

Katja Karničnik¹, Marija Mravljak²

Novi kazalci za določanje sideropenije

New Diagnostic Markers for Sideropenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sideropenična anemija, diagnostika, feritin, koncentracija hemoglobina v retikulocitih, hipokromni eritrociti

Anemija je opredeljena kot bolezensko stanje, pri katerem je zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku. O sideropenični anemiji govorimo, kadar je vzrok nastanka absolutno ali funkcionalno pomanjkanje železa. Za ovrednotenje stopnje in vrste anemije so na voljo številni laboratorijski testi. Osnovni diagnostični kazalci v laboratorijskih izvidih so znižane vrednosti hemoglobina in hematokrita, hipokromni mikrocitni eritrociti ter prisotnost poikilocitov v razmazu periferne krvi. Za določitev zaloga železa v telesu se najpogosteje uporablja serumska določitev koncentracije feritina in nasičenosti transferina z železom. Določanje zaloga železa s temi kazalci zadostuje pri sicer zdravih osebah. Problematično postane pri vnetnih stanjih, anemiji pri kroničnih boleznih, zdravljenju z rekombinantnim humanim epoetinom, starostnikih in v zgodnjem otroštvu, saj so takrat standardni kazalci preveč variabilni. Pri teh skupinah ljudi sta se kot uporabnejša izkazala določanje koncentracije hemoglobina v retikulocitih in odstotek hipokromnih eritrocitov. Koncentracija hemoglobina v retikulocitih je dobro občutljiv in zgodnji kazalec funkcionalnega pomanjkanja železa. Povečan odstotek hipokromnih eritrocitov v krvnem obtoku kaže na dolgotrajno absolutno ali funkcionalno pomanjkanje železa. Prednost se je pokazala predvsem pri odkrivanju pomanjkanja železa pri dializnih bolnikih in funkcionalnem pomanjkanju železa pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim epoetinom. Pri zdravljenju sideropenične anemije je treba hkrati zdraviti vzrok nastanka in železo nadomestiti. Nadomešča se ga lahko s terapijo *per os*, intravensko aplikacijo ali pa ga v večji meri vnašamo s hrano (predvsem kot sekundarna preventiva).

345

ABSTRACT

KEY WORDS: sideropenic anemia, diagnostics, ferritin, concentration of hemoglobin in reticulocytes, percentage of hypochromic erythrocytes

Anemia is defined as a condition with a reduced total weight of red blood cells in the bloodstream. It is called sideropenic anemia when the cause is absolute or functional iron deficiency. There are many different laboratory tests that evaluate the levels and types of anemia. Diagnostic indicators in basic laboratory findings are decreased hemoglobin and hematocrit, hypochromic microcytic erythrocytes and the presence of poikilocytes in the peripheral blood smear. The most commonly used methods to determine the storage pool of iron are serum ferritin and saturation of transferrin with iron. Determining the level of iron with these indicators is sufficient in otherwise healthy individuals, however, it becomes problematic in patients with inflammatory conditions or chronic disease, when treating human recombinant erythropoietin, the elderly or children. In these groups, standard indicators are too variable, which

¹ Katja Karničnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškovo trg 15, 2000 Maribor; karnikatja@gmail.com

² Marija Mravljak, dr. med., Center za dializo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

is why the concentration of hemoglobin in reticulocytes and the percentage of hypochromic erythrocytes are more precise indicators. The concentration of hemoglobin in reticulocytes is a very sensitive and early indicator of functional iron deficiency. An increased percentage of hypochromic erythrocytes in the bloodstream shows a long-term absolute or functional iron deficiency. Its advantage is the detection of iron deficiency in dialysis patients and functional iron deficiency in patients treated with human recombinant erythropoietin. To manage sideropenic anemia, iron replacement and the cause of the deficit have to be treated simultaneously. Iron can be replaced with oral therapy, intravenous application and optimization of dietary intake (especially as secondary prevention).

