

Klinička prezentacija bolesnika sa sideropeničnom anemijom

Jakulj, Anita

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:067643>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Anita Jakulj

KLINIČKA PREZENTACIJA BOLESNIKA
SA SIDEROPENIČNOM ANEMIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Anita Jakulj

KLINIČKA PREZENTACIJA BOLESNIKA

SA SIDEROPENIČNOM ANEMIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Duška Petranović, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 13. lipnja 2023. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr. sc. Sanja Klobučar Majenović, dr. med

2. izv.prof. Ika Rončević-Gržeta, dr.med

3. prof.dr.sc. Vlatka Sotošek, dr.med

Rad sadrži 48 stranica, 4 slike i 77 literaturnih navoda.

Sadržaj rada

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. SIDEROPENIČNA ANEMIJA	3
3.1. FIZIOLOGIJA METABOLIZMA ŽELJEZA.....	5
3.2. PATOFIZIOLOGIJA I ETIOLOGIJA	6
3.2.1. Poremećaji u homeostazi željeza.....	7
3.2.2. Adaptivni mehanizmi u apsolutnom manjku željeza	8
3.2.3. Mehanizmi sideropenije u kroničnim upalnim stanjima	9
3.3. EPIDEMIOLOGIJA	10
3.4. DIJAGNOSTIKA	11
4. KLINIČKA PREZENTACIJA BOLESNIKA SA SIDEROPENIČNOM ANEMIJOM .	14
4.1. Neurološki simptomi povezani sa sideropeničnom anemijom	15
4.2. Kardiološki simptomi povezani sa sideropeničnom anemijom.....	16
4.3. Gastrointestinalni simptomi povezani sa sideropeničnom anemijom	18
4.4. Simptomi urogenitalnog sustava povezani sa sideropeničnom anemijom	19
4.5. Simptomi imunološkog sustava povezani sa sideropeničnom anemijom	20
4.6. Psihijatrijski simptomi povezani sa sideropeničnom anemijom.....	21
4.7. Specifičnosti kliničke prezentacije u ginekološko-obstetričkoj populaciji	23
4.8. Specifičnosti kliničke prezentacije u pedijatrijskoj populaciji	24
4.9. Specifičnosti kliničke prezentacije u gerijatrijskoj populaciji.....	25
5. TERAPIJA SIDEROPENIČNE ANEMIJE.....	26

5.1.	Oralno željezo.....	26
5.2.	Intravenozni preparati željeza.....	27
5.3.	Transfuzije krvi.....	29
5.4.	Sredstva za stimulaciju eritropoeze	30
5.5.	Novi lijekovi u liječenju anemije i sideropenije	31
6.	RASPRAVA	32
7.	ZAKLJUČCI.....	34
8.	SAŽETAK	36
9.	SUMMARY	37
10.	LITERATURA.....	38
11.	ŽIVOTOPIS	48

Popis skraćenica i akronima

ACEI (eng. angiotensin-converting enzyme inhibitors) – inhibitori
angiotenzinkonvertirajućeg enzima

ADHD (eng. attention deficit and hyperactivity disorder) – poremećaj pažnje i hiperaktivnosti

ARB (eng. angiotensin receptor blocker) - blokator receptora angiotenzina II

CDC (eng. Center for disease control) – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

CRD-11 – kompleksni reakciometar Drenovac

DCYTB (eng. duodenal cytochrome B) – duodenalni citokrom B

DMT1 – dvovalentni metal transporter 1

ERFE – eritroferon

ESA (eng. erythropoetin stimulating agents) – sredstva za stimulaciju eritropoeze

ESC (eng. European society of Cardiology) - Europsko kardiološko društvo

Hb – hemoglobin

HDAC3 – histon deacetilaza 3

IFR % (eng. irregular fluorescent reticulocyte) – postotak iregularnih fluorescentnih
retikulocita

IL – interleukin

IRIDA (eng. iron refractory iron deficiency anemia) – sideropenična anemija refraktorna na
terapiju

KBB – kronična bubrežna bolest

KRAS – kardioresnalni anemija sindrom

KZS – kronično zatajenje srca

LFR% (eng. low fluorescent reticulocyte) – nizak postotak fluorescentnih retikulocita

MCHC (eng. mean corpuscular hemoglobin concentration) – prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu

MCV (eng. mean corpuscular volume) – srednji volumen eritrocita

MFR% (eng. medium fluorescent reticulocyte) – srednji postotak fluorescentnih retikulocita

PHDI (eng. prolyl hydroxylase domain inhibitors) - Inhibitori domene prolin hidroksilaze

PNH (eng. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) – paroksizmalna noćna hemoglobinurija

PRS-080 - Pieris Pharmaceuticals, tvornička oznaka za inhibitor hepcidina

RDW (eng. red blood cell distribution width) - koeficijent distribucije volumena eritrocita

RLS (eng. restless legs syndrome) – sindrom nemirnih nogu

sTfR (eng. soluble Transferrin Receptor) - topljivi transferinski receptor

TIBC (eng. total iron-binding capacity) – ukupni kapacitet vezanja željeza

TMPRSS6 (eng. transmembrane serine protease 6) – matriptaza 2 enzim

WHO (eng. World Health Organization) – svjetska zdravstvena organizacija

1. UVOD

Sideropenična anemija, poznata i kao anemija manjka željeza, vrsta je mikrocitne hipokromne anemije koju karakterizira niska razina hemoglobina i snižen hematokrit zbog nedostatka željeza (1). Željezo je bitna komponenta za sintezu hema i hemoglobina. Stoga smanjene razine željeza dovode do smanjenog broja crvenih krvnih stanica koje postaju manje pigmentirane, manje veličine i nesposobne prenositi dovoljne količine kisika. Sideropenična anemija česta je posljedica prehrambenog nedostatka željeza i javlja se u cijelom svijetu, sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Procijenjena globalna prevalencija anemije je 24.8% i zahvaća 1.62, milijardi ljudi. Značajno je da je od toga broja 41% trudnica te 30% žena koje nisu trudne (2,3).

Postoje praktični i ekonomični laboratorijski parametri koji se koriste u otkrivanju anemije manjka željeza, tako da ju je zapravo jednostavno otkriti i dijagnosticirati, što naravno omogućava i pravovremeno liječenje.

Raznovrsnu, ponekad kombiniranu etiologiju ove vrste anemije uslijed različitih bolesti i multiplih komorbiditeta, nije uvijek lako klinički razjasniti. Osim toga, sideropenična anemija pokazala se prediktorom ishoda liječenja u bolesnika s multiplim morbiditetima, što posljednjih nekoliko godina u znanstvenom svijetu dobiva na značaju.

Smetnje koje bolesnici imaju uslijed anemije mogu biti vrlo raznolike i obično pogoršavaju i simptome ostalih predležućih drugih stanja i bolesti. Zato se tegobama povezanim s anemijom bave brojne specijalističke struke. Pristup takvom pacijentu treba biti usmjeren u dva osnovna smjera a to su: otkrivanje (i liječenje) uzroka anemije te liječenje same anemije i njene simptomatologije.

Poznavanje simptomatologije anemije i prepoznavanje simptoma osnovne bolesti koja je do anemije dovela, izuzetno je značajno u kliničkoj obradi ovakvih pacijenata i zahtjeva minuciozan i multidisciplinarni pristup.

2. SVRHA RADA

Svrha rada je prikazati široki opseg simptomatologije povezane sa sideropeničnom anemijom i njezinom kliničkom prezentacijom. U radu su iznesena najnovija saznanja u području patofiziologije, dijagnostike i terapije sideropenične anemije.

Simptomatologija je obrađena po organskim sustavima s izdvojenim specifičnostima za određene skupine bolesnika.

3. SIDEROPENIČNA ANEMIJA

Apsolutni manjak željeza odnosi se na smanjenje ukupne količine željeza u organizmu. Osim u krvi, to uključuje i zalihe željeza (uglavnom u makrofagima i hepatocitima) koje dugotrajnim iscrpljivanjem mogu, ali ne moraju, pogređirati i dovesti do manifestne sideropenične anemije.

