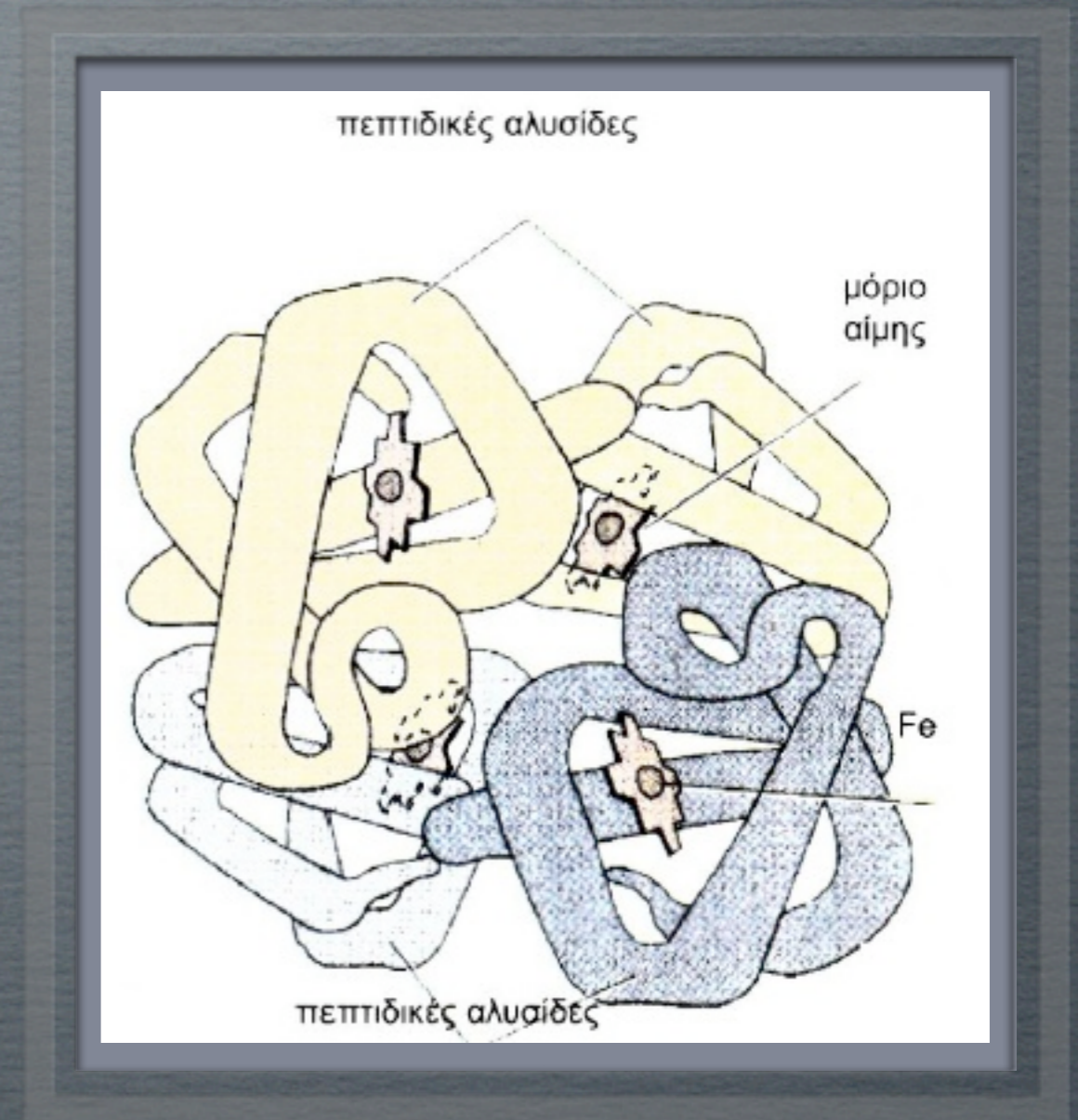


Σίδηρος [Fe]

- ✿ στοιχείο ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό όλων των ανθρώπινων κυττάρων.
- ✿ απαραίτητος παράγοντας σε βασικές κυτταρικές διεργασίες, όπως στην παραγωγή ενέργειας ή στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος
- ✿ μεταφορέας οξυγόνου και ηλεκτρονίων
- ✿ καταλύτης οξειδωσης, υδροξυλίωσης...
- ✿ συστατικό της αιμοσφαιρίνης, μυοσφαιρίνης, κυτοχρωμάτων και άλλων ενζύμων

Αιμοσφαιρίνη

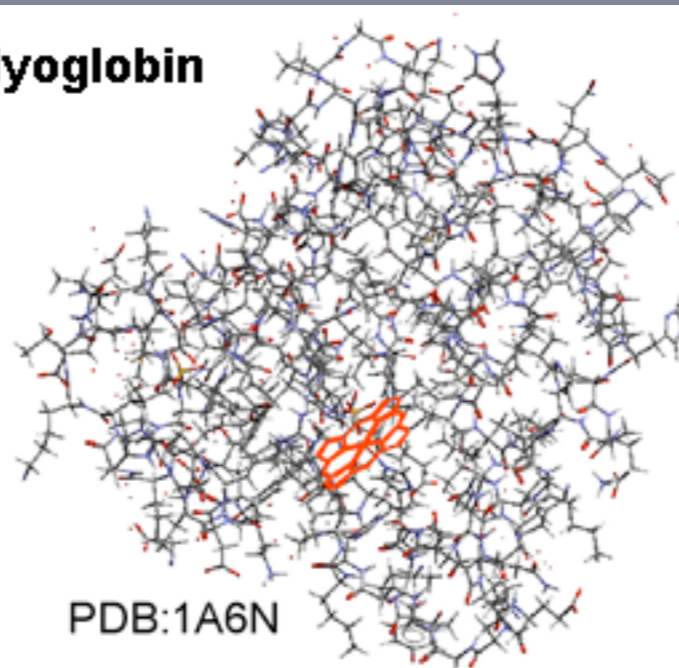
- ⇒ 4 πολυπεπτιδικοί άλυσσοι (σφαιρίνες) & 4 ομάδες αίμης
- ⇒ 1 Fe ανά ομάδα αίμης
- ⇒ μεταφέρει οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς



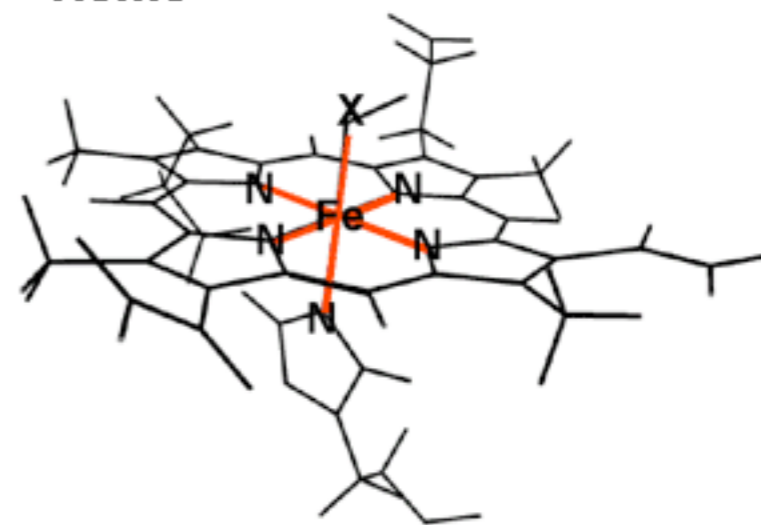
Μυοσφαιρίνη

- ✎ 1 πολυπεπτιδική αλυσος (σφαιρίνη) & 1 ομάδα αίμης
- ✎ 1 Fe ανά ομάδα αίμης
- ✎ μεταφέρει και αποθηκεύει οξυγόνο στους μυς
- ✎ απελευθερώνει οξυγόνο κατά τη διάρκεια της μυϊκής συστολής, οπότε και είναι αυξημένες οι μεταβολικές ανάγκες