UVOD

Anemija je bolezensko stanje, pri katerem je zmanjšana celotna masa eritrocitov v krvnem obtoku. V klinični hematologiji je običajno opredeljena s koncentracijo hemoglobina (Hb) pod normalno vrednostjo. Kot spodnja meja se za ženske priporoča referenčna vrednost 120 g/L, za moške pa 130 g/L.

Anemije glede na nastanek razdelimo v tri osnovne skupine (1):

- anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov,
- anemije zaradi čezmernega razpada eritrocitov (hemolitične anemije) in
- anemije po akutni krvavitvi.

Sideropenična anemija (ali anemija zaradi pomanjkanja železa) je najpogostejša vrsta anemije. Glede na nastanek spada v skupino anemij zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov. Od hemolitičnih anemij in anemij po akutni krvavitvi jo ločujemo z določanjem retikulocitov v krvi. Na vzrok v pomanjkljivem nastajanju eritrocitov pomislimo, če je število retikulocitov manjše od $100 \times 10^9/L$ (1). Vzroki nastanka sideropenične anemije so številni (tabela 1).

Klinična slika je odraz osnovnega obolenja, anemije in motenj v delovanju tkiv zaradi zmanjšane aktivnosti encimov, ki vsebujejo železo. Ker sideropenična anemija večinoma nastaja postopoma, ima telo čas, da se prilagodi s povečanjem minutnega volumna srca, redistribucijo krvnega obtoka in povečanjem koncentracije 2,3-BPG (2,3-bisfosfoglicerat) v eritrocitih (posledično se disociacijska krivulja oksihemoglobina premakne v desno),

tako da se simptomi pojavijo pozneje. Prevladujejo predvsem splošni simptomi, kot so utrujenost, slabost, dispneja ob naporu, glavobol, razdražljivost, spremembe v obnašanju, parestezije, inapetenca, obstipacija itd. Prisotni so lahko naslednji klinični znaki: bledica kože in sluznic, tahikardija, sistolični šum, atrofija papil sluznice jezika, *angulus infectiosus oris* in koilonihija (1).

Pomanjkanje železa je lahko absolutno ali funkcionalno. O absolutnem pomanjkanju govorimo, kadar so zaloge železa v telesu nezadostne. Definirano je s serumsko vrednostjo feritina, ki je manjša od 100 ng/ml, ali zasičenostjo transferina pod 20%. Do funkcionalnega ali relativnega pomanjkanja železa pride izključno pri bolnikih, ki so zdravljeni s stimulatorji eritropoeze. Ti stimulirajo kostni mozeg do suprafiziološke stopnje tvorbe eritrocitov ter s tem presežejo hitrost sproščanja in dostave železa iz telesnih rezerv. Vrednosti zasičenosti transferina so prav tako pod spodnjo mejo (do 20%), saj kostni mozeg porablja železo s transferina hitreje, kot se lahko to ponovno nadomesti. Vrednosti feritina, ki odsevajo dejanske zaloge železa, so lahko normalne ali zvišane (3).

Ekstremna oblika funkcionalnega pomanjkanja železa je retikuloendotelijska blokada. Pojavi se ob hudem akutnem ali kroničnem vnetju ali infekciji, kar ugotovimo s hkrati povišanimi vrednostmi C-reaktivne beljakovine in pospešeno sedimentacijo eritrocitov. Zaradi vnetnih mediatorjev je zavrto sproščanje zalog železa iz retikuloendotelijskega sistema, zasičenost transferina je nizka, vrednosti feritina pa normalne ali zvišane. Tu se

Tabela 1. Vzroki nastanka sideropenične anemije (1, 2).