Apsolutni manjak željeza može se pojaviti u slučajevima povećane potražnje, smanjenog unosa, smanjene apsorpcije ili kroničnog gubitka krvi.

Povećana potražnja obično je fiziološka i obično se primjećuje kod dojenčadi, predškolske djece, adolescenata (u fazi brzog rasta) i trudnica (uglavnom drugi i treći trimestar).

Smanjen unos željeza može biti izravna posljedica siromaštva i pothranjenosti kao što je slučaj s mnogo djece i trudnica u zemljama u razvoju ili može nastati uslijed veganske ili vegetarijanske prehrane siromašne željezom (1,4,5).

Na smanjenu apsorpciju željeza zbog prehrambenih navika upućuju anamnestički podaci o prehrani bogatoj s nekoliko inhibitora apsorpcije željeza kao što su kalcij, fitati (prisutni u žitaricama) i tanini (prisutni u čaju i kavi). Također, sideropenična anemija može biti posljedica kirurških zahvata uključujući gastrektomiju, duodenalnu premosnicu, osobito Roux-en-Y želučani bypass, koji povećavaju pH želuca i smanjuju pretvorbu dijetalnog željeza u dvovalentno željezo. Poznato je da su određena medicinska stanja također povezana sa smanjenom apsorpcijom željeza kao što je infekcija s *Helicobacter pylori* (povećana kompeticija za željezo i smanjenje vitamina C), celijakija (glutenska enteropatija), atrofični gastritis (povišeni pH) i upalne bolesti crijeva (6). Valja napomenuti da takvi uvjeti smanjene apsorpcije željeza, u većini slučajeva, čine takvu sideropeničnu anemiju refraktornom na oralnu terapiju željezom. Također, primjena inhibitora protonske pumpe može pridonijeti smanjenoj apsorpciji željeza.

Kronični gubitak krvi može biti fiziološki kao npr. kod žena s menstrualnim krvarenjem ili u darivatelja krvi.

U zemljama u razvoju ili regijama s lošim higijenskim uvjetima česte su infestacije parazitima te su npr. ankilostomijaza i šistosomijaza vrlo česti uzroci sideropenične anemije.

U razvijenim zemljama, najčešći uzroci anemije su kronični gubitak krvi, uglavnom kod žena s teškim menstrualnim krvarenjem ili kod muškaraca i starijih bolesnika kronična krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Kronični gubitak krvi također je moguć u bolesnika na dijalizi. Ostali rijetki uzroci mogu uključivati intravaskularnu hemolizu koja dovodi do hematurije ili kroničnih krvarenja drugih lokalizacija. Uporaba salicilata, nesteroidni protuupalni lijekovi, antikoagulansi i kortikosteroidi također mogu rezultirati gubitkom krvi izazvanim lijekovima zbog izravne iritacije želučane sluznice i sklonosti krvarenju (4,7). Funkcionalni ili relativni manjak željeza (i kronična sideropenična anemija) su izrazi koji se u literaturi koriste za opisivanje dva glavna scenarija; 1) Otežana mobilizacija željeza iz zaliha u cirkulaciju i u eritropoetsko tkivo (najčešće zbog kronične upale i povišene razine hepcidina) kao što je to kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, kroničnim zatajenjem srca, upalnim bolestima crijeva, kroničnim plućnim bolestima, malignim bolestima, pretilosti, te ostalim autoimunim bolestima i kroničnim infekcijama. Posljedično upali, feritin je normalan ili povišen. 2) U slučajevima povećane eritropoeze posredovane bilo endogenim odgovorom eritropoetina na anemiju ili lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (ESA) stvara se nesrazmjer potražnje i potrošnje željeza. U literaturi je navedeno poznato kao eritropoeza s ograničenim unosom željeza ili eritropoeza siromašna željezom (8). S dijagnostičkog stajališta, bitno je naglasiti da je feritin normalan ili povišen u oba navedena scenarija, tj. kod anemije uzrokovane funkcionalnim nedostatkom željeza.

Postoje i genetski uzroci sideropenične anemije. Sideropenična anemije refraktorna na terapiju željezom je rijetko recesivno stanje uzrokovano mutacijom u Tmprss6 koja dovodi

do povišene razine hepcidina i smanjene apsorpcije željeza u crijevima, slično učincima kronične upale. Takvi pacijenti su posebno otporni na oralni dodatak željeza, kao i na terapiju sredstvima za stimulaciju eritropoeze. Obično je genetska anemija manje teška u odraslih nego u djece (9).

3.1. FIZIOLOGIJA METABOLIZMA ŽELJEZA

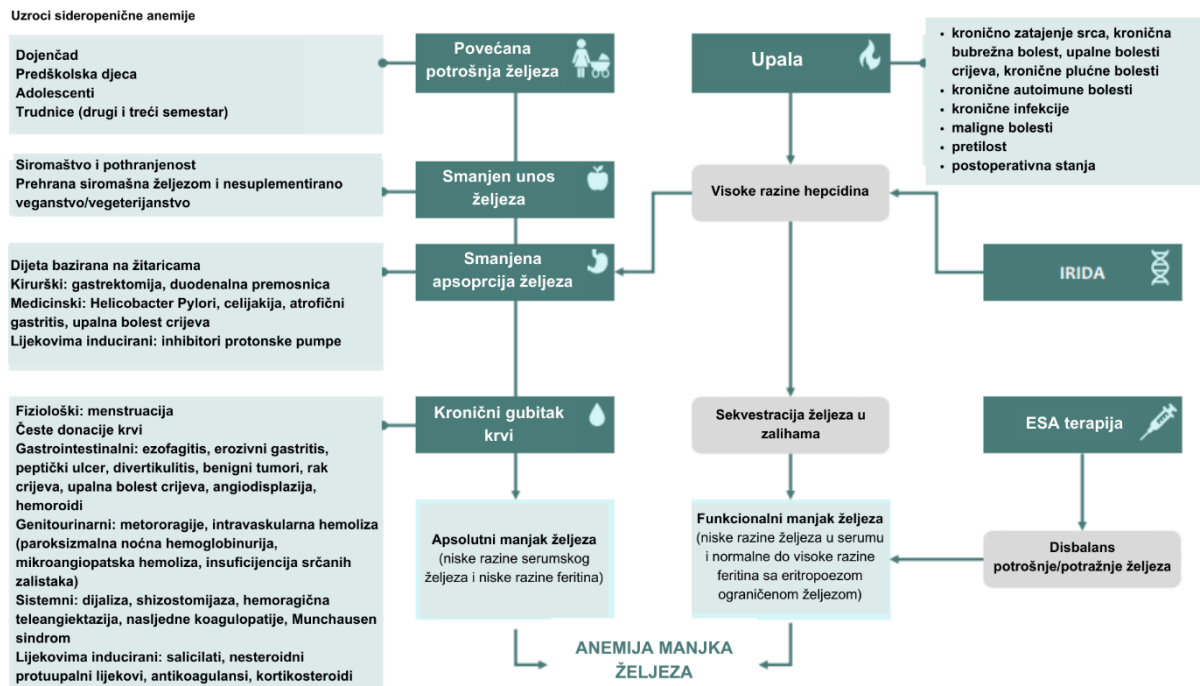
Za adekvatnu apsorpciju željeza ključan je integritet želuca i crijeva, u organskom i funkcionalnom smislu. Dijetalno ne-hem željezo prvenstveno postoji u oksidiranom (Fe^{3+}) obliku zbog čega nije bioraspoloživo te se prvo mora reducirati u Fe^{2+} oblik pomoću enzima ferireduktaze i vitamina C kao koenzima, neposredno prije transporta kroz crijevni epitel. Navedeno omogućava prijenosni protein koji se naziva dvovalentni metal transporter 1 (DMT1). Gotovo sva apsorpcija željeza iz hrane događa se u dvanaesniku. Apsorpcija podrazumijeva nekoliko koraka uključujući redukciju željeza, apikalni unos, unutarstanično skladištenje ili transcelularni promet i bazolateralno otpuštanje. Nakon što uđe u intestinalnu epitelnu stanicu, većinu Fe^{2+} izvozi feroportin 1 preko bazolateralne membrane enterocita (apsorbirano željezo) i oksidira u Fe^{3+} pomoću hepcidina prije nego što se veže transferinom u plazmi. Feroportin 1 se također eksprimira u hepatocitima, retikuloendotelnim makrofagima i sinciotrofoblastima placentе. Od ukupno 10-20 mg željeza uzetog per os, samo se 10% resorbira u probavnom traktu (10).