Myoglobin



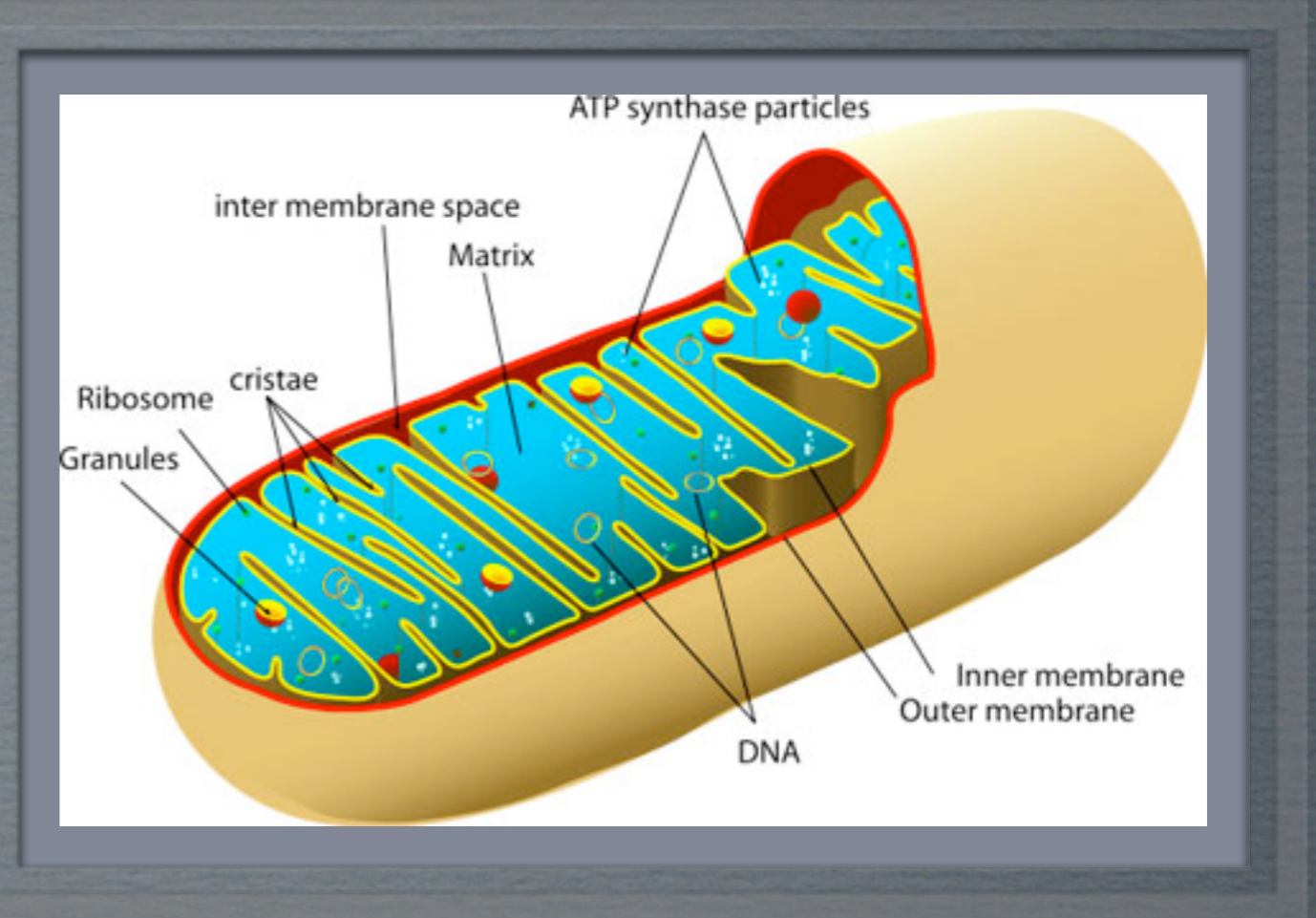
Heme



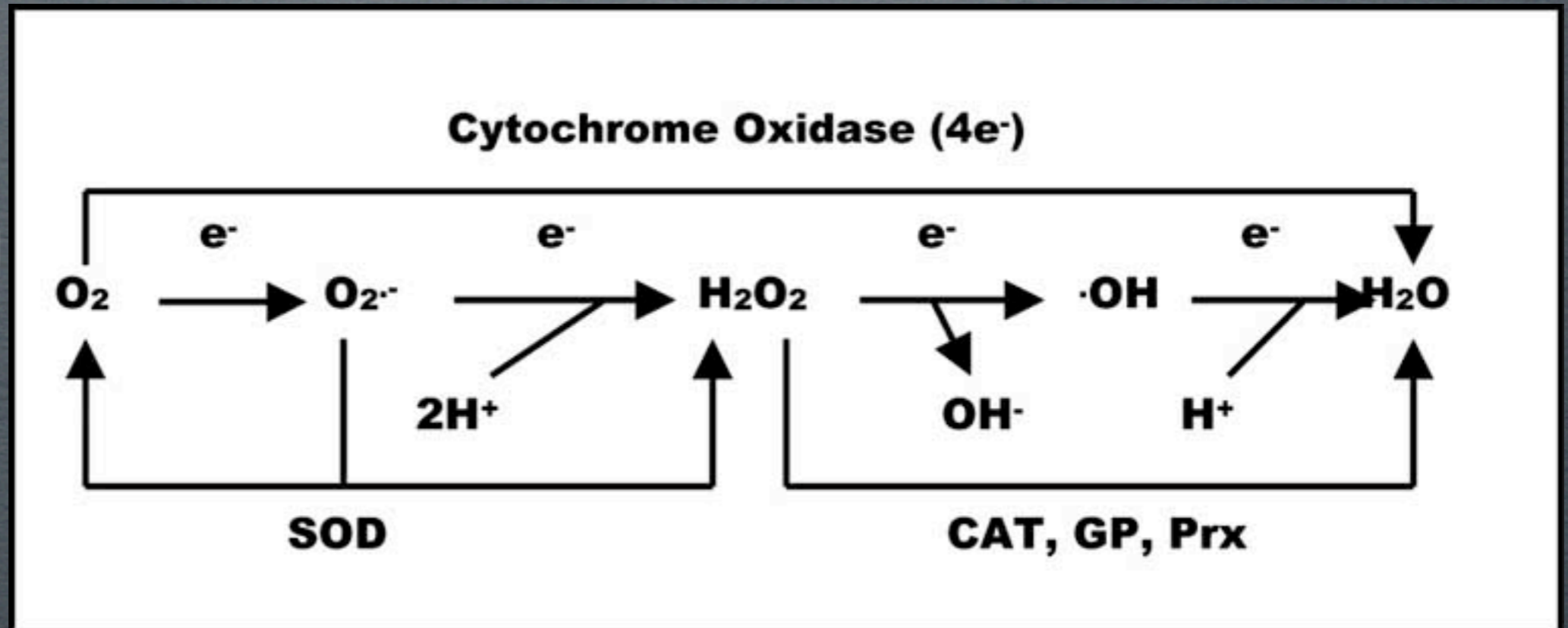
Κυτοχρώματα

✎ πρωτεΐνες (συνένζυμα)
που περιέχουν αίμη

✎ συμμετέχουν στην αναπνοή
και στην παραγωγή
κυτταρικής ενέργειας μέσω της
οξειδωτικής φωσφορύλιωσης



✎ συμμετέχουν
στη μετατροπή
του ADP σε
ATP



Σίδηρο-θειο-πρωτεΐνες

- ✿ περιέχουν ιόντα σιδήρου και θείου, όχι αίμη
- ✿ συμμετέχουν στην αναπνευστική αλυσίδα, στην πρώτη αντίδραση μεταφοράς ηλεκτρονίων
- ✿ π.χ. ETF-αφυδρογονάση [electron tranferring flavoprotein], η οποία περιέχει το σύμπλοκο Fe_4S_4
- ✿ περιέχουν περισσότερο σίδηρο από τα κυτοχρώματα, οπότε τα επίπεδά τους επηρεάζονται πρώτα σε περιπτώσεις έλλειψης σιδήρου [πειράματα σε ζώα]

Υπεροξειδάσες του υδρογόνου

- ✱ καταλάση, υπεροξειδάση
- ✱ περιέχουν αίμη
- ✱ μετατρέπουν το H_2O_2 σε H_2O & O_2

Άλλα ένζυμα που απαιτούν σίδηρο για τη λειτουργία τους:

- ✿ ακονιτάση [κύκλος Krebs]
- ✿ καρβοξυκινάση του φωσφοενολοπυροσταφυλικού [γλυκονεογένεση]
- ✿ ριβονουκλεοτιδική αναγωγή [σύνθεση DNA]
- ✿ υδροξυλάση της τυροσίνης & υδροξυλάση της τρυπτοφάνης [σύνθεση νευροδιαβιβαστών]

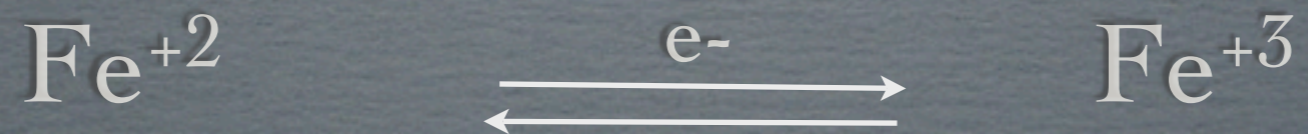
Νευρικό σύστημα

- ✿ Ο σίδηρος χρησιμοποιείται για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων του εγκεφάλου σε όλες τις ηλικίες
- ✿ Ο σίδηρος εμπλέκεται στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών και πιθανώς της μυελίνης