Nezadosten vnos železa v telo: <ul style="list-style-type: none"> • prehrana majhno vsebnostjo železa.
Nezadostna absorpcija železa v prebavilih: <ul style="list-style-type: none"> • premajhna kislost želodčnega soka, resekcija želodca, pospešen prehod iz želodca do črevesja, glutenska enteropatija, • uživanje snovi, ki preprečujejo absorpcijo železa (tanati, oksalati, fosfati, karbonati, nekateri antacidi itd.) in • pomanjkanje snovi, ki pospešujejo absorpcijo železa (vitamin C itd.).
Endogena redistribucija: <ul style="list-style-type: none"> • tumorji, infekcije in pljučna hemosideroza.
Kronične krvavitve in patološke izgube železa: <ul style="list-style-type: none"> • melena, hematohezija (varice požiralnika, hiatusna hernija, želodčni ulkusi, erozivni gastritis, črevesni polipi in divertikli, hemoroidi, karcinom prebavnega trakta, ulcerozni kolitis), • hematurija (nefrolitiazna, vnetja sečil), • menoragija, metroragija (funkcionalne motnje, benigni in maligni tumorji maternice) in • huda trombocitopenija, hude motnje v funkciji trombocitov, Willebrandova bolezen.
Povečane potrebe po železu: <ul style="list-style-type: none"> • rast, razvoj in • povečana tvorba krvnih celic.
Fiziološka izguba železa pri ženskah: <ul style="list-style-type: none"> • menstruacija, • laktacija in • nosečnost.

pojavi dilema, ali so vrednosti feritina višje zaradi velikih zalog železa ali pa kot odziv na vnetno dogajanje (3).

DIAGNOSTIKA

Obravnava anemičnega pacienta se začne z natančno anamnezo s poudarki na spremeljajočih simptomih (krvavitve, utrujenost, povišana telesna temperatura, izguba telesne teže, prekomerno potenje itd.), kroničnih boleznih, prehranskih navadah, jemanju zdravil, uživanju alkoholnih pijač in družinski anamnezi o prisotnosti anemij (4). Pri telesnem pregledu običajno najdemo splošne sistemske znake (glej poglavje Uvod).

Za ovrednotenje stopnje in vrste anemije so na voljo številni laboratorijski testi. Osnova diagnostike je popolna krvna slika: rdeča krvna slika (število eritrocitov, hematokrit, koncentracija hemoglobina, število retikulocitov), eritrocitni indeksi (povprečna velikost eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV), povprečna količina hemoglo-

bina v eritrocitu (angl. *mean corpuscular hemoglobin*, MCH), povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitu (angl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC), razporeditev premerov eritrocitov (angl. *red blood cell distribution width*, RDW)), bela krvna slika (diferencialna bela krvna slika, jedrna segmentiranost nevtrofilcev), trombocitna krvna slika in celična morfoloģija (velikost celic, vsebnost hemoglobina, anizocitoza, poikilocitoza, polikromazija). Če je ugotovljena anemija, je treba preveriti še vrednosti serumskega železa, skupne kapacitete veza-ve železa (angl. *total iron binding capacity*, TIBC) in serumskega feritina. Dodatna možnost je še preiskava kostnega mozga – aspirat (razmerje med številom granulocitov in eritroblastov, celična morfoloģija in zaloge železa) ali bioptat (gostota in morfoloģija celic) (4). Pri sideropenični anemiji v laboratorijskih izvidih odstopajo znižane vrednosti hemoglobina in hematokrita, hipokromni mikroцитni eritrociti, v razmazu periferne krvi pa so prisotni poikilociti (1).

KLASIČNI KAZALCI SIDEROPENIJE

Določiti je treba še morebitno pomanjkanje železa v telesu, za kar se uporablja predvsem serumska določitev koncentracije feritina in nasičenosti transferina z železom (serumska koncentracija železa, koncentracija transferina), včasih pa tudi koncentracija topnih transferinskih receptorjev (5). Referenčne vrednosti teh preiskav so zbrane v tabeli 2.

Tabela 2. Serumske vrednosti kazalcev sideropenije (2). TIBC – skupna kapaciteta vezave železa (angl. total iron binding capacity).