Željezo oslobođeno u cirkulaciju veže se na transferin i transportira do mjesta upotrebe i skladištenja. Oko 30-40% kapaciteta transferina koristi se u normalnim fiziološkim uvjetima, dakle, postoji oko 4 mg željeza vezanog za transferin. Željezo vezano za transferin ulazi u ciljne stanice, uglavnom eritroidne stanice, ali također i imunološke i jetrene stanice kroz vrlo specifičan proces endocitoze posredovane receptorima. U stanici se željezo može skladištiti u dva oblika: u citosolu kao feritin i u lizosomima kao hemosiderin. Izvoz željeza iz makrofaga u transferin postiže se prvenstveno pomoću feroportina 1, istog proteina za izvoz željeza koji

se ekspresira u duodenalnom enterocitu. Jetra je drugi glavni organ za skladištenje željeza, ali eritrociti su glavno “mjesto” za skladištenje. Homeostazu željeza reguliraju dva glavna mehanizma: unutarstanični mehanizam, koji ovisi o količini željeza dostupnog stanici i sistemski mehanizam, u kojem hepcidin igra ključnu ulogu. Hepcidin koordinira korištenje i skladištenje željeza i posrednik je u ciklusu metabolizma željeza između jetre i crijeva. Upalom inducirana hepatska sinteza hepcidina putem interleukina 6, kritičan je događaj koji ima za posljedicu sustavnu sekvestraciju željeza i razgradnju ferroportina hepcidinom. Ferroportin uzrokuje povećanje razine željeza u krvi transportom željeza iz stanica u plazmu. Anemija i hipoksija u konačnici izazivaju niz promjena koje, pojedinačno ili u kombinaciji, potiskuju ekspresiju hepcidina i potiču kompenzatorno povećanje eritropoeze (10).

3.2. PATOFIZIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Postoji više patofizioloških, okolišnih i genetskih uzroka nedostatka željeza koji vode do sideropenične anemije (Sl. 1). Što je još važnije, etiologije mogu značajno varirati ili imati tendenciju koegzistiranja u različitim populacijama pacijenata (djeca, žene, starije osobe...) ovisno o zemljopisnim područjima (zemlje u razvoju nasuprot razvijenim zemljama) i u specifičnim kliničkim stanjima (11).



Slika 1 - Različite etiologije anemije uzrokovane nedostatkom željeza. KRATICE: IRIDA, anemija uzrokovana nedostatkom željeza otporna na željezo; ESA, eritropoetin stimulirajući agensi. Preuzeto i prilagođeno iz: M. D. Cappellini. Iron deficiency anaemia revisited. J Intern Med. 2020; p. 153-170 (11).

3.2.1. Poremećaji u homeostazi željeza

Homeostaza željeza je strogo kontrolirana kako bi se izbjegli toksični učinci viška željeza u obliku štetnih reaktivnih radikala. Ljudsko tijelo je evolucijom izgubilo mogućnost izlučivanja željeza osim količine izgubljene apoptozom stanica u iznosu od oko 1 mg dnevno. Stoga je dnevna apsorpcija ograničena na 1-2 mg kako bi se nadoknadio navedeni dnevni gubitak. Međutim, tijelu je u prosjeku potrebno oko 25 mg željeza dnevno, koji se uglavnom iskorištavaju za proizvodnju hemoglobina u eritrocitima. Željezo je također ključni element za nekoliko funkcija stanica i tkiva uključujući disanje, funkciju mitohondrija, proizvodnju energije (osobito u skeletnim i srčanim mišićima) kao i staničnu proliferaciju i popravak DNK. Da bi se zadovoljile ove potrebe, tijelo reciklira većinu potrebnog željeza razgradnjom eritrocita pomoću makrofaga u slezeni i čini željezo dostupnim transferinu u plazmi. Apsorpcija i recikliranje željeza posredovani su jetrenim hormonom hepcidinom, koji se također može

poremetiti bolestima jetre što dovodi do sideropenije i naknadne anemije. Dodatni mehanizmi recikliranja željeza također postoje u skeletnim mišićima vlaknima i u jetrenim makrofagima (u slučajevima intravaskularne hemolize) (5).

3.2.2. Adaptivni mehanizmi u apsolutnom manjku željeza

Adaptivni mehanizmi u sideropeniji imaju za cilj optimizirati korištenje željeza eritropoezom i povećanjem njegove apsorpcije. Hecpidin, kao glavni regulator, djeluje vezanjem i razgradnjom receptora feroportina na bazolateralnoj membrani enterocita i makrofaga i na taj način sprječava izvoz željeza iz eritrocita u plazmu. U apsolutnoj idiopatskoj sideropeničnoj anemiji, hepcidin je suprimiran, što dovodi do povećanja apsorpcije željeza iz crijeva i oslobađanje željeza iz makrofaga slezene u cirkulaciju (12). Supresiju hepcidina izaziva smanjenje razine transferina vezanog za željezo (ligand transferinskog receptora, uz napomenu da se povećava apotransferin koji nije vezan za željezo) i smanjenje jetrenih zaliha željeza (nepoznat mehanizam). Ovi mehanizmi zajedno dovode do povećane aktivnosti transmembranog inhibitora proteaza serin 6 (TMPRSS6 ili matriptaza-2) i smanjenja razine aktivatorskog koštanog morfogenetskog proteina 6 (BMP6). Epigenetski čimbenici kao što su delecija histon deacetilaza HDAC3 aktivacijskih markera iz hepcidinskog lokusa također doprinose supresiji hepcidina. Uz to, tkivna hipoksija kod idiopatske sideropenične anemije povećava razine faktora 2a inducibilnog hipoksijom (HIF-2a) koji stimulira proizvodnju eritropoetina u bubrezima što dovodi do ekspanzije eritropoeze i oslobađanja hipokromnih, mikrocitnih eritrocita. Hecpidin tijekom eritropoeze dalje potiskuju eritroblasti lučenjem eritroidnog faktora eritroferon (ERFE). HIF-2a također povećava ekspresiju duodenalnog dvovalentnog transporter metala 1 (DMT1) i duodenalnog citokroma B (DCYTB) na apeksu površine enterocita, čime se povećava apsorpcija željeza iz lumena crijeva (13). Uloga eritrocitnog feroportina u održavanju razina željeza u plazmi također je tek nedavno istražena. Jednom kad su zalihe iscrpljene, razine željeza u plazmi se smanjuju jer apsorpcija ne može

zadovoljiti potrebe. Recikliranje željeza iz hipokromnih eritrocita u makrofagima također se smanjuje paralelno s težinom sideropenične anemije. Transport željeza putem transferinskih receptora naknadno se smanjuje u svim tkivima (14).