Ανοσοποιητικό σύστημα

- ✿ Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος
- ✿ Η ένδεια ή η υπερφόρτωση σιδήρου επηρεάζει την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος
- ✿ Π.χ. η ένδεια σιδήρου επηρεάζει την κυτταρική ανοσία, δηλ. οδηγεί σε μείωση των Τ-λεμφοκυττάρων, της δραστηριότητας των κυττάρων φονέων και της ποσότητας των ιντερλευκινών

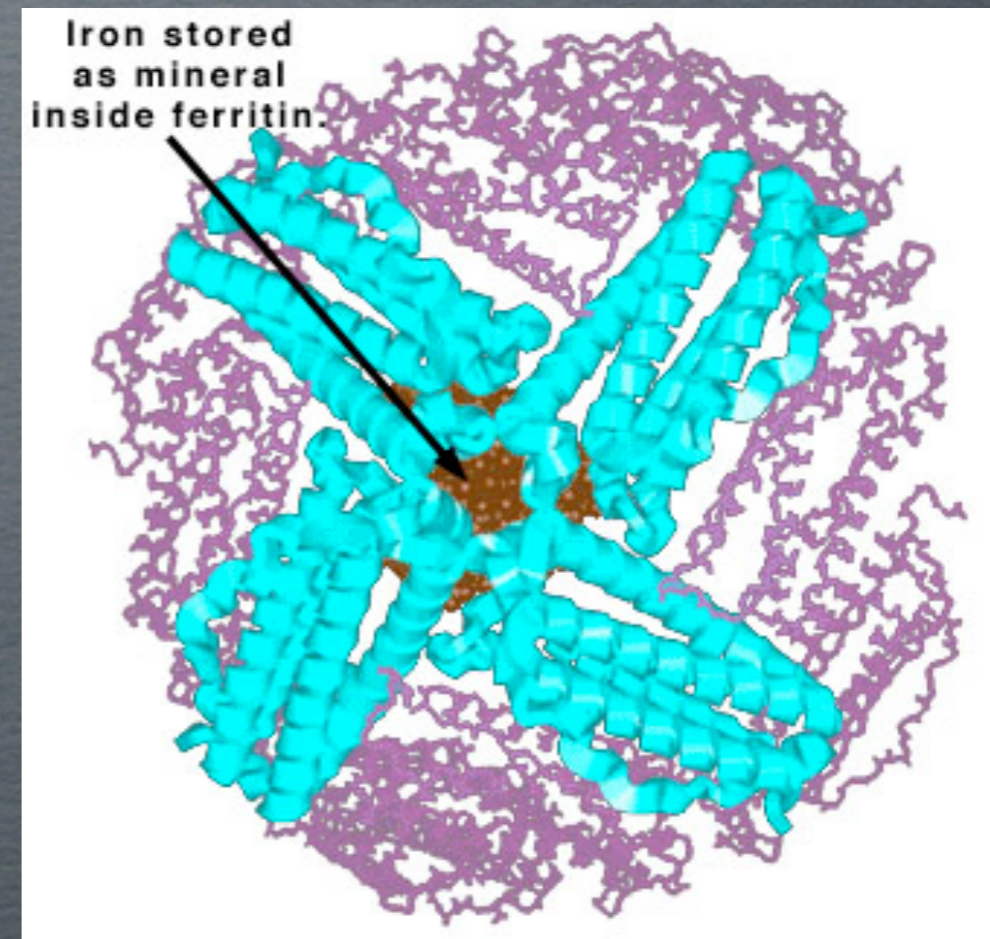
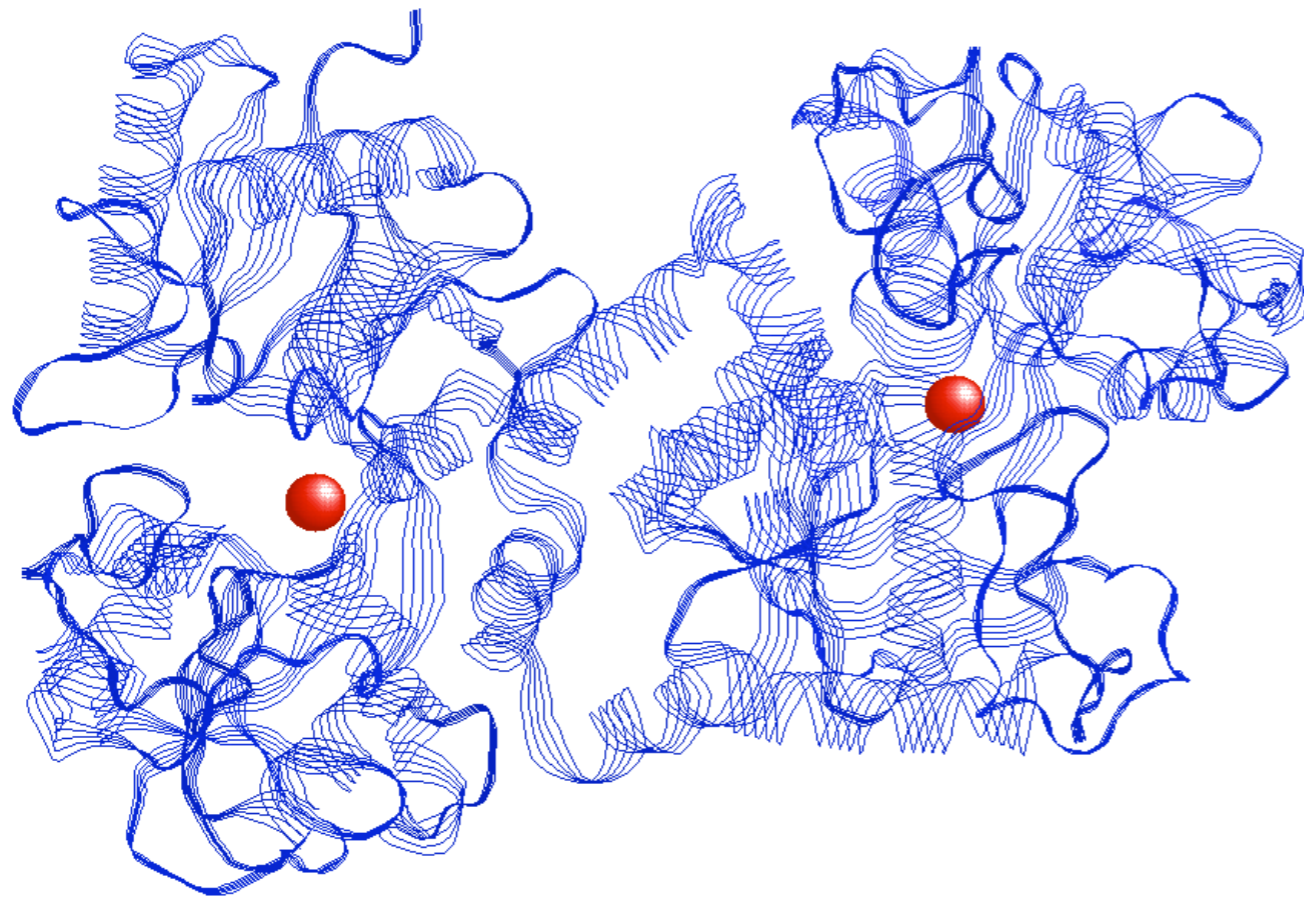
Ο ουσιαστικός αυτός βιολογικός ρόλος του σιδήρου βασίζεται στην ιδιότητά του να μεταβάλλεται εύκολα από τη δισθενή $[Fe^{+2}]$ στην τρισθενή μορφή του $[Fe^{+3}]$.



FERROUS

FERRIC

✎ Ο **FE** κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη και αποθηκεύεται ενδοκυττάρια στη φερριτίνη.