Železo	
• Moški	80–150 µg/dl
• Ženske	60–140 µg/dl
TIBC	300–350 µg/dl
Transferin	250–450 µg/dl
Feritin	30–300 µg/dl
• Ženske pred menopavzo	15–160 µg/dl

predpostavljajo pa, da se zaradi višjih vrednosti feritina nanj veže več telesnih zalog železa in tako obvaruje posameznika pred slabšanjem infekcije (6).

Poleg shranjevanja železa v tkivih in funkcije kot vnetni reaktant feritin sodeluje še v številnih drugih fizioloških in patofizioloških mehanizmi v telesu. Zunajcelična oblika feritina je med drugim prenašalec železa predvsem do celic, ki nimajo transferinskih receptorjev (npr. oligodendrociti, limfociti), v manjšem odstotku pa tudi kot vir za eritropoezo. V telesu deluje še kot signalna molekula, ima vpliv na imunski odziv in se omenja kot regulator angiogeneze. Znana je njegova vloga kot tumorski označevalec zaradi vnetnega dogajanja, dodatno pa so odkrili, da določeni tumorji (nevroblastomi) tvorijo in izločajo feritin. Ta je v določenih populacijah dokaj nezanesljiv kazalec zalog železa v črevesju, ker ima številne že odkrite funkcije, verjetno pa obstajajo še dodatne, ki še niso bile opisane (7).

Transferin

Transferin je plazemska beljakovina, ki se sintetizira v jetrih glede na presovne potrebe železa. Nanj se veže absorbirano železo. Pri zdravem človeku je zasičenost 20–55 %. Transferin z železom se veže na transferinske receptorje (TR) na eritroblastu in železo se z endocitozo prenese v celico (1). Največja koncentracija TR je v membranah nezrelh eritrocitov, hitro delečih se celic in celic placent, prisotni pa so tudi v bazalni plasti epidermisa, semenskih tubulih, jetrih in endoteliju možganskih kapilar (8).

V klinični praksi se največ uporablja določanje zasičenosti transferina z železom kot kazalec razpoložljivosti železa za eritropoezo. Izračunamo ga iz koncentracije serumskega železa in TIBC ($Fe \times 100 / TIBC$). Kadar so vrednosti manjše od 15 %, je razpoložljivost železa za eritropoezo zmanjšana (8).

Vrednosti transferina ne odražajo vedno dejanske ocene zalog in razpoložljivosti železa. Glavna težava je, da vrednosti serumskega železa čez dan nihajo. Pogosto osebe z anemijo jemljejo tudi oralne kontraceptive, ki sprožijo porast serumskih vrednosti transferina in posledično lažno nizke vrednosti nasičenosti transferina z železom (9).

Feritin

Serumske vrednosti železa podnevi variirajo tudi do 30 % (višje vrednosti izmerimo popoldne in po obroku). Odvisne so tudi od metode določanja, zato za oceno telesnih zalog železa določamo serumsko koncentracijo feritina. Feritin je vodotopna spojina železa in beljakovinskega plašča apoferitina. V tej obliki je v telesu shranjenega 10–20 % železa. Večina feritina se nahaja v kostnem mozgu, jetrih in vranici, majhen delež pa je prisoten tudi v plazmi. Vrednosti so različne med spoloma in z leti naraščajo (4).

Serumski feritin pa ne odraža zmeraj zalog železa. Spada med vnetne reaktante, zato se njegove vrednosti povišajo ob okužbi ali vnetju, nekaterih tumorjih, jetrnih boleznih, čezmerni fizični aktivnosti, hipertiroidizmu, alkoholizmu in uporabi oralnih kontraceptivov (2). Pri akutnem imunskem odzivu proinflammatory citokini (interlevkin-1 β , tumorje nekrotizirajoči faktor) povečajo sintezo obeh podenot (H in L) feritina. Ta mehanizem je drugačen od mehanizma pospešene sinteze pri pomanjkanju železa. Njegov namen je še nepojasnen,

Predvsem pri vnetjih se določa tudi serumska koncentracija TR. Ta je neodvisna od spola, večja je pri otrocih in mladostnikih, temnopoltih in pri ljudeh, ki živijo na višji nadmorski višini. Prav tako ni odvisna od fizioloških dejavnikov (nosečnost, prekomerna aktivnost) in vnetja. Vrednosti dobro korelirajo s funkcijskim pomanjkanjem zaloga železa (8). Največja težava je, da niso standardizirane (9).

