resorption und praelatenter Eisenmangel waehrendder Gravidaet des Menschen", Klin Wochenschr Vol. 46, pp.199-202, 1968 cited in Beaton G., "Iron needs during

- pregnancy: do we need to rethink our targets?", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 72, No.1, pp. 265S-271S, 2000
- 38) Hill J., "Brain Iron: neurochemical and behavioural aspects; The distribution of iron in the brain", London, Taylor and Francis, 1988, cited in Allen L., "Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues", *Nutrition Reviews*, Vol. 55, No. 4, 1997
 - 39) Hindmarsh P., Geary M., Rodeck C., Jackson M., Kingdom J., "Effect of early maternal iron stores on placental weight and structure", *Lancet*, Vol. 356, pp. 719-723, 2000
 - 40) Hulthen L., Lindstedt G., Lundberg P., Hallberg L., "Effect of a mild infection on serum ferritin concentration- clinical and epidemiological implications", *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 52, pp. 376-379, 1998
 - 41) Haram K., Stein T., Ulvic R., "Iron supplementation in pregnancy- evidence and controversies", *Acta Obstreticia et Gynecologica Skandinavica*, Vol. 80, pp. 683-688, 2001
 - 42) Hurrell R. "Types of iron fortificants. Nonelemental sources in Iron fortification of foods", ed Wiemer, Academic Press, Orlando, pp. 39-53
 - 43) Hurrell R., "Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages", *British Journal of Nutrition*, Vol. 81, pp. 289-295, 1999
 - 44) Hurrell R., "Fortification: Overcoming technical and practical barriers", *Journal of Nutrition*, Vol. 132, pp. 806S- 812S, 2002
 - 45) International Vitamin A Consulting Group, "Vitamin A and Iron Interactions", IVACG Statement, 1998
 - 46) IOM, "Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon and Vanadium", 2001
 - 47) Kadyrov M, Kosanke G., "Increased fetoplacental angiogenesis during first semester in anaemic women", *Lancet*, Vol. 352, pp. 1747-49, 1998
 - 48) Kar F., Lao T. "Iron supplementation in pregnancy", *Journal of Paediatrics, Obstetrics and Gynecology* sep/oct, 2002
 - 49) Kilbride J., Baker T., Parapia L., Khoury S., Shuqaidef S., Jerwood D., "Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron deficiency anaemia in

- infancy: a case-control study in Jordan", *International Journal of Epidemiology*, Vol. 28, pp. 461-468, 1999
- 50) King J., "Physiology of pregnancy and nutrient metabolism", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 71, pp. 1218S-25S, 2000
 - 51) Klebanoff M, Shiono P., Selby J., "Anemia and spontaneous preterm birth", *American Journal of Obstetrics and gynecology*, Vol. 164, pp. 59-63, 1991
 - 52) Kraus, "Food, nutrition and diet therapy", eds Mahan L., Escott S., 10th edition, New York, 2000
 - 53) Liao QK, Kong PA, Gao J, Qian ZM, "Expression of ferritin receptor in placental microvilli membrane in pregnant women with different iron status at mid- term gestation", *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 55, pp. 651-656, 2001
 - 54) Linder M., "Nutritional biochemistry and metabolism with clinical applications", 2nd edition, 1991
 - 55) Moran J. et al, "Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legume tissues: prooxidant and antioxidant properties", *Free Radical Biology and Medicine*, Vol. 22, No. 5, pp.861-870, 1997
 - 56) Mc Collum "A history of nutrition", Muffin Co, Boston, 1979
 - 57) National Institute of Nutrition, "Iron concerns in Canada", 2001
 - 58) Olivares M., Pizarro F., Pineda O., Name J., "Milk inhibits and ascorbic acid favors ferrous bis-glycine chelate bioavailability in humans", *Journal of Nutrition*, Vol. 127, pp. 1407-11, 1997
 - 59) Rao N., "Salt; Iron fortification of foods", eds Wiemer F, Academic Press, Orlando, pp. 155-164, 1985
 - 60) Rasmussen K., "Is there a causal relationship between iron deficiency or iron deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality?", *Journal of Nutrition*, Vol. 131, pp. 590S-603S, 2001
 - 61) Ridwan E., Schultink W., Dillon D., Gross R., "Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 63, pp. 884-90, 1996
 - 62) Rush D., "Nutrition and maternal mortality in the developing world", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 72, pp. 212S-40S, 2000