Μη συνδεδεμένος / ελεύθερος FE

- ✻ free iron
- ✻ non-transferrin bound iron [NTBI]
- ✻ labile iron pool [LIP]
- ✻ redox-active iron
- ✻ low molecular weight iron
- ✻ chelatable iron

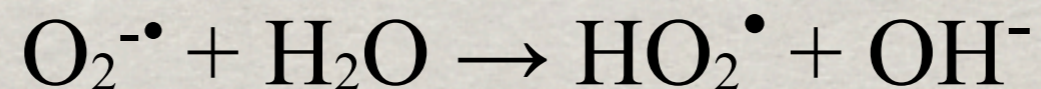
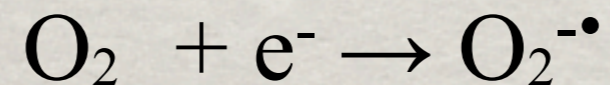
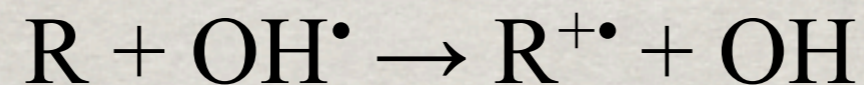
ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ [ΕΡ]

☞ μόρια ή μοριακά θραύσματα που έχουν μονήρες ηλεκτρόνιο στο μόριο τους [Slater, 1984]

☞ συμβολίζονται συνήθως με μια άνω τελεία μετά το μόριο της ένωσης R^\bullet

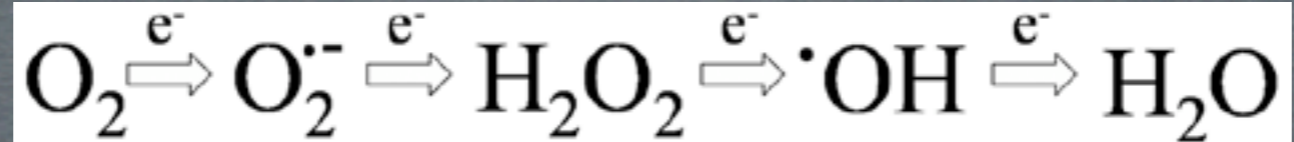
☞ μπορούν να είναι θετικά ή αρνητικά φορτισμένες ή ουδέτερες

☞ όταν συμμετέχει το οξυγόνο, ονομάζονται Ενεργές Μορφές Οξυγόνου [Reactive Oxygen Species]



Ενεργές Μορφές Οξυγόνου

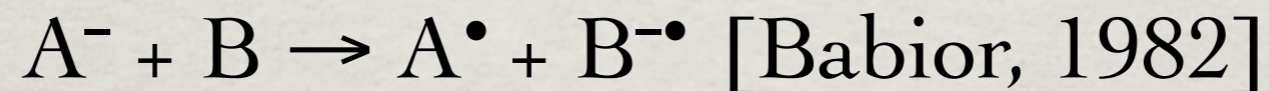
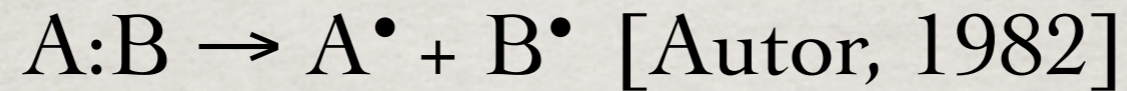
Συνηθέστερα το άτομο που συμμετέχει στη δημιουργία των ΕΡ είναι το οξυγόνο O_2 και οι αντίστοιχες ΕΡ ονομάζονται Ενεργές Μορφές Οξυγόνου (REACTIVE OXYGEN SPECIES, ROS).



Σχηματική απεικόνιση μονοσθενούς αναγωγής του οξυγόνου σε νερό με ενδιάμεσο σχηματισμό ανιόντος υπεροξειδίου $O_2^{\bullet -}$, υπεροξειδίου του υδρογόνου H_2O_2 και υδροξυλικών ριζών $\cdot OH$.

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ [ΕΡ]

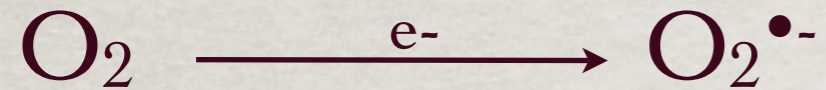
Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να παραχθούν με διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού ή με αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων



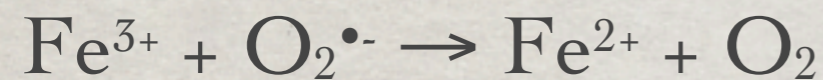
κατά την απορρόφηση ακτινοβολίας από μοριακές ενώσεις
ή κατά τη διάρκεια οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων

Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια εξαιρετικά ασταθή και έχουν την τάση να αντιδρούν ταχύτατα με γειτονικά μόρια και να σταθεροποιούνται, ενεργοποιώντας όμως με τον τρόπο αυτό μία αλυσίδα αντιδράσεων που ως τελικό αποτέλεσμα μπορεί να έχει τη διάσπαση, την απενεργοποίηση, ή την τροποποίηση ενός σημαντικού μορίου (για παράδειγμα ενός ενζύμου) ή την παραγωγή ενός νέου μορίου.

Ο Fe συνένζυμο στην αντίδραση HABER-WEISS



■ Το ανιόν του υπεροξειδίου ($\text{O}_2^{\bullet-}$) παράγεται κατά τις αντιδράσεις παραγωγής ενέργειας στον οργανισμό, όταν το O_2 προσλάβει ένα επιπλέον ηλεκτρόνιο (e^-). Ο ρυθμός παραγωγής του στον οργανισμό εξαρτάται από το ρυθμό παροχής οξυγόνου στα μιτοχόνδρια.



◆ Πρώτη αντίδραση: το ανιόν του υπεροξειδίου του οξυγόνου ανάγει τον τρισθενή σίδηρο σε δισθενή

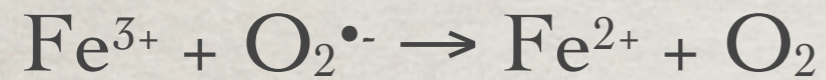


◆ Δεύτερη αντίδραση [αντίδραση Fenton]: ο δισθενής σίδηρος αντιδρά με υπεροξείδιο του υδρογόνου προς ρίζα υδροξυλίου και ανιόν υδροξυλίου



◆ Τελική αντίδραση Haber-Weiss: άθροισμα της πρώτης & δεύτερης αντίδρασης

Ο Fe συνένζυμο στην αντίδραση HABER-WEISS



Ο σίδηρος δρα καταλυτικά στην αντίδραση.

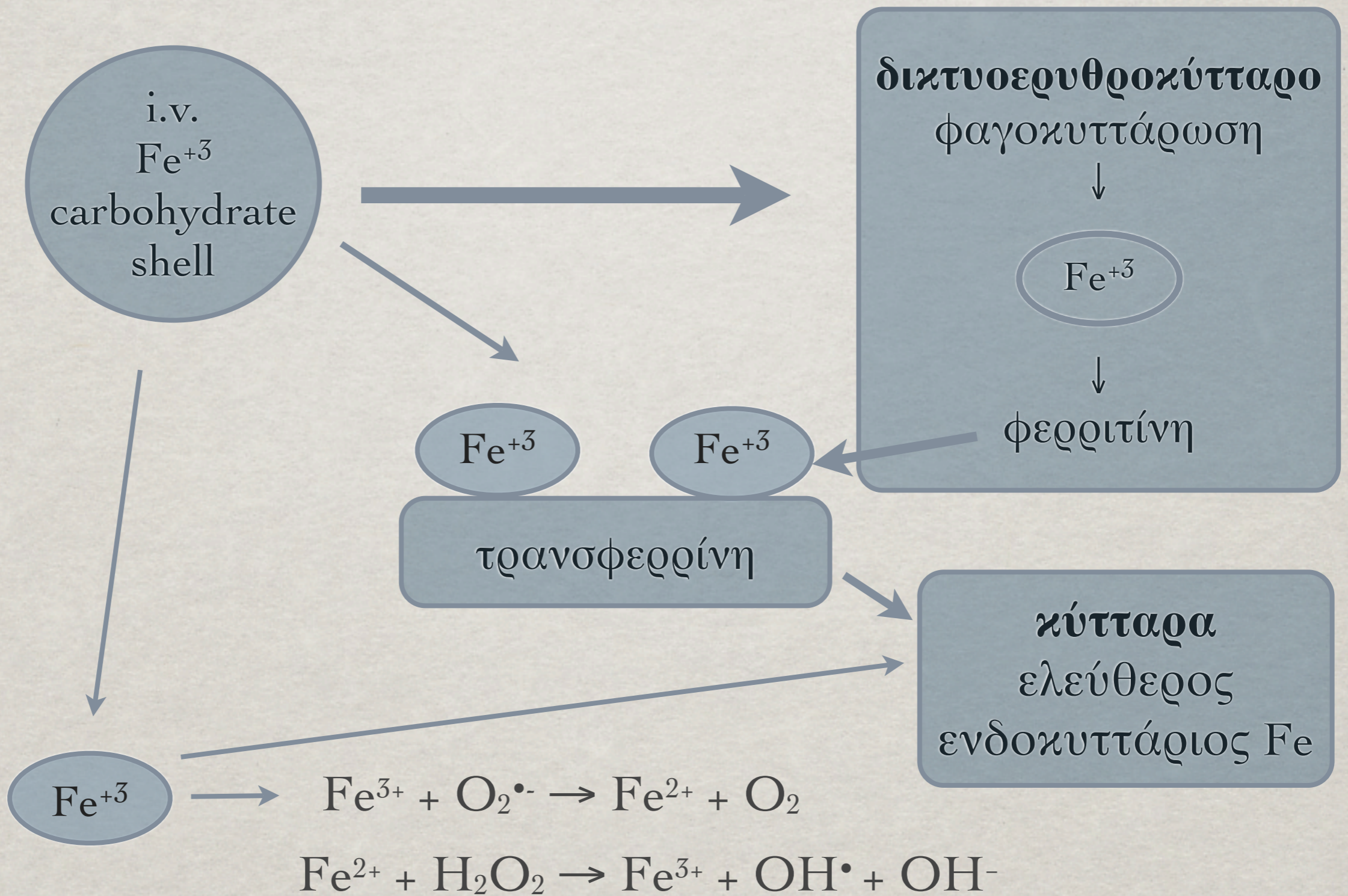
Το $\text{O}_2^{\bullet-}$ έχει την ικανότητα να αποσπά Fe από πρωτεΐνες και να οδηγεί μέσω της αντίδρασης Fenton στην παραγωγή ριζών υδροξυλίου (OH^\bullet).