Odstotek transferina z zmanjšano vsebnostjo ogljikovih hidratov (angl. *carbohydrate deficient transferin* – CDT) je kazalec rednega uživanja alkohola nad 50–80 g dnevno in se uporablja pri odkrivanju prikritega alkoholizma. Referenčna serumska vrednost je 2,6% (10).

NOVI KAZALCI SIDEROPENIJE

Določanje zaloga železa s standardnimi kazalci sideropenije zadostuje pri sicer zdravih osebah, problematično pa je predvsem pri vnetnih stanjih, anemiji pri kroničnih boleznih, zdravljenju z rekombinantnim humanim eritropoetinom, starostnikih in v zgodnjem otroštvu. Pri osebah s temi značilnostmi je potekalo intenzivno iskanje zanesljivejših laboratorijskih testov (5). Referenčne vrednosti najuporabnejših novih kazalcev prikazuje tabela 3.

Tabela 3. Novi kazalci sideropenije (5). *ChR* – količina hemoglobina v retikulocitu (angl. *reticulocyte hemoglobin content*), % *hipoE* – delež hipokromnih eritrocitov.

<i>ChR</i>	30,0–36,0 pg
% <i>hipoE</i>	<5%

Količina hemoglobina v retikulocitih

Retikulociti se nahajajo v krvnem obtoku le 18–36 ur, preden dozori v zrele eritrocite, in so kazalec trenutnega stanja eritropoeze. Določamo lahko njihovo število v krvi in druge vrednosti, in sicer povprečni volumen retikulocitov, povprečno koncentracijo hemoglobina v retikulocitih, količino hemoglobi-

na v retikulocitu (angl. *reticulocyte hemoglobin content*, *ChR*) in indeks njihove dozorelosti v odvisnosti od količine RNA v njih (5).

Kot občutljiv in zgodnji kazalec funkcionalnega pomanjkanja železa se je pokazalo določanje *ChR* (5). Prav tako je dokazano, da ima *ChR* največjo napovedno vrednost za določanje pomanjkanja zaloga železa v kostnem mozgu (11).

Pomanjkljivost *ChR* je, da je za izračun potrebna vrednost povprečnega celičnega volumna. Posledično so lahko vrednosti lažno visoke pri bolnikih, ki imajo pomanjkanje železa hkrati z megaloblastno anemijo, in lažno nizke pri talasemijah in hemoglobinopatijah, ki povzročajo mikrocitno anemijo (12).

Delež hipokromnih eritrocitov

Hipokromni eritrociti (*hipoE*) so definirani z vrednostjo *MCHC* pod 280 g/L, normalno jih je v krvnem obtoku manj kot 5%. Pri absolutnem ali funkcionalnem pomanjkanju železa njihov delež naraste. Ker je življenjska doba eritrocita do 120 dni, se sprememba deleža zazna šele po daljšem obdobju (5). Prednost se je pokazala predvsem pri odkrivanju pomanjkanja železa pri dializnih bolnikih in funkcionalnem pomanjkanju železa pri bolnikih, zdravljenih z rekombinantnim humanim epoetinom. Poleg dejstva, da ne zazna akutnih sprememb v razpoložljivosti železa, sta pomanjkljivosti še temperaturna občutljivost in shranjevanje (s časom eritrociti nabreknejo, *MCHC* se zmanjša in delež *hipoE* eritrocitov je precenjen) (9).