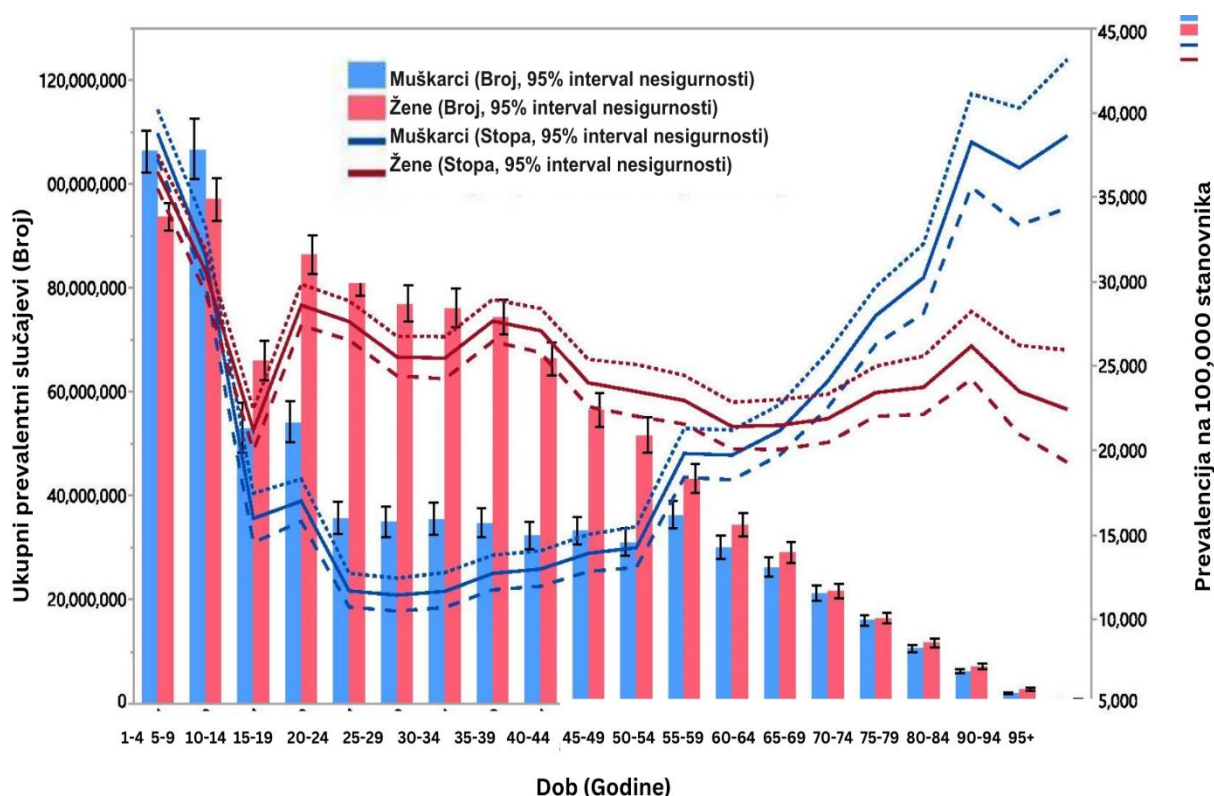
3.2.3. Mehanizmi sideropenije u kroničnim upalnim stanjima

Željezo je važan nutrijent i za ljude i za patogene mikroorganizme. Stoga nedostatak željeza služi kao urođeni imunološki mehanizam protiv invazije mikroba. S druge strane, patogeni su razvili poboljšane strategije za ekstrakciju željeza i drugih mikronutrijenata od domaćina. Ne samo da makrofagi igraju ključnu ulogu u homeostazi željeza, oni također čine neizostavan dio urođene imunološke kontrole protiv patogena i čini se da su obje funkcije povezane. U sideropeniji, baktericidna aktivnost makrofaga je smanjena, iako je sposobnost fagocitoze intaktna. Nadalje, neutrofili pokazuju manju aktivnost u uvjetima niske razine željeza zbog smanjene aktivnosti enzima koji sadrži željezo, mijeloperoksidaze (15). Funkcija B limfocita uvelike ovisi o signalima iz T limfocita, a također je pod utjecajem željeza. Zajedno, dokazi upućuju da sadržaj željeza u mikrookruženju limfocita i unos željeza putem transferinskih receptora uvjetuju proliferaciju T limfocita (16) Niska razina željeza u serumu dodatno ograničava sposobnost limfocita da internaliziraju željezo kako bi održali proliferaciju i razvoj adaptivnog imunološkog odgovora (17). U stanjima povezanim s kroničnom upalom, mehanizam anemije je složeniji. Kronična upala, sama po sebi, može dovesti do umjerene anemije mehanizmima posredovanim proupalnim citokinima – poznata kao anemija kronične bolesti koja se obično povlači kada se liječi temeljni uzrok. Pokazalo se da citokini IL-6, IL1b i IL-22 povećavaju ekspresiju hepcidina što dovodi do razgradnje ferroportina i sekvestracije željeza u crijevnim enterocitima prije nego željezo dospije u cirkulaciju. Stimulacija Toll-like receptora 2 i 6 u kroničnoj upali također smanjuje ekspresiju ferroportina u makrofagima mehanizmima neovisnim o hepcidinu. Navedeno čini željezo manje dostupnim tjelesnim tkivima s obzirom na niže količine željeza u plazmi vezanog za transferin i dovodi do stanja

eritropoeze ograničene željezom i anemije u prisustvu normalnih ili povećanih zaliha željeza. Kao što je spomenuto ranije, dugoročno, to također dovodi do apsolutne sideropenične anemije. Međutim, u nedavnoj studiji nađeno je da blaga akutna upala ne povećava hepcidin u serumu žena sa sideropeničnom anemijom, što ukazuje da nizak status željeza i povećana eritropoeza neutraliziraju djelovanje upalnih stimulusa na ekspresiju hepcidina (18).

3.3. EPIDEMIOLOGIJA

Anemija je ozbiljan globalni javnozdravstveni problem koji posebno pogađa malu djecu, žene u reproduktivnoj dobi, trudnice i roditelje. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je 40% djece u dobi od 6 do 59 mjeseci, 37% trudnica i 30% žena u dobi od 15 do 49 godina diljem svijeta anemično (19). U svijetu se 841 000 smrtnih slučajeva pripisuje sideropeničnoj anemiji. Najrašireniji oblik sideropenije je funkcionalna sideropenična anemija koja se javlja u nekoliko kroničnih bolesti, uključujući kroničnu bubrežnu bolest, kronično zatajenje srca, maligne bolesti, autoimune bolesti i druge upalne bolesti. Ta su kronična stanja povezana s upalom uzrokovanim zadržavanjem željeza u prirodnim imunološkim stanicama, što neizbježno dovodi do eritropoeze ograničene željezom. Dugotrajna imunološka aktivacija tako kod perzistiranja uzrokuje anemiju kronične upale, koja je globalno druga najčešća anemija i najčešća anemija u hospitaliziranih i kroničnih bolesnika (15). U nastavku se nalazi tablica koja prikazuje globalnu prevalenciju sideropenične anemije u 2019. godini po dobi i spolu (20).



Slika 2 - Globalni broj prevalentnih slučajeva i točkasta prevalencija anemije na 100.000 stanovnika, prema dobi i spolu u 2019. godini; Točkaste i isprekidane linije označavaju 95% gornjih odnosno donjih intervala nesigurnosti. Preuzeto i prilagođeno iz: Saeid Safiri i sur. *Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. J Hematol Oncol. 2021 (20).*

3.4. DIJAGNOSTIKA

Svjetska zdravstvena organizacija definira anemiju kao vrijednost hemoglobina u krvi manju od 130 g/L (7,7 mmol/l ili 13 g/dl) u muškaraca i 120 g/L (7,4 mmol/l ili 12 g/dl) u žena. (19). Rutinska procjena uzroka anemije uključuje kompletnu krvnu sliku, razmaz periferne krvi, broj retikulocita i indekse željeza u serumu. Težina anemije ovisi o razini hemoglobina/hematokrita u bolesnika. Međutim, težina kliničke slike ne mora korelirati sa razinama hemoglobina. Anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza karakteriziraju mikrocitni, hipokromni eritrociti i niske zalihe željeza. Srednji korpuskularni volumen (MCV - *mean corpuscular volume*) je mjera prosječnog volumena crvenih krvnih zrnaca, a srednja

korpuskularna koncentracija hemoglobina (MCHC - *mean corpuscular hemoglobin concentration*) je mjera koncentracije hemoglobina u određenom volumenu crvenih krvnih zrnaca. Normalni referentni raspon za srednji korpuskularni volumen je 80-100 fL, a srednja koncentracija korpuskularnog hemoglobina je 320-360 g/l. Za eritrocite se kaže da su mikrocitni, odnosno hipokromni, kada su te vrijednosti niže od normalnog referentnog raspona. Važno je napomenuti da će do 40% pacijenata s pravom anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza imati normocitne eritrocite (tj. normalan srednji korpuskularni volumen ne isključuje anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza). Širina distribucije crvenih krvnih stanica (RDW - *red blood cell distribution width*) mjera je varijacije širine crvenih krvnih stanica i koristi se u kombinaciji sa srednjim korpuskularnim volumenom za razlikovanje anemije kombinirane etiologije od anemije uzrokovane samo jednim čimbenikom. Normalni referentni raspon je 11–14%; povišena vrijednost širine distribucije crvenih krvnih stanica označava varijaciju u veličini crvenih krvnih stanica, što je poznato kao anizocitoza. Širina raspodjele crvenih krvnih zrnaca može biti povećana u ranim fazama anemije uzrokovane nedostatkom željeza ili kada pacijent ima i anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza i folne kiseline sa ili bez nedostatka vitamina B12, što oboje dovodi do makrocitne anemije.