Το H_2O_2 παράγεται εντός του οργανισμού σε πολλές αντιδράσεις, όπως κατά την ενσωμάτωση ιωδίου στο μόριο της θυροξίνης και κατά τη διαδικασία της λύσης των βακτηρίων που έχουν υποστεί φαγοκύτωση. Είναι λιποδιαλυτό και μπορεί να διαπερνά τις κυτταρικές μεμβράνες. Το ίδιο δεν είναι ιδιαίτερα δραστικό καθώς διασπάται από τη δράση της καταλάσης σε H_2O και O_2 . Έχει όμως τη δυνατότητα να σχηματίσει ρίζα υδροξυλίου κατά την αντίδραση Fenton.

Ρίζες Υδροξυλίου [OH•]

- ✿ οι πιο δραστικές ελεύθερες ρίζες
- ✿ χρόνος ημίσειας ζωής 10^{-9} sec
- ✿ παράγονται κυρίως μέσω της αντίδρασης Fenton
- ✿ οξείδωση λιπιδίων, πρωτεϊνών, DNA
- ✿ προστασία από κυτταρικά αντιοξειδωτικά ένζυμα, π.χ. γλουταθειόνη

Μεταβολισμός i.v. Fe



FE και αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου

- ✿ απόλυτη και λειτουργική σιδηροπενία
- ✿ η έλλειψη σιδήρου αποτελεί την κύρια αιτία αντίστασης στην ερυθροποιητίνη
- ✿ η χορήγηση ερυθροποιητίνης εξαντλεί τα αποθέματα σιδήρου και οδηγεί σε σιδηροπενική ερυθροποίηση
- ✿ συνύπαρξη θρομβοκυττάρωσης, πιθανώς υπεύθυνης για τα καρδιαγγειακά συμβάματα

Οφέλη από τη χορήγηση Ι.Υ. FE

- ✿ βελτίωση της απάντησης στη χορήγηση ερυθροποιητίνης
- ✿ διατήρηση επιθυμητών επιπέδων αιμοσφαιρίνης
- ✿ μείωση της διακύμανσης των επιπέδων αιμοσφαιρίνης

Οφέλη από τη χορήγηση IV FE μέσω της διόρθωσης της αναιμίας

- ☼ μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων των οφειλόμενων στην ερυθροποιητίνη (μείωση θρομβοκυττάρωσης)
☛ *Kalantar-Zadeh K et al. Adv Chronic Kidney Dis. 2009; 16: 143-151*
- ☼ βελτίωση της καρδιακής και της νεφρικής λειτουργίας, της τάξης κατά NYHA, της ποιότητας ζωής και ικανότητας για άσκηση ☛ *Silverberg DS. Heart Fail Rev 2010;16: 609-614*

Οφέλη από τη χορήγηση i.v. FE ανεξάρτητα από τη διόρθωση της αναιμίας

- ☼ μείωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), χωρίς αλλαγή στην αγωγή, σε ασθενείς με διαβήτη και ΧΝΝ σταδίου III/IV ☛ *Ng JM, Cooke M et al. Diabetes Care. 2010; 33: 2310-2313*
- ☼ βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης, της φυσικής κατάστασης, της θερμορύθμισης, των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών νόησης - συγκέντρωσης - μνήμης, του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών ☛ *Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. Am J Nephrol. 2007; 27: 565-571.*

Μη αιματολογικά οφέλη του Fe

- ✿ φυσική κατάσταση
- ✿ θερμορρύθμιση
- ✿ γνωσιακές λειτουργίες
- ✿ σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- ✿ ανοσία
- ✿ απορρόφηση αλουμινίου

Μη αιματολογικά οφέλη του FE

- ☼ φυσική κατάσταση
- ☼ θερμορρύθμιση
- ☼ γνωσιακές λειτουργίες
- ☼ σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- ☼ ανοσία
- ☼ απορρόφηση αλουμινίου

FE & φυσική κατάσταση

- ✿ Μελέτες σε πειραματόζωα και μη αναιμικούς νέους ανθρώπους ανέδειξαν ότι η σιδηροπενία μειώνει την απόδοση στην άσκηση, τη φυσική αντοχή & την επίδοση σε αναπνευστικές δοκιμασίες

Finch CA et al. J Clin Invest 1976; 58: 447–453.

Hinton PS et al. J Appl Physiol 2000; 88: 1103–1111.

Brownlie T et al. Am J Clin Nutr 2004; 79: 437–443.

Hinton PS, Sinclair LM. Eur J Clin Nutr 2007; 61: 30–39.

Friedmann B et al. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 741–746.

LaManca JJ, Haymes EM. Med Sci Sports Exerc 1993; 25: 1386–1392.

Klingshirn LA et al. Med Sci Sports Exerc 1992; 24: 819–824.

Beard JL. J Nutr 2001; 131: 568S–579S.

Verdon F et al. BMJ 2003; 326: 1124.

Haas JD, Brownlie T. J Nutr 2001; 131: 676S–688S.

Patterson AJ et al. Qual Life Res 2000; 9: 491–497.

Μη αιματολογικά οφέλη του FE

- ☼ φυσική κατάσταση
- ☼ θερμορρύθμιση
- ☼ γνωσιακές λειτουργίες
- ☼ σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- ☼ ανοσία
- ☼ απορρόφηση αλουμινίου

FE & θερμορρύθμιση

- ✿ 3 ομάδες εθελοντών
- ✿ Ομάδα Α (ελέγχου): χωρίς αναιμία ή σιδηροπενία
- ✿ Ομάδα Β: σιδηροπενία & αναιμία
- ✿ Ομάδα Γ: σιδηροπενία χωρίς αναιμία
- ✿ εμβύθιση σε κρύο νερό
- ✿ Ομάδα Β & Γ, παρόλο που εμφανίζουν την ίδια αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και των επιπέδων νορεπινεφρίνης στο πλάσμα, παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη πτώση της θερμοκρασίας συγκριτικά με την ομάδα Α
- ✿ δυσανεξία στο κρύο
- ✿ Πιθανή βλάβη στην οξειδωτική φωσφορυλίωση (μιτοχόνδρια)

Martinez-Torres C et al. Am J Physiol 1984; 246:R380–R383.

Μη αιματολογικά οφέλη του Fe

- ☼ φυσική κατάσταση
- ☼ θερμορρύθμιση
- ☼ γνωσιακές λειτουργίες
- ☼ σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- ☼ ανοσία
- ☼ απορρόφηση αλουμινίου

FE & γνωσιακές λειτουργίες

- ✿ σύνθεση, σύνδεση και αποδόμηση νευροδιαβιβαστών
- ✿ βελτίωση της ικανότητας απομνημόνευσης μετά από σιδηροθεραπεία, χωρίς σημαντική άνοδο της Hb (0,4g/dL) σε μη αναιμικές έφηβες γυναίκες [*Bruner AB et al. Lancet 1996; 348: 992–996*].
- ✿ αύξηση της φερριτίνης σχετίστηκε με βελτίωση της προσοχής, μνήμης και εκμάθησης σε νέες γυναίκες [*Murray-Kolb LE, Beard JL. Am J Clin Nutr 2007; 85: 778–787*].
- ✿ ενάντια στην κλασική αντίληψη ότι η σιδηροπενία έχει λειτουργικές συνέπειες μόνο όταν εγκατασταθεί αναιμία
- ✿ μικρός αριθμός μελετών: ενδείξεις ότι κυρίως σε παιδιά >2 ετών και εφήβους υπάρχει αιτιολογική σχέση της σιδηροπενίας με γνωσιακές λειτουργίες και συμπεριφορά [*McCann JC, Ames BN: An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. Am J Clin Nutr 2007; 85: 931–945*]

Μη αιματολογικά οφέλη του **FE**

- ☼ φυσική κατάσταση
- ☼ θερμορρύθμιση
- ☼ γνωσιακές λειτουργίες
- ☼ σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- ☼ ανοσία
- ☼ απορρόφηση αλουμινίου