Hepcidin

Hepcidin je peptid, ki ga izločajo jetra za regulacijo absorpcije železa v črevesju in njegovega sproščanja iz makrofagov. Regulacija poteka preko nadzovanja delovanja feroportina (13, 14). Zvišane vrednosti hepcidina korelirajo s pomanjkanjem železa ali vnetjem, hipoksija in pospešena eritropoeza pa zmanjšata izločanje hormona (15).

Pri anemiji zaradi kroničnih boleznih ali vnetij je zmanjšano sproščanje železa iz retikuloendotelijskih makrofagov in duodenalnih enterocitov. Do tega pride zaradi zvišanih vrednosti krožečega hepcidina in večje produkcije dušikovega oksida, kar vodi v pospe-

šeno sinteza feritina in posledično sekvestracija železa (15).

Drugi možni kazalci

Drugi kazalci, ki obetajo, da bodo v prihodnosti uporabni za določanje sideropenije, so: eritrocitni cinkov protoporfirin (angl. *zinc protoporphyrin*, ZPP), topni transferinski receptorji (angl. *soluble transferrin receptor*, sTfR) in superprevodni kvantni interferenčni pripomoček (angl. *superconducting quantum interference device*, SQUID).

Med njimi je najbolj raziskan ZPP, ki je kazalec vključitve železa v hem. Pri pomanjkanju železa se namreč na njegovo mesto pri produkciji hema veže cink, kar se kaže kot zvišane vrednosti ZPP. Drug možen kazalec je sTfR, ki daje informacijo o razpoložljivosti železa v kostnem mozgu. Ob stimulaciji kostnega mozga z eritropoezo stimulirajočimi agensi pride do povečanega izražanja TR na površini eritroblastov. Če je v kostnem mozgu pomanjkanje železa, ostane nekaj TR praznih, ti se odcepijo z eritrocitov in jih je mogoče zaznati v krvnem obtoku. Višja kot je njihova količina v krvi, manjša je zaloga železa v kostnem mozgu. Edina izmed nelaboratorijskih metod je SQUID. Gre za neinvazivno metodo določanja količine železa v jetrih z izkoriščanjem paramagnetnih lastnosti železa. Ob zvišanih koncentracijah železa v jetrih magnetnoresonančni signal nad jetri oslabi (13).

KLINIČNI POMEN NOVIH KAZALCEV

Zdravljenje z rekombinantnim humanim epoetinom

Rekombinantni humani epoetin (r-HuEPO) se uporablja vedno pogosteje, največ pri dializnih bolnikih. Pri njegovi uporabi se zaradi izjemno pospešene eritropoeze pogosto pojavi funkcionalno pomanjkanje železa in posledično se razvijejo mikrocitni retikulociti ter eritrociti. Vrednosti feritina v serumu so lahko ob tem izjemno visoke, kljub temu pa železa v kostnem mozgu ni in je potrebno nadomeščanje. Pri tej skupini bolnikov se je kot ustrezen kazalec funkcionalnega pomanjkanja železa izkazal CHR, delež hipoE pa je pri-

meren za spremljanje odziva na zdravljenje in prilagajanje odmerkov (5). Pokazalo se je tudi, da so pacienti, pri katerih je bil odziv na intravensko nadomeščanje železa spremljan z novimi kazalci, potrebovali očitno manjše odmerke (16).

Anemija ob kroničnih boleznih

Pri bolnikih z vnetnimi procesi, kroničnimi okužbami in novotvorbami s klasično diagnostiko anemije ugotovimo povečano koncentracijo feritina v serumu, majhno koncentracijo železa in zmanjšano vezavno kapaciteto za železo. Zaloge železa so zadostne, a se zaradi vnetnih dogajanj iz njih ne more sproščati, tudi eritropoeza je upočasnjena (5). Pri bolnikih z ledvično odpovedjo in uremijo je treba upoštevati še močno skrajšano življenjsko dobo eritrocitov (57–73 dni), s tem pride do hitrejših sprememb v vrednostih hipoE (17). Zaradi vnetij, jetrnih boleznih in malignomov je serumski feritin pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo pogosto zelo visok (nad 500 µg/dl), zato se je treba za morebitno nadomeščanje železa odločiti glede na nove kazalce. Zgornja meja feritina, pri kateri je železo še varno dodajati, se spreminja in se določa arbitrarno, zato je potrebna individualna ocena bolnikovih potreb in tveganj. Absolutna meja je 2.000 µg/dl (6).