- 63) Samman S., "Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 73, No. 3, pp. 607-612, 2001
- 64) Saskia A., "Influence of iron chelation on the antioxidant activity of flavonoids", *Biochemical Pharmacology*, Vol. 56, pp. 935-943, 1998
- 65) Schaefer M., Reinecke T., "The analysis of iron status in clinical laboratories", *Sysmex Journal International*, Vol. 11, No. 2, pp. 59- 62, 2001
- 66) Scholl T., Reilly T., "Anemia, Iron and Pregnancy Outcome", *Journal of Nutrition*, Vol. 130, pp. 443S-447S, 2000
- 67) Schuermann K., "Safety aspects of iron in food", *Annual Nutrition Metabolism*, Vol. 45, pp. 91-101, 2001
- 68) Seshadri S., "Prevalence of micronutrient deficiency particularly of iron, zinc and folic acid in pregnant women in South East Asia", *British Journal of Nutrition*, Vol. 85, pp. 87S-92S, 2001
- 69) Skikne B., Flowers C., Cook J., "Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency", *Blood*, Vol. 75, pp. 1870-1876 cited in Hallberg L., Hulthen L., Garby L., "Iron stores in man in relation to diet and iron requirements", *European Journal of Nutrition*, Vol. 52, pp. 623-631, 1998
- 70) Sloan N., Jordan E., Winikoff B., "Effects of iron supplementation on maternal hematologic status in pregnancy", *American Journal of Public Health*, Vol. 92, pp. 288-93, 2002
- 71) Steer P., Alam M., Wadsworth J., Welch A., "Relation between maternal hemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups", *British Medical Journal*, Vol. 310, pp. 489-491, 1995
- 72) Steer P., "Maternal hemoglobin concentration and birth weight", *American Journal of Nutrition*, Vol. 71, pp. 1285S-1287S, 2000
- 73) Stekel A., Olivares M., Pizarro F., Chadud P., Lopez I., Amar M., "Absorption of fortification in milk formulas by infants", *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 43, pp. 917-22, 1986
- 74) Stipanuk M., Baynes R., "Iron. Chapter 31, Biochemical and physiological aspects of human nutrition", Stipanuk ed, 2000
- 75) Stolz R., "Defining iron-deficiency anemia in public health terms: a time for reflection", *Journal of Nutrition*, Vol. 131, pp. 565S-567S, 2001

- 76) Svanberg B., "Iron absorption in early pregnancy: A study of the absorption of non haeme iron and ferrous iron in early pregnancy", *Acta Obstreticia et Gynecologica Skandinavica*, Vol. 48, pp. 43-65, 1975
- 77) Svanberg B., "Dietary iron absorption in early pregnancy- a longitudinal study with related measurements of non-haeme iron absorption from whole diet", *Acta Obstreticia et Gynecologica Skandinavica*, Vol. 48, pp. 69-82, 1975
- 78) Tamura T, Goldenberg R., Jinrong H., Johnston K., Cliver S., Ramey S., Nelson K., "Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age", *The journal of Pediatrics*, Vol. 140, No. 2, pp. 165-170, 2002
- 79) Temme EHM et al, "Tea consumption and iron status", *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 56, pp. 379-386, 2002
- 80) Trevisanato S. et al, "Tea and Health", *International Life Sciences Institute*, Vol. 58, No.1, pp. 1-10, 2000
- 81) UNICEF/UNU/WHO/MI Technical Workshop, "Preventing iron deficiency in women and children: Background and consensus on key technical issues and resources for advocacy, planning and implementing national programs", 1998
- 82) Van der Broek N., Letsky E., White S., Shenkin A., "Iron status in pregnant women: which measurements are valid?", *British Journal of Haematology*, Vol. 103, pp. 817-24, 1998
- 83) Vegeterian Practice Group of the ADA, "Vegeterian Diets in Pregnancy", A publication of Vegetarian Nutrition Dietetic Practice, 1996
- 84) Viteri F., "The consequences of iron deficiency and anaemia in pregnancy on maternal health, the fetus and the infant", ACC/ SCN workshop, No. 6, 1994
- 85) WHO, "Complementary feeding and the control of iron deficiency anaemia in the newly independent States", presentation at a WHO/UNICEF Consultation, Geneva, 1999
- 86) Williams L., Evans S., Newham J., "Prospective cohort study of factors influencing the relative weights of the placenta and newborn infant", *British Medical Journal*, Vol. 314, pp. 1864-68, 1997
- 87) Yip R., "Iron supplementation during pregnancy: is it effective?" *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 63, pp. 853-855, 1996

- 88) Yip R., "Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition", American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 72, pp. 272S- 279S, 2000
- 89) Zavaleta N., Caulfield L., Garcia T., "Changes in iron status during pregnancy in Peruvian women receiving prenatal iron and folic acid supplements with or without zinc", American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 71, pp. 956-961, 2000

ΣΙΑΤΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΝΤΥ ΝΤΕ
ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

ΝΤΕΤΟΠΟΥΛΟΥ Π.

11312

9945

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



★ 1 1 3 1 2 ★