Fe & σύνδρομο ανήσυχων άκρων

- ✿ Ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων άκρων είχαν χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης και υψηλότερη συγκέντρωση τρανσφερρίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, χωρίς σημαντικές διαφορές στα επίπεδα φερριτίνης και τρανσφερρίνης στον ορό, συγκριτικά με ομάδα ελέγχου. [*Earley CJ et al. Neurology 2000; 54: 1698–1700*]
- ✿ Θεραπεία 11 ασθενών ESRD με σύνδρομο ανήσυχων άκρων με i.v. Fe οδήγησε σε βελτίωση των συμπτωμάτων σε σχέση με ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo. [*Sloand JA et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 663–670*]

Μη αιματολογικά οφέλη του Fe

- ✿ φυσική κατάσταση
- ✿ θερμορρύθμιση
- ✿ γνωσιακές λειτουργίες
- ✿ σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- ✿ ανοσία
- ✿ απορρόφηση αλουμινίου

FE & ανοσιακό σύστημα [I]

Σε σιδηροπενία:

- ✿ περιορισμένη βακτηριοκτόνος δράση των μακροφάγων
- ✿ μειωμένη ενεργότητα της μυελοπεροξειδάσης των ουδετεροφίλων
- ✿ ελαττωμένος αριθμός, βλαστογένεση, μιτογένεση και χημειοταξία των Τ-λεμφοκυττάρων
- ✿ ελαττωμένη παραγωγή IL-2 από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα
- ✿ σχετικά ανεπηρεάστη η χυμική ανοσία

*Beard JL: Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning.
J Nutr 2001; 131: 568S–579S*

Fe & ανοσιακό σύστημα [II]

Σε σιδηροπενία:

- ✿ μειωμένη ενδοκυττάρια βακτηριοκτόνα ικανότητα ουδετεροφίλων σε σιδηροπενικά παιδιά
- ✿ περιορισμένη οξειδωτική απάντηση των ουδετεροφίλων σε έκθεση σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο
- ✿ βελτίωση των παραπάνω με χορήγηση i.v. Fe για 4-7 ημέρες

*Chandra RK: Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency.
Arch Dis Child 1973; 48: 864–866*

FE & ανοσιακό σύστημα [III]

- ✿ 24.076 παιδιά προσχολικής ηλικίας με ελονοσία στη Ζανζιβάρη
- ✿ παιδιά με σιδηροπενία και αναιμία είχαν μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα
- ✿ σε δυσμενέστερη κατάσταση ήταν τα παιδιά με επάρκεια σιδήρου που λάμβαναν σίδηρο

Sazawal S et al: Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community- based, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2006; 367: 133–143

Μη αιματολογικά οφέλη του FE

- ☼ φυσική κατάσταση
- ☼ θερμορρύθμιση
- ☼ γνωσιακές λειτουργίες
- ☼ σύνδρομο ανήσυχων άκρων
- ☼ ανοσία
- ☼ απορρόφηση αλουμινίου

FE & απορρόφηση αλουμινίου [ALU]

- ✿ in vitro & in vivo μελέτη σε ποντίκια
- ✿ υπερφόρτωση σιδήρου με ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις iron dextran ή εγκατάσταση σιδηροπενίας με αφαιμάξεις & ομάδα ελέγχου
- ✿ 40 mg Alu Hydroxide / ημέρα για 30 ημέρες
- ✿ σιδηροπενία: μεγαλύτερη απορρόφηση Alu [υψηλότερη απέκκριση με τα ούρα, υψηλότερη συγκέντρωση στον εγκέφαλο]
- ✿ υπερφόρτωση σιδήρου: ίδια συγκέντρωση Alu στον εγκέφαλο με τα ποντίκια που δεν έλαβαν καθόλου Alu Hydroxide
- ✿ η χορήγηση Fe μειώνει τον κίνδυνο τοξικότητας από Alu

*Cannata JB et al: Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminum.
Kidney Int 1991; 39: 799–803*

Αρνητικές επιδράσεις του I.V. FE

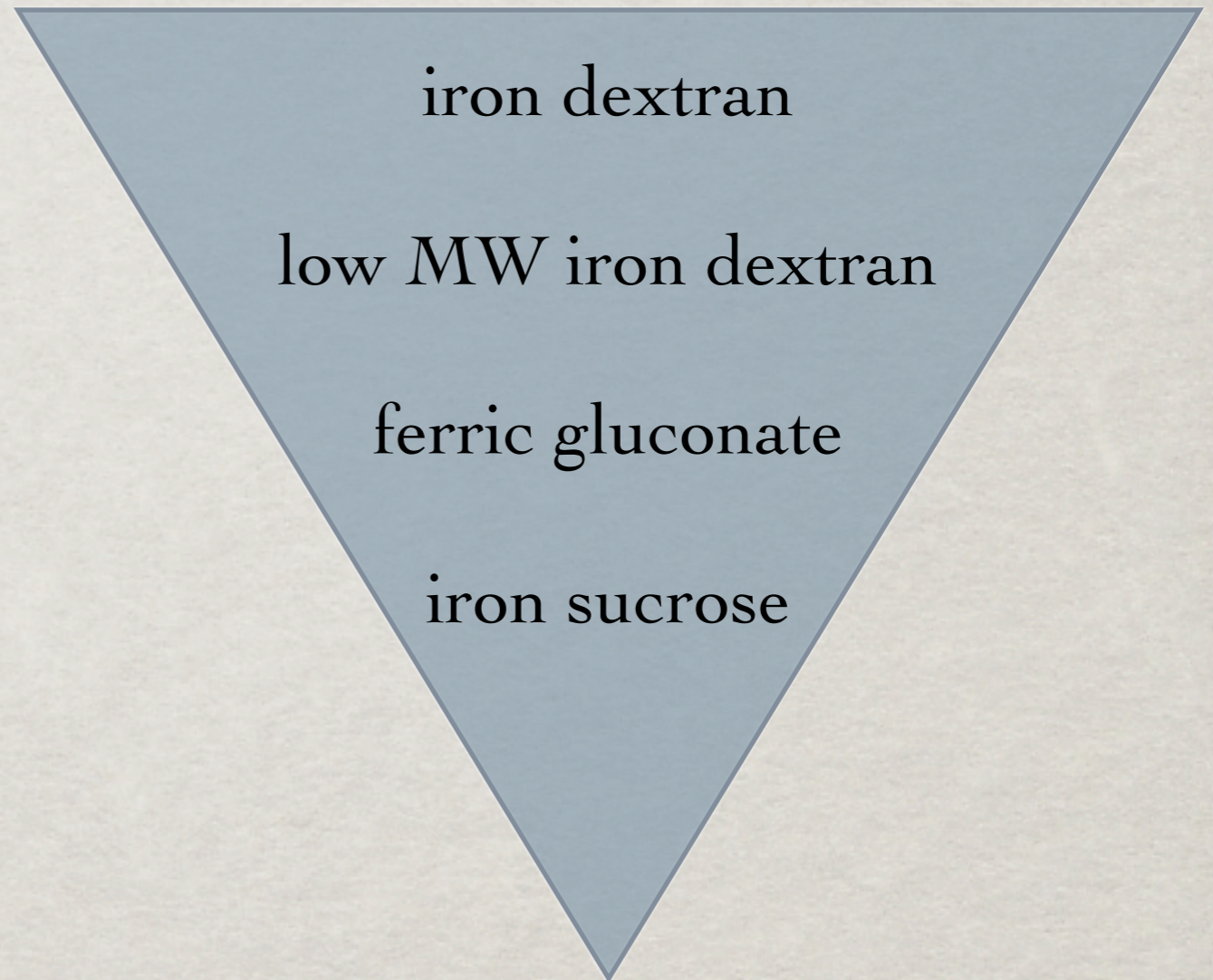
- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

Αρνητικές επιδράσεις του I.V. FE

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

FE & αντιδράσεις υπερευαισθησίας

- ☼ κνησμός
- ☼ εξάνθημα
- ☼ κνίδωση
- ☼ βρογχόσπασμος
- ☼ υπόταση



☛ Hayat A. Clin Med Res. 2008; 6: 93-102

☛ Anirban G et al. Ren Fail. 2008; 30: 629-638.