Anemija zaradi pomanjkanja železa v zgodnjem otroštvu

Pomanjkanje železa v otroški dobi lahko moti normalen razvoj centralnega živčnega sistema, zato je hitro odkrivanje v tem starostnem obdobju še posebej pomembno. Tudi pri otrocih se je CHR pokazal kot hitrejši in zanesljivejši parameter za zgodnje odkrivanje sideropenije (2).

Anemija zaradi pomanjkanja železa pri starostnikih

Zaradi polimorbidnosti je pri starostnikih težko določiti mejo med izolirano anemijo zaradi sideropenije in pridruženo anemijo zaradi kroničnih boleznih. V tej starostni skupini se določanje vrednosti CHR v primerjavi z določanjem vrednosti MCH ni izkazalo za učinkovitejše (18).

Uživanje sredstev, ki povečujejo telesno zmogljivost pri športu

Da bi dosegli boljšo preskrbo tkiv s kisikom in telesno pripravljenost, športniki hodijo na višinske priprave, na prehodu v tretje tisočletje pa je postala popularna tudi uporaba r-HuEPO in sorodnih zdravil. V nekaj dneh po uporabi pride do porasta hematokrita in koncentracije hemoglobina, povečajo se vrednosti hematokrita retikulocitov, koncentracije serumskega eritropoetina in transferina, zmanjša se CHr, pri dolgotrajni uporabi je pri-soten še povečan delež hipoE (5).

ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju sideropenične anemije je treba zdraviti vzrok nastanka in nadomestiti primanjkljaj železa. Postopanje pri odločitvi za zdravljenje prikazuje tabela 4.

PRIHODNOST

Za popolno razumevanje, lažjo diagnostiko in učinkovitejše zdravljenje z železom poveza-nih bolezni je ključnega pomena natančno poznavanje njegovih transportnih mehaniz-mov v telesu. Čeprav je železo eden najbolj

raziskanih elementov, je še vedno zelo malo znanega o njegovi homeostazi. Najbolj sta raziskana vloga in delovanje hemoglobina, najbolj nejasno pa je dogajanje v mitohondri-jih (uravnavanje mitohondrijskega privzema železa, prenos železa v mitohondrije in hema iz njih ter regulacija mitohondrijskega feritina). Bistvena odprta vprašanja so tudi, kakšen je molekularni mehanizem negativne povratne zanke privzema železa v eritrocite, kako je regulirana biosinteza hema v nehe-patičnih neeritrocitnih celicah in kako fero-portin regulira feritin. Šibkeje raziskano področje je uravnavanje vstopa in izstopa železa v možgane in njegov transport med možganskimi celicami. Na tem področju je trenutno klinično najpomembnejše vprašanje motnja homeostaze železa kot patogenetski faktor pri nevrodegenerativnih boleznih (15).

Mnogo raziskav poteka tudi na področju izboljšanja zdravljenja anemije. Kot eden izmed potencialnih kazalcev pomanjkanja železa se omenja hepcidin, ki naj bi bil po zad-njih teorijah potencialna tarča novih zdravil za zdravljenje sideropenije. Nizke vrednosti hepcidina (kot posledica mutacije genov, ki običajno inducirajo izražanje hepcidina) so vzrok hemokromatoze. Nasprotno stanje je na

Tabela 3. Obravnava anemičnega pacienta (19).