Nije neuobičajeno da broj trombocita bude veći od 450 000/ μ l u prisutnosti anemije uzrokovane nedostatkom željeza što se smatra reaktivnom trombocitozom.

Citološki pregled razmaza periferne krvi u pacijenta s anemijom uslijed nedostatka željeza obično pokazuje hipokromne, mikrocitne eritrocite. Važno je napomenuti da se mikrocitoza vidljiva na perifernom razmazu može uočiti prije abnormalnosti u kompletnoj krvnoj slici. Ako pacijent ima koegzistirajući nedostatak folata ili vitamina B12, periferni razmaz će biti mješavina makrocitnih i mikrocitnih hipokromnih eritrocita, uz normalizaciju srednjeg korpuskularnog volumena.

Dijagnostičke studije za anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza definiraju sljedeće kriterije: niske razine hemoglobina (<130 g/L kod muškaraca i <120 g/L kod žena), niske razine željeza u serumu (<11 $\mu\text{mol/L}$ kod muškaraca i <8 $\mu\text{mol/L}$ kod žena), niske razine feritina u serumu (<30 $\mu\text{g/l}$), visok TIBC (*total iron-binding capacity*) tj. ukupni kapacitet vezanja željeza (>13,1 $\mu\text{mol/l}$) i sniženu zasićenost transferina (<15%). Postotak zasićenja transferina izračunava se dijeljenjem koncentracije željeza u serumu s TIBC i množenjem rezultata sa 100 (21). Serumski Fe i TIBC nepouzdana su pokazatelji dostupnosti željeza u tkivu zbog velike fluktuacije u razinama zbog nedavnog unosa Fe, dnevnih fluktuacija i drugih čimbenika kao što je infekcija. Međutim, u prisutnosti upale, zasićenje transferina < 20% osjetljiv je marker sideropenije (22).

Ponekad je teško razlikovati sideropeničnu anemiju od anemije kronične bolesti, tim više jer često mogu koegzistirati. U ovom slučaju, drugi parametri mogu biti vrlo korisni poput: utvrđivanja topljivog transferinskog receptora, koncentracije retikulocitnog hemoglobina, postotka hipokromnih eritrocita, koncentracije eritropoetina (i korelaciju s očekivanim vrijednostima) i razina hepcidina (23). Serumski feritin stabilan je glikoprotein koji točno odražava zalihe željeza u odsutnosti upalnih promjena. Budući da je feritin prvi od parametara koji postaje abnormalan kako se zalihe željeza smanjuju i budući da na njega ne utječe nedavni unos željeza, gotovo uvijek je dio početne laboratorijske procjene anemije. Razina feritina se općenito smatra najboljim testom za procjenu sideropenične anemije u bolesnika s malapsorpcijom. Serumski feritin < 30 g/L osjetljiv je marker sideropenije, pri čemu je feritin <15 g/L patognomoničan za sideropeniju sa ili bez anemije. Koncentracije feritina ispod 50 ili 100 g/L vrlo su sugestivne za sideropeniju u prisutnosti upale ili "mješovite" anemije, dok u odsutnosti upale odražavaju slabe rezerve željeza. Važno je napomenuti da se sideropenija kao uzrok anemije ne može isključiti nalazom normalne ili visoke razine feritina, iz razloga što je feritin ujedno i reaktant akutne faze upale (22). Stoga, u prisutnosti infekcije ili upale drugi

laboratorijski parametri mogu biti korisniji, uključujući sadržaj hemoglobina u retikulocitima koji, budući da su retikulociti stari samo 1-2 dana, odražava količinu željeza dostupnog u koštanoj srži za eritropoezu. Alternativni parametar je mjerenje topljivog transferinskog receptora (*soluble Transferrin Receptor* - sTfR). U uvjetima nedostatka željeza s povećanom eritroidnom aktivnošću postoji povećana ekspresija membranskih transferinskih receptora u koštanoj srži, a neki od tih receptora mogu se otkriti u serumu. Stoga je topljivi transferin receptor jedan od najkorisnijih pokazatelja jer je najmanje pod utjecajem prisutnosti upale i dobro korelira s koncentracijom transferinskog receptora u staničnim membranama. Ako su njegove razine visoke, sideropenija će vjerojatno biti glavna komponenta anemije, dok u slučajevima normalne ili niske razine topljivog transferina anemija vjerojatno nije povezana sa manjkom željeza. Ograničenja ove pretrage su to što nije tako pouzdan kao feritin i još nije rutinski dostupan u laboratorijima (21). Ukratko, koncentracija feritina u serumu < 30 g/L, zasićenje transferina $< 20\%$ i/ili prisutnost hipokromnih mikrocnitnih eritrocita (srednji korpuskularni volumen < 80 fL, srednji korpuskularni Hb < 270 g/L) indikativni su za sideropeniju. U prisutnosti upale, zasićenje transferina $< 20\%$ i feritin > 100 g/L ukazuju na funkcionalni manjak željeza (sekvestracija željeza) (22). Kada sve drugo zakaže i kada je važno utvrditi konačnu etiologiju anemije, dokaz odsutnosti željeza bojenjem i biopsijom koštane srži ostaje zlatni standard za dijagnozu (21).

4. KLINIČKA PREZENTACIJA BOLESNIKA SA SIDEROPENIČNOM ANEMIJOM

Iz svega do sada navedenog jasno je da kompleksna fiziologija i patofiziologija metabolizma željeza, pogotovo u nekim patološkim stanjima i bolestima, može obuhvaćati promjene na svim stanicama našeg tijela, pa tako i izazivati raznovrsne simptome.

Sideropenična anemija se obično razvija postepeno zbog spore progresije sideropenije. Zbog nespecifičnosti simptoma i istodobne pojave sideropenične anemije s višestrukim morbiditetima, treba uzeti u obzir i učinke osnovne ili drugih bolesti na progresiju sideropenije ili sideropenične anemije, te progresiju kliničke slike i konačnu prognozu (11). Budući da se skladište željeza iscrpi prije pada hemoglobina, a željezo je bitan element u svim stanicama, simptomi sideropenije redovito prethode sideropeničnoj anemiji. To uključuje umor, razdražljivost, lošu koncentraciju, lomljive nokte, ogrebotine, depilaciju jezika i gubitak kose (22).

4.1. Neurološki simptomi povezani sa sideropeničnom anemijom

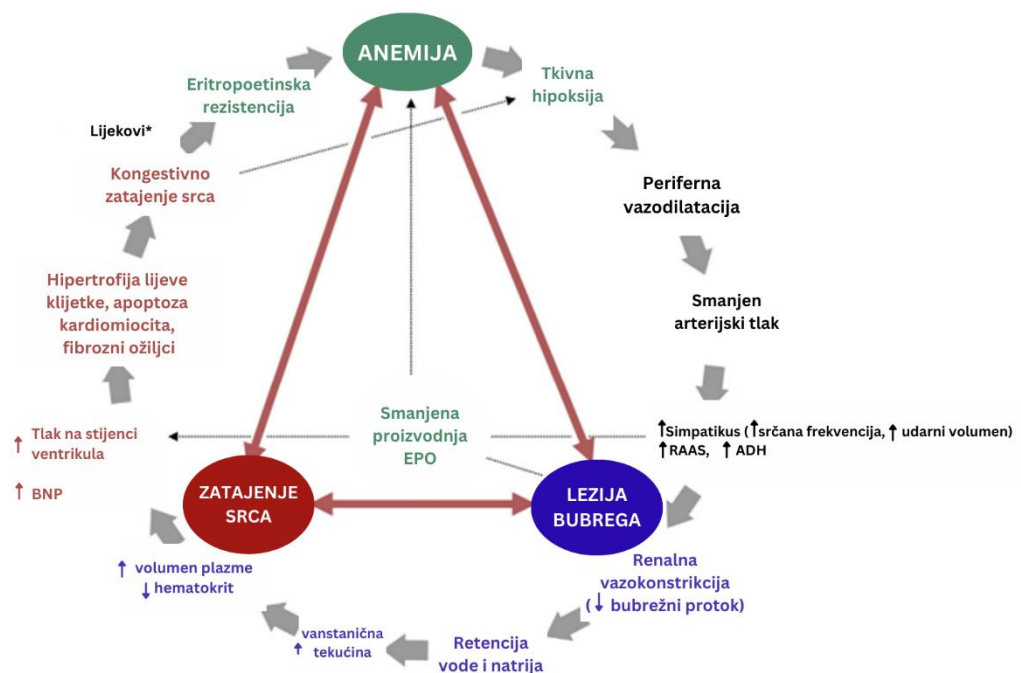
Najčešći dosad istraženi neurološki simptomi anemije su kronične glavobolje kao posljedica smanjene opskrbe mozga kisikom. Ostali simptomi su: vrtoglavica, kognitivno oštećenje uključujući poteškoće s pamćenjem, koncentracijom i motornim funkcijama, „restless leg“ sindrom, sklonost depresiji i anksioznosti (24–28). Nedavna studija objavljena u časopisu *Journal of Clinical Medicine* 2021. godine provela je sustavni pregled i meta-analizu dostupne literature o vezi između sideropenične anemije i neuroloških simptoma. Istraživači su otkrili da postoji značajna povezanost između sideropenične anemije i kognitivnog oštećenja, „restless leg“ sindroma i žudnje za ingestijom nejestivih predmeta („pica“) (29). Novija studija 2023. pronalazi oštećenje propriocepcije kod žena s manjkom željeza. Ovo oštećenje može biti povezano s neurološkim nedostacima zbog poremećaja biorasploživosti željeza u funkcioniranju neurotransmitera i drugih neuroloških mehanizama, a umor koji je posljedica slabe oksigenacije mišića također bi mogao objasniti smanjenje proprioceptijske oštine žena koje pate od sideropenične anemije (30). Ukratko, postoje sve veći dokazi koji sugeriraju da sideropenična anemija može uzrokovati mnogobrojne neurološke simptome.

4.2. Kardiološki simptomi povezani sa sideropeničnom anemijom

Anemija i nedostatak željeza česti su u bolesnika sa kroničnim zatajenjem srca (KZS) i povezani su s pogoršanjem simptoma i nepovoljnim ishodom u ovoj populaciji. Iako se oba poremećaja mogu pojaviti zajedno, anemija u KZS često nije uzrokovana nedostatkom željeza, a nedostatak željeza može biti prisutan bez uzroka anemije (31).

Smatra se da u KZS sustav renin - angiotenzin - aldosteron imaju značajni regulatorni mehanizam i povezuju anemiju sa KZS i bubrežnim zatajenjem (Kardiorenalni anemija sindrom - KRAS). Kardiorenalni sindrom obuhvaća različite poremećaje srca i bubrega, gdje disfunkcija jednog organa može uzrokovati disfunkciju drugog organa, bilo akutnu ili kroničnu. Bolesti bubrega i anemija često se javljaju kod pacijenata s zatajivanjem srca i negativno utječu na kvalitetu života i preživljenje. Ova zajednička prisutnost triju navedenih abnormalnosti naziva se Kardiorenalni anemija sindrom (KRAS) (32). Bolesnici s KBB (kroničnom bubrežnom bolesti) i KZS imaju nisku razinu eritropoetina, što dovodi do željezom ograničene eritropoeze. Osim toga, proupalni citokini suzbijaju bubrežnu sekreciju eritropoetina i djeluju negativno na eritropoetinske receptore u koštanoj srži, što rezultira endogenom rezistencijom na eritropoetin. Isti također povećavaju razine hepcidina i time dovode do funkcionalnog manjka željeza. Inhibitori angiotenzinkonvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatori receptora angiotenzina II (ARB), koji se često koriste za liječenje KZS i KBB, također smanjuju razine hemoglobina, vjerojatno zbog smanjene ekspresije eritropoetina i/ili eritropoetinske rezistencije inhibicijom proliferacije ranih eritroidnih progenitorskih stanica u koštanoj srži. Patofiziološki mehanizmi KZS i KBB, zajedno s učincima same terapije (ACEI, ARB) na sustav renin-angiotenzin-aldosteron uzrokuju funkcionalni manjak željeza smanjenjem crijevne apsorpcije željeza i inhibicijom iskorištavanja zaliha željeza, što dovodi do poremećene sinteze hemoglobina i željezom ograničene eritropoeze (Sl. 2). Zaključno, nadoknađivanjem željeza, tretiramo više patofizioloških poremećaja KRAS sindroma (33). Iako je KRAS sindrom općenito definiran, ne

postoje smjernice za dijagnosticiranje i liječenje KRAS-a. Trenutno se anemija u KRAS-u liječi prema smjericama za liječenje anemije kod pacijenata s kroničnim bolestima bubrega (32). Najnovija studija sugerira da intravenozna terapija željezom ne samo da liječi anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza, već i povoljno utječe na KRAS simptome i povezuje se s poboljšanjem kvalitete života i funkcionalne sposobnosti, te smanjenjem broja hospitalizacija (33).



Slika 3 - Začarani krug u kardioresnalnom anemija sindromu (KRAS). *Lijekovi koji se koriste kod zatajenja srca povezanog s anemijom uključuju inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima, blokatore angiotenzin II receptora i beta blokatore. KRATICE: ADH, antidiuretski hormon (vazopresin); BNP, moždani natriuretski peptid; EPO, eritropoetin; RAAS, sustav renin-angiotenzin-aldosteron; Preuzeto i prilagođeno iz: McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney International Supplements*. 2021: p. 35-45 (33).

Prema preporukama Europskog kardiološkog društva (ESC) 2021. za liječenje bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (KZS), potrebno je uzeti u obzir razinu željeza u dijagnostici svih

bolesnika pri postavljanju dijagnoze zatajenja srca (KZS). Također, praktične preporuke ukazuju da se procjena nedostatka željeza provodi i kod pacijenata s već potvrđenim KZS-om, osobito ako simptomi zatajenja perzistiraju u pozadini optimalnog liječenja osnovne bolesti. Kod KZS nedostatak željeza povezan je s povećanim rizikom od smrtnosti, bez obzira na razinu hemoglobina. Nedostatak željeza također je povezan s reaktivnom trombocitozom, i potencijalno višim rizikom od tromboembolijskih događaja (34) Također, pad u funkciji ventrikula (mjeren ultrazvukom srca i ergometrijskim parametrima) opaža se u bolesnika s anemijom nedostatka željeza. Nakon terapije, funkcija lijeve klijetke se poboljšala prije nego što je došlo do značajnog porasta razine hemoglobina, što dokazuje teoriju da korekcija elektrofizioloških abnormalnosti srca u bolesnika s nedostatkom željeza pomoću može biti rezultat korekcije željeza na razini tkiva (35). Manjak željeza je snažno povezan i s nepovoljnim ishodima akutnog koronarnog sindroma te se anemija smatra značajnim prognostičkim markerom jednogodišnjeg preživljenja u bolesnika sa STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*). Ako pacijenti imaju i komorbiditete poput hipertenzije ili kronične bubrežne bolesti, učinak anemije je vrlo značajan (36,37).

4.3. Gastrointestinalni simptomi povezani sa sideropeničnom anemijom

Bolesti usne šupljine kao što su afte i sindrom pečenja usta, premaligna stanja kao što su Plummer-Vinsonov sindrom, oralni lichen planus i oralna submukozna fibroza te maligne bolesti kao što je oralni skvamozni karcinom, povezane su sa sideropenijom (38). Sindrom Paterson-Kelly (disfagija s ezofagealnom membranom i atrofični glositis) je jako rijedak i praktički nestao. U nekim slučajevima se javlja i „pica“, poremećaj prehrane kod kojeg postoji neodoljiva želja za lizanjem ili ingestijom nenutritivnih tvari, kao što su zemlja, kreda, gips, led (pagofagija) ili papir. Pagofagija se smatra vrlo specifičnim simptomom sideropenije pri kojem je potrebno započeti što ranije liječenje. U jednoj studiji više od polovice sideropeničnih pacijenata upućenih na konzultacije gastroenterologa prijavljuje pagofagiju. Osobito je česta

kod žena, i nije povezana s hemoragičnim uzrocima (23). Važno je naglasiti da je sideropenična anemija praćena dominantno gastrointestinalnim simptomima najčešće posljedica gastrointestinalnih lezija i/ili krvarenja. Postoji više mogućih izvora krvarenja iz gastrointestinalnog trakta: želudac, jednjak, bilo koji segment ili izraslina tankog crijeva i debelog crijeva. Gastrointestinalno krvarenje može biti posljedica redovitog uzimanja nekih skupina lijekova, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova (npr. aspirin), kao i antitrombocita poput klopidogrela i antikoagulansa poput varfarina. Rak debelog crijeva još je jedan potencijalni uzrok gastrointestinalnog krvarenja i posljedično anemije uzrokovane nedostatkom željeza, stoga ga se ne smije propustiti u diferencijalnoj dijagnozi. Osim toga, neki poremećaji krvarenja mogu uzrokovati gastrointestinalno krvarenje poput von Willebrandove bolesti i policitemije vere. U konačnici, anemija uzrokovana nedostatkom željeza uobičajena je manifestacija većine gastrointestinalnih lezija i gastrointestinalna endoskopija je izrazito značajna pretraga u dijagnostici navedenog (39).

4.4. Simptomi urogenitalnog sustava povezani sa sideropeničnom anemijom

Sideropenična anemija se povezuje sa urogenitalnim poremećajima poput seksualne disfunkcije kod oba spola, obilnih menstruacija kod žena i disfunkcije renalnih tubula kod djece. Rezultati studije u Turskoj pokazuju da su prosječna frakcijska ekskrecija natrija i srednja vrijednost urinarnog N-acetil-beta-D-glukozaminidaze/kreatinina značajno viši u djece s anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza nego u kontrolnoj skupini, zaključujući da djeca s anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza imaju oštećenu funkciju bubrežnih tubula (40).

Kod žena u reproduktivnoj dobi, simptom obilnog i/ili dugotrajnog menstrualnog krvarenja vrlo je raširen i uvelike pridonosi nedostatku željeza i sideropeničnoj anemiji. Obilno menstrualno krvarenje i nedostatak željeza, sa ili bez anemije, nepovoljno utječu na kvalitetu života žena u reproduktivnoj dobi. Utvrđeno je da se razina feritina i fizičke funkcije značajno

smanjuju kako se produljuje trajanje menstruacije što nepovoljno utječe na živote djevojčica i žena u reproduktivnoj dobi od menarhe do menopauze (41,42).

Anemija se povezuje i s erektilnom disfunkcijom, osobito kod pacijenta s drugim komorbiditetima, od koronarne bolesti do nedavno i poremećaja spinalne moždine, te se uloga sideropenije kao neovisnog čimbenika u erektilnoj disfunkciji još istražuje. Dokazano je da razina hemoglobina snažno utječe na erektilnu disfunkciju kod primatelja bubrežnog presatka, a anemični pacijenti imaju dva puta veći rizik za razvoj erektilne disfunkcije od onih koji nisu anemični (43). Najnovija studija na bolesnicima s degenerativnim promjenama spinalne moždine dokazuje da anemija potiče i uzrokuje erektilnu disfunkciju, stoga ima važnu vrijednost u ranoj dijagnozi erektilne disfunkcije u muškaraca sa degenerativnim sindromom spinalne moždine (44). Do danas, poznata su samo istraživanja na životinjama koja pokazuju vezu niskih razine testosterona s niskim razinama hemoglobina objašnjavajući tako uzrok seksualne disfunkcije u anemičnih muškaraca. Postoje dokazi da dodatak testosterona može normalizirati status željeza i poboljšati anemiju kod starijih miševa (45). Problemi u seksualnoj funkciji poput dispareunije i smanjenog libida su dokazane u anemičnih žena (46).

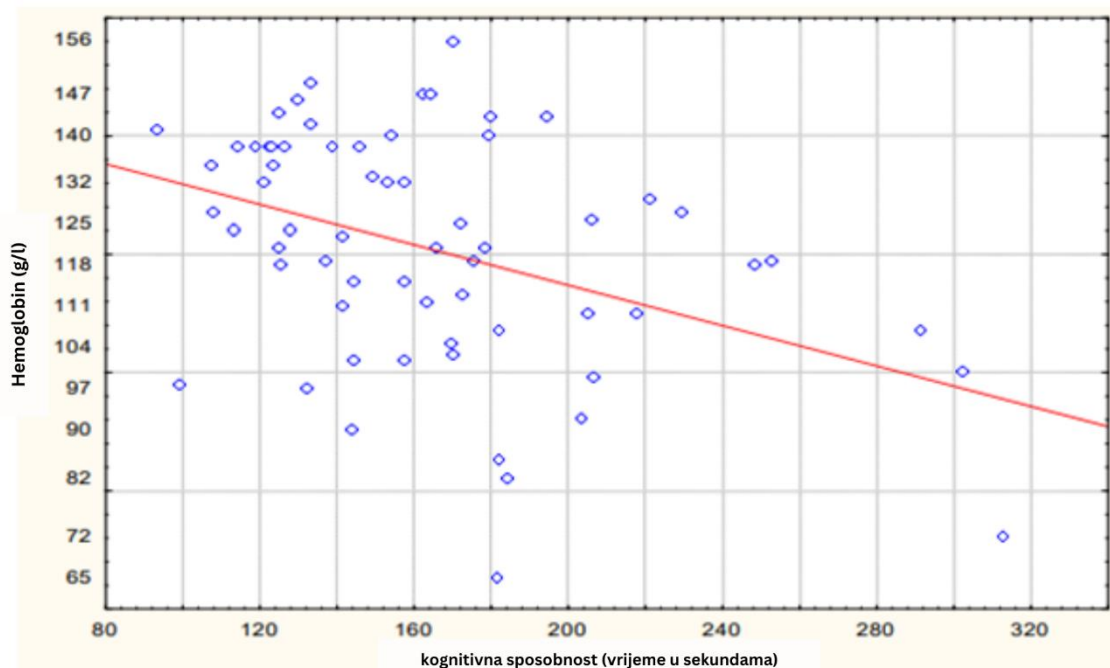
4.5. Simptomi imunološkog sustava povezani sa sideropeničnom anemijom

S obzirom da manjak željeza ranije navedenim indirektnim i indirektnim mehanizmima oštećuje funkciju B i T limfocita te obje komponente adaptivne i urođene imunosti, sideropenična anemija znatno narušava imunološki status bolesnika i posljedično ometa bolesnika u socijalnom funkcioniranju. Primarno, u smislu sklonosti čestim infekcijama i recidivima i potrebom za produženim terapijama, a zatim i egzacerbacijama postojećih autoimunih bolesti. Od autoimunih bolesti osobito je proučavan autoimuni gastritis uslijed izravnog interferiranja upalnih lezija s apsorpcijom željeza. Refraktorna anemija uzrokovana nedostatkom željeza može biti manifestacija autoimunog gastritisa u mladih bolesnika i ovu bi

dijagnozu trebalo razmotriti nakon isključivanja češćih etiologija, osobito u kontekstu osobne ili obiteljske povijesti drugih autoimunih bolesti (47).

4.6. Psihijatrijski simptomi povezani sa sideropeničnom anemijom

Anemija ne samo da negativno utječe na tjelesnu funkciju već i na kogniciju i raspoloženje odraslih bolesnika što su dokazale brojne studije. Kognitivne funkcije su snažno povezane s razinom hemoglobina (48). Čak i u osoba koje nisu anemične (vrijednost Hb preko 120 g/L), viši nivo hemoglobina korelira s boljim kognitivnim postignućem (49).



Slika 4 - Korelacija razine hemoglobina i kognitivnih funkcija. Utjecaj razine hemoglobina (Hb) na mjerenje kognitivnih sposobnosti prikazano kao vrijeme u sekundama za izvođenje CRD-11(kompleksni reakciometar Drenovac) testa. Preuzeto i prilagođeno iz: Petranović i sur. uz dopuštenje autora Coll. Antropol. 32 (2008) 1: 47–51 (49).

Kod starijih osoba se posljedice anemije mogu krivo dijagnosticirati kao Alzheimerova bolest ili anemija može biti udružena i pogoršavati Alzheimerovu bolest. I niske i visoke razine Hb-a mogu dovesti do kognitivnog pada u incidenciji demencije (50).

Povezanost anemije i kognitivnih funkcija pogotovo je značajna u djece i dokazano ometa kognitivni razvoj djece. Prošlogodišnja studija je pokazala da djeca u dobi od 12-40 mjeseci s kroničnim nedostatkom željeza čak i nakon godinu dana oralne terapije željezom postižu 6 do 7 bodova manje na kognitivnim testovima od skupine zdrave djece. Buduća istraživanja su potrebna da bi se dokazala permanentnost posljedica sideropenije u ranoj životnoj dobi (51).

Sve više istraživanja ukazuje na značajnu povezanost anemije i poremećaja pažnje/hiperaktivnosti (ADHD) te „restless leg sindroma“ (RLS). Zadnja studija na temu povezanosti ADHD-a i sideropenije predlaže da kliničari razmotre testiranje djece s ADHD-om i na RLS te razmotre obiteljsku povijest RLS-a i anamnezu nedostatka željeza u ranoj životnoj dobi. Nedostatak željeza može biti temelj uobičajenih patofizioloških mehanizama kod osoba s ADHD-om i RLS-om (ADHD+RLS). Dokazan je trend nižih razina feritina kod ADHD+RLS ispitanika u odnosu na ADHD. I pozitivna obiteljska anamneza RLS-a i podatak o potrebi za dodacima željeza u djetinjstvu koreliraju s težinom ADHD-a. Čini se da djeca s ADHD-om i pozitivnom obiteljskom poviješću RLS-a predstavljaju podskupinu koja je posebno izložena riziku od težih simptoma ADHD-a (52).

Anemija se povezuje i sa rizikom za razvoj depresije. Pojedinci s neliječenom anemijom u ovogodišnjoj studiji imali su 2,6 puta veći izgled za depresiju u usporedbi s onima bez anemije. Nasuprot tome, izgledi za depresiju kod pojedinaca s liječenom anemijom nisu se razlikovali od pojedinaca bez anemije. Potrebne su buduće longitudinalne studije kako bi se ponovili nalazi i dodatno istražila uloga liječenja anemije u regulaciji simptoma depresije (53).

4.7. Specifičnosti kliničke prezentacije u ginekološko-obstetričkoj populaciji

Više od četvrtine trudnica razvije sideropeničnu anemiju do trećeg tromjesečja zbog znatnog povećanja mase crvenih krvnih stanica (54). Značajan izazov u tumačenju literature je nedostatak konsenzusa o laboratorijskoj dijagnozi sideropenije u trudnoći jer postojeće studije koriste nedosljedne granične vrijednosti feritina za određivanje nedostatka željeza. Sideropenična anemija u trudnoći varijabilno se definira kao serumski feritin $<15\text{--}30\ \mu\text{g/L}$ s hemoglobinom $<110\ \text{g/l}$ i hematokritom $<33\%$ (55). Nedavno objavljene smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) preporučuju korištenje granične vrijednosti feritina $< 15\ \mu\text{g/l}$ (19). Sideropenična anemija pridonosi morbiditetu majki učincima povećane osjetljivosti na infekcije i sklonosti kompliciranim infekcijama, oslabljenom radnom i funkcionalnom sposobnosti i postporođajnim poremećajima kognicije i emocija. Postoje dokazi o povezanosti između majčine sideropenije i prijevremenog porođaja, niske porođajne težine, moguće abrupcije posteljice i povećanog peripartalnog gubitka krvi (54). Maternalne posljedice sideropenične anemije uključuju abnormalnu funkciju štitnjače, prijevremeni porod, abrupciju posteljice, preeklampsiju, eklampsiju i porod carskim rezom. Povezana je i s povećanim rizikom od postpartalne depresije, smanjene kvalitete života, antenatalne i postnatalne sepse, loše cijeljenje rana, zatajenje srca, pa čak i smrtni ishod majke (56). Međutim, potrebna su daljnja detaljnija istraživanja o učinku sideropenije u trudnoći, neovisno o ostalim čimbenicima, kako bi se utvrdio jasan uzročno-posljedični odnos. Fetus je relativno zaštićen od učinaka sideropenije regulacijom placentalnih transportnih proteina željeza, no dokazi upućuju na to da sideropenija majke povećava rizik od sideropenije djeteta u prva tri mjeseca života različitim mehanizmima (57).

Stoga je izuzetno značajna prevencija i liječenje sideropenične anemije kod trudnica kojima se često nakon perioda trudnoće i poroda (pri kojemu dodatno krvare) pogoršava već prisutni deficit željeza, a koje će dojenjem kasnije i dodatno izgubiti. Pogotovo ako kod iste žene uslijedi

nekoliko uzastopnih trudnoća velika je vjerojatnost da će se i djeca u tom slučaju rađati s nedostatkom željeza. Rizik od anemije raste kako se broj trudnoća povećava od 3 do 5 trudnoća, ali je česta i kod žena koje su imale manje od tri trudnoće (41,58).

4.8. Specifičnosti kliničke prezentacije u pedijatrijskoj populaciji

Poremećaj psihomotornog i/ili mentalnog razvoja dobro je opisan u dojenčadi sa sideropeničnom anemijom i može negativno doprinijeti socio-emocionalnom razvoju. Također je sideropenija povezana s psihijatrijskim bolestima koje se javljaju u odrasloj dobi, iako je to kontroverzno područje. Poznato je i više drugih nedostataka u prehrani (folat, cink, kobalamin, niacin i biotin) koji pridonose pogoršanju psihijatrijskih simptoma (59,60). Čini se da je mehanizam apsorpcije željeza drugačiji u mlađe dojenčadi nego u starije zbog sazrijevanja jetre i posljedično ekspresije hepcidina. Međutim, još nije poznato koliko razvojne razlike u ekspresiji hepcidina utječu na mehanizme apsorpcije željeza u djece. Budući da se kronična dugotrajna anemija može kompenzirati s vremenom, djeca mogu preživjeti i tolerirati ekstremno niske razine hemoglobina. Postoji studija objavljena u Američkom časopisu koja opisuje 2 slučaja sideropenične anemije s najniže zabilježenom razinom hemoglobina ikad u kliničkoj praksi: od oko 10g/L sa simptomima akutnog gastroenteritisa, izrazite bljedoće kože i sluznica s kompliciranim bolničkim tijekom reverzibilne kardiomiopatije. Studija pokazuje da zanemareni slučajevi anemije uzrokovane nedostatkom željeza mogu dovesti do duboko niske razine