☛ Yee J, Besarab A. Am J Kidney Dis. 2002; 40: 1111-1121

Αρνητικές επιδράσεις του Ι.ν. ΦΕ

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

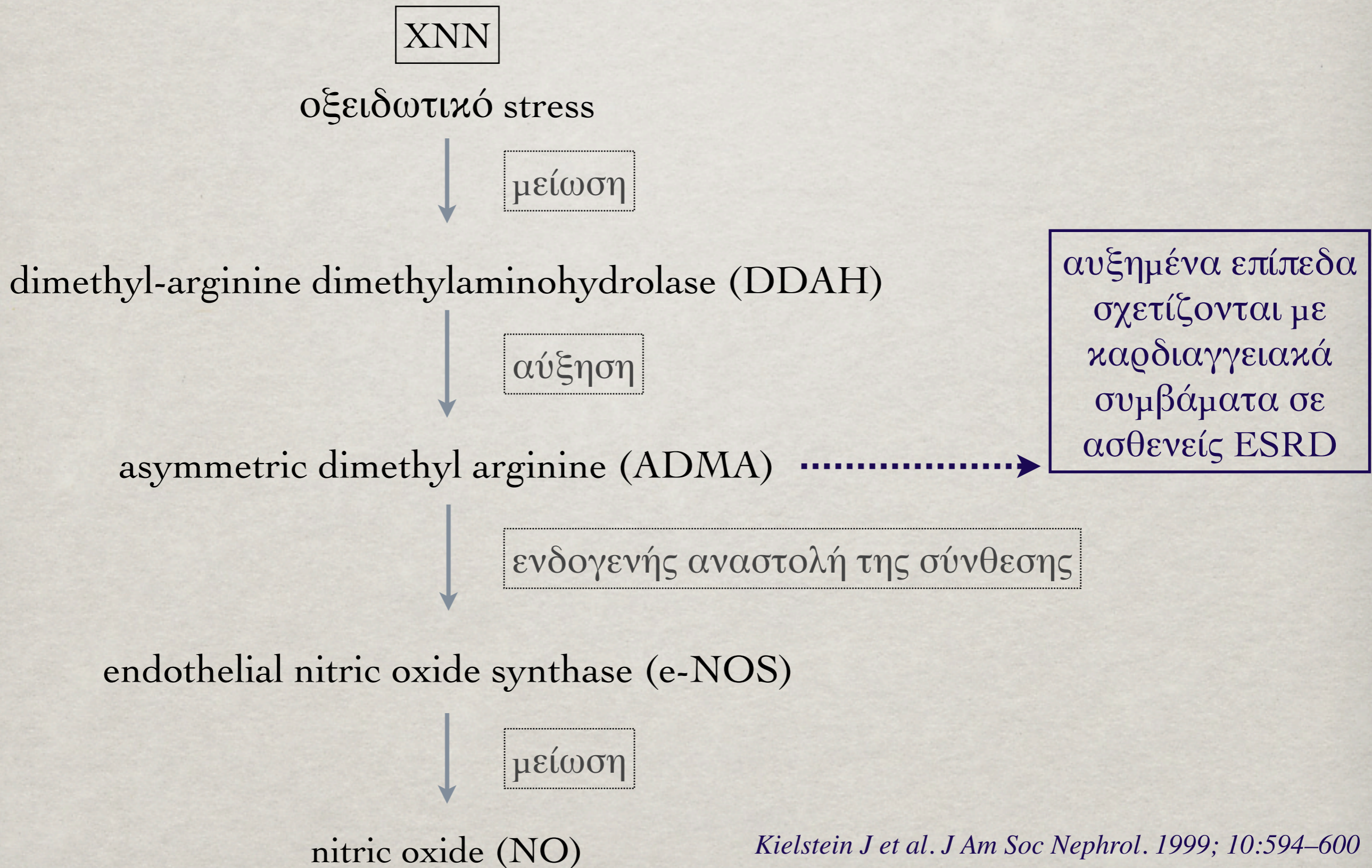
FE & ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

- ✿ σε υγιή πληθυσμό η χορήγηση i.v. Fe προκαλεί οξεία αύξηση του υπεροξειδίου [Rooyakers T et al. *Eur J Clin Investig.* 2002; 32(Suppl 1):9–16]
- ✿ ο i.v Fe αυξάνει τα επίπεδα malondialdehyde (MDA) στο νεφρικό φλοιό {MDA είναι ROS, συνεπώς δείκτης οξειδωτικού stress} [Zager R et al. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:90–103]
- ✿ σε ΑΚ ασθενείς η χορήγηση i.v. iron sucrose προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της MDA στον ορό [Roob J et al. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:539–549] [Garcia-Fernandez N et al. *Nephrology.* 2010; 15:178–183]
- ✿ χορήγηση σιδήρου σε ΑΚ ασθενείς προκαλεί αύξηση του οξειδωμένου DNA στο πλάσμα & των προϊόντων οξείδωσης των πρωτεϊνών (advanced protein oxidation products) [Kuo K et al. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1817–1826] [Tovbin D et al. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:1005–1012]

Αρνητικές επιδράσεις του Ι.ν. Fe

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

FE & ενδοθηλιακή βλάβη [I]



Kielstein J et al. J Am Soc Nephrol. 1999; 10:594–600
Zoccali C et al. Lancet. 2001; 358:2113–2117

Fe & ενδοθηλιακή βλάβη [II]

- ✿ i.v. Fe αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και προάγει την απόπτωση σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων [*Kartikasari A. et al. FASEB J. 2006; 20:353–355*]
- ✿ i.v. Fe, μέσω της αύξησης του μη συζευγμένου με τρανσφερρίνη Fe & του οξειδωτικού stress, προκαλεί οξεία βλάβη στον εξαρτώμενο από τη ροή αίματος μηχανισμό αγγειοδιαστολής [*Rooyakers T et al. Eur J Clin Investig. 2002; 32(Suppl 1):9–16*]
- ✿ σε ΑΚ ασθενείς βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της αθροιστικής δόσης i.v. Fe με το πάχος του μέσου χιτώνα του τοιχώματος της καρωτίδας (προσαρμογή ως προς την ηλικία και το κάπνισμα) [*Reis K et al. Int Heart J. 2005; 46:255–264*]

FE & ενδοθηλιακή βλάβη [III]

- ✿ επιβεβαίωση του ρόλου του καταλυτικά ενεργού σιδήρου στην παθογένεια της ενδοθηλιακής βλάβης, η οποία αποτελεί προθάλαμο της **αθηροσκλήρωσης, της καρδιαγγειακής νόσου**
- ✿ χορήγηση δεσφεριοξαμίνης βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [*Duffy S et al. Circulation. 2001; 103:2799–2804*]
- ✿ ενδοκυττάρια απομάκρυνση Fe με χυλικούς παράγοντες περιορίζει την οξειδωτική βλάβη και την απόπτωση που προκαλείται από το H₂O₂ [*Doulias PT, Christoforidis S, Brunk U, Galaris D. Free Radic Biol Med 2003; 35: 719–728*] [*Tenopoulou M, Doulias PT, Barbouti A, Brunk U, Galaris D. Biochem J 2005; 387: 703–710*]

Αρνητικές επιδράσεις του I.V. FE

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

FE & φλεγμονή

- ☼ i.v. Fe προάγει τη φλεγμονή με τη συνδρομή ή όχι του οξειδωτικού stress
- ☼ προϋπάρχουσα φλεγμονή (υψηλά επίπεδα φερριτίνης & CRP) ενισχύει την εκδήλωση οξειδωτικού stress μετά από i.v. Fe [Tovbin D et al. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:1005–1012]
- ☼ i.v. Fe αυξάνει τα επίπεδα της monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) στο πλάσμα και στους ιστούς ποντικών [Zager R. *Kidney Int.* 2005; 68:1533–1542] και παροδικά στο πλάσμα ασθενών με ΧΝΝ [Agarwal R. *Kidney Int.* 2006; 69:1259–1263]
- ☼ αντιμετώπιση της αναιμίας με συγχορήγηση i.v. Fe με ESAs σε σιδηροπενικούς ESRD ασθενείς βελτιώνει το status φλεγμονής και οξειδωτικού stress [Weiss G et al. *Kidney Int.* 2003; 64:572–578]

Αρνητικές επιδράσεις του Ι.ν. Fe

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

FE & λοιμώξεις [I]

☞ Τα μικρόβια που συχνότερα προσβάλλουν τους ασθενείς με ΧΝΝ χρειάζονται σίδηρο για την ανάπτυξη και άσκηση της τοξικότητάς τους.

- ☼ staphylococcus epidermidis: χρειάζεται ελεύθερο σίδηρο
- ☼ staphylococcus aureus: χρειάζεται σίδηρο τρανσφερρίνης
- ☼ e.coli & klebsiella: εκκρίνουν χυλικούς παράγοντες που δεσμεύουν σίδηρο και διευκολύνουν την είσοδό του στο κύτταρό τους (siderophores)

FE & λοιμώξεις [II]

Ο ελεύθερος σίδηρος διευκολύνει την ανάπτυξη των βακτηρίων, γιατί:

- ✿ προάγει την ανάπτυξη ενδοκυττάρου οξειδωτικού stress, που οδηγεί σε αποσταθεροποίηση της μεμβράνης των μιτοχονδρίων και των λυσοσωμάτων και σε απόπτωση
- ✿ καταστέλλει τη λειτουργία των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων
- ✿ διαταράσσει την ανάπτυξη των T λεμφοκυττάρων
- ✿ βλάπτει την κυτταρική ανοσία έναντι στους εισβάλλοντες μικροοργανισμούς
- ✿ αναστέλλει τη φαγοκυττάρωση και την κυτταρική λύση

➡ *Tenopoulou M et al. Biochem J. 2005; 387:703–710*

➡ *Patruta SI et al. J Am Soc Nephrol. 1998; 9: 655-663*

FE & λοιμώξεις [III]

☛ Σε ασθενείς με σήψη είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χορήγηση i.v. Fe.

Iron, oxidative stress, and clinical outcomes. Agarwal R. Pediatr Nephrol. 2008 Aug; 23(8):1195-9. Epub 2007 Nov 21.

☛ Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με φερριτίνη ορού >1000μg/L παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο βακτηριαιμίας.

Boelaert JR et al. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. Nephrol Dial Transplant. 1990; 5: 130-134

☛ Μέλετη στη Γαλλία σε 998 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δεν ανέδειξε αύξηση του κινδύνου βακτηριαιμίας μετά από i.v. Fe.

Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol. 2002; 57: 457-461

Fe & λοιμώξεις [IV]

- ✿ η υπερφόρτωση Fe έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων
- ✿ είναι όμως η υπερφόρτωση Fe το αίτιο της λοίμωξης;
- ✿ η αναιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων
- ✿ ασθενείς με ιδιοπαθή αιμοσιδήρωση δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων
- ✿ πολυμεταγγιζόμενοι θαλασσαιμικοί ασθενείς με αιμοσιδήρωση είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις μόνο όταν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή
- ✿ ο Fe ή η ανοσοκαταστολή από τις μεταγγίσεις ευθύνεται για τις λοιμώξεις;

FE & λοιμώξεις [V]

- ✿ Ακουλουθώντας τις οδηγίες DOQI για την αναιμία στην ΑΚ και διατηρώντας τη φερριτίνη στα προτεινόμενα επίπεδα, είναι πολύ μικρή η πιθανότητα να εκτεθεί ο ασθενής σε υψηλό κίνδυνο βακτηριακών λοιμώξεων.

Αρνητικές επιδράσεις του I.V. FE

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

Fe & νεφρική βλάβη I

- ☼ προκαλεί ο i.v. Fe επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μέσω πρόκλησης οξειδωτικού stress;

Fe & νεφρική βλάβη II

Επώαση νεφρικών σωληναρικών
κυττάρων με σκευάσματα i.v. Fe οδήγησε σε
εκσημασμένη οξειδωση λιπιδίων και σε
κυτταρικό θάνατο

Zager R et al. Am J Kidney Dis. 2002; 40:90–103

Zager R et al. Kidney Int. 2002; 66:144–156

Fe & νεφρική βλάβη [III]

Ganguli A et al. Ren Fail. 2009; 31: 106-110

Puntarulo S. Mol Aspects Med. 2005; 26: 299-312

Η ΧΝΝ είναι
προοξειδωτική κατάσταση & η
περίσσεια Fe μπορεί επιτείνει την
οξειδωτική κατάσταση.

Χορήγηση i.v. iron sucrose
σχετίστηκε με αύξηση της monocyte
chemoattractant protein MCP-1, η οποία
δυσνητικά μπορεί να οδηγήσει σε
επιδείνωση της ΧΝΝ.

*Agarwal R. Proinflammatory effects of iron
sucrose in chronic kidney disease. Kidney Int.
2006; 69: 1259-1263*

FE & νεφρική βλάβη [IV]

Η χορήγηση i.v. σουκροζικού σιδήρου συσχετίζεται με παροδική νεφρική βλάβη και πρωτεϊνουρία.

Agarwal R et al. Kidney Int. 2007; 72: 638-642

Agarwal R et al. Kidney Int. 2004; 65: 2279-2289

Χορήγηση i.v. iron sucrose σε άτομα με ΧΝΝ, υπό αγωγή με ACEIs/ARBs, προκάλεσε εμμένουσα πρωτεϊνουρία.

Agarwal R et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 6: 114-121

Fe & νεφρική βλάβη [V]

Tovbin D et al. Am J Kidney Dis. 2002

Agarwal R et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2005

Leehey D et al. Nephrol Dial Transplant 2005

i.v. Fe σε ασθενείς με ΧΝΝ προκαλεί αύξηση της απέκκρισης προϊόντων οξείδωσης λιπιδίων, N-acetylglucosaminidase, κατακερματισμένη και καρβοξυλιωμένη αλβουμίνη

Παρουσίαση περιστατικού με παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία. Η νεφρική αιμοσιδήρωση μετά από επανειλημμένα αιμολυτικά επεισόδια και μεταγγίσεις οδήγησε σε σύνδρομο Fanconi και ΧΝΝ.

Hsiao PJ et al. Am J Kidney Dis. 2010; 55: e1-e5.

Ι.ν. Fe & ομοιόσταση FGF23

Ο i.v. Fe, μέσω της αύξησης του Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), καταστέλλει την επαναρρόφηση P & την 1α-υδροξυλίωση της βιτ. D, με αποτέλεσμα υποφωσφαταιμία και περίπτωση υποφωσφαταιμική οστεομαλακία.

Schouten BJ et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 2332-2337.

Schouten BJ et al. Ann Clin Biochem. 2009; 46: 167-169

Shimizu Y et al. Bone. 2009; 45: 814-816.

Αρνητικές επιδράσεις του I.V. FE

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

Υπερφόρτωση σιδήρου

- ✿ πρωτοπαθής αιμοσιδήρωση: συσσώρευση σιδήρου σε καρδιά, ήπαρ, πάγκρεας με παρεγχυματικές βλάβες
- ✿ αντίσταση στην ινσουλίνη, υψηλότερα τριγλυκερίδια, χαμηλότερη HDL [*Merono T et al. Eur J Clin Invest. 2010; 41: 479-486*]
- ✿ συσχέτιση επιπέδων φερριτίνης με τη βαρύτητα και την πρόγνωση εγκεφαλικών επεισοδίων [*Erdemoglu AK, Ozbakir S. Eur J Neurol. 2002; 9: 633-637*]
- ✿ αιμοκάθαρση: συσσώρευση σιδήρου στο δικτυοερυθροκυτταρικό σύστημα με ελάχιστες παρεγχυματικές βλάβες

Αρνητικές επιδράσεις του I.V. FE

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

Fe & καρκινογένεση

- ✱ οξειδωτικές βλάβες του DNA σε συνδυασμό με διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και αναστολής της απόπτωσής τους από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ευθύνονται κυρίως για την καρκινογένεση
- ✱ καθώς το $O_2^{\bullet-}$ & το H_2O_2 είναι ασθενείς οξειδωτικοί παράγοντες, ο όλος μηχανισμός οξειδωτικής βλάβης συντονίζεται μέσω του καταλυτικά ενεργού Fe
- ✱ πόσο επικίνδυνη είναι η χρήση του i.v. Fe σε καρκινοπαθείς;

Αρνητικές επιδράσεις του I.V. FE

- ✿ αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- ✿ οξειδωτικό stress
- ✿ δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- ✿ φλεγμονή
- ✿ λοιμώξεις
- ✿ νεφρική βλάβη
- ✿ υπεφόρτωση σιδήρου
- ✿ καρκινογένεση
- ✿ γήρανση

Fe & γήρανση

- ✿ Labile iron pool (LIP) προσδιορισμένος με κυτταροομετρία ροή σε υποπληθυσμούς λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μονοπύρηνα) παρουσίασαν ανάλογη συσχέτιση με την ηλικία των εξεταζόμενων (9 άτομα)
- ✿ ένδειξη: αύξηση του LIP ανάλογη με την αύξηση της ηλικίας, πιθανώς λόγω δυσλειτουργίας των ρυθμιστικών για την ομοιόσταση του Fe μηχανισμών και πρόκλησης οξειδωτικών βλαβών

Συμπεράσματα [I]

- ✿ i.v. Fe είναι πολύ αποτελεσματικός στην πλήρωση αποθηκών σιδήρου του οργανισμού
- ✿ υπερβολική χρήση i.v. Fe με στόχο υψηλό Hct μπορεί να είναι επικίνδυνη
- ✿ ο καταλυτικά ενεργός Fe μπορεί να προάγει φλεγμονή, καρδιαγγειακή νόσο, ανοσιακή δυσλειτουργία και επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, καρκινογένεση...

Συμπεράσματα [II]

- ✿ επειδή το οξειδωτικό stress & η φλεγμονή δρουν “αργά και ύπουλα”, εργασίες μεγαλύτερης διάρκειας είναι απαραίτητες για τη μελέτη των μακροπρόθεσμων επιδράσεων του i.v. Fe
- ✿ οι μη αιματολογικές επιδράσεις του i.v. Fe θα πρέπει να είναι γνωστές, ώστε να γίνεται με προσοχή η χρήση του στην κλινική πράξη