Adolescenti in predmenopavzalne ženske	Moški in pomenopavzalne ženske
Razmisli o: <ul style="list-style-type: none"> • nezadostnem vnosu železa, • izgubi krvi (menoragija, gastrointestinalna krvavitev, okvara hemostaze) in • celiakiji. 	Izključí: <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinalno krvavitev in • celiakijo.
Rizíčni dejavniki za gastrointestinalno patologijo: <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinalni simptomi, • družinska anamneza kolorektalnega karcinoma, • starost nad 50 let in • ponavljajoča se, neodzivna, nepojasnjena anemija. 	
Preiskave: <ul style="list-style-type: none"> • gastroskopija/kolonoskopija, • presejanje za celiakijo in • drugo glede na klinični status. 	
Zdravljenje: <ul style="list-style-type: none"> • železo <i>per os</i> (100–200 mg/dan) vsaj 3 mesece po normalizaciji Hb, • intravenska aplikacija železa (50–100 mg/dan) in • optimizacija prehrane (sekundarna preventiva: 8–18 mg/dan za odrasle). 	

železo neodzivna sideropenija, pri kateri genetska motnja vpliva na nenormalno visoke vrednosti hepcidina. Prav tako so visoke vrednosti hepcidina kot odziv na vnetne citokine eden izmed faktorjev nastanka anemije ob kroničnih boleznih. Študije o uporabi hepcidinskih agonistov za zdravljenje hemokromatoze že potekajo. Pridobljena znanja bi bilo mogoče uporabiti tudi za iznajdbo hepcidinskih antagonistov, ki bi zaščitili feroportin pred s hepcidinom induciranim uničenjem in s tem pospešili nadomeščanje zaloga železa (14).

ZAKLJUČEK

Sideropenična anemija je pogosta patologija, ki se s standardnimi diagnostičnimi metodami v večini primerov ugotovi in po potrebi ustrezno zdravi. Te metode pa zatajijo ravno v primerih polimorbidnosti in pri specifičnih starostnih skupinah, pri katerih ima spregledana in nezdavljena bolezen hujše posledice. Količina hemoglobina v retikulocitu in delež hipokromnih eritrocitov sta novejši diagnostični metodi za odkrivanje tako absolutnega kot funkcionalnega pomanjkanja železa in sta ravno pri vnetnih boleznih, kroničnih bolnikih in otrocih bolj občutljivi in specifični.

LITERATURA

1. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al. Interna medicina. Ljubljana: Littera Picta; 2011.
2. Thelml H, Diem H, Haferlach T. Color atlas of hematology. New York: Thieme; 2004.
3. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin Saturation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 4-8.
4. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
5. Zupan IP, Lenart K. Klinični pomen novih metod (količina hemoglobina v retikulocitih in hipokromni eritrociti) za oceno pomanjkanja železa v telesu. *Zdrav Vestn.* 2004; 73: 499-502.
6. Zadeh KK, Zadeh KK, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 9-18.
7. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, et al. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1800 (8): 760-9.
8. Vogrin B, Vogrin M, Miksić M, et al. Pomen določanja serumskih transferinskih receptorjev. *Zdrav Vestn.* 2004; 73: 203-5.
9. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2003; 49 (10): 1573-8.
10. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem.* 1997; 37 (12): 2029-37.
11. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 2002; 99: 1489-91.
12. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol.* 2008; 83: 307-10.
13. Chung M, Moorthy D, Hadar N, et al. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Comparative Effectiveness Reviews [internet]. 2012 [citirano 2013 Apr 10]; 83. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114474/>
14. Andrews NC. Closing the iron gate. *N Engl J Med.* 2012; 366: 376-7.
15. Sheftel AD, Mason AB, Ponka P. The long history of iron in the universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1820 (3): 161-87.
16. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60: 2406-11.
17. Cullen P, Söffker J, Höpfl M, et al. Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 659-65.
18. Karlsson T. Comparative evaluation of the reticulocyte hemoglobin content assay when screening for iron deficiency in elderly anemic patients. Hindawi Publishing Corporation: Anemia. 2011; 2011: 925907.
19. Pasricha SRS, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010; 193 (9): 525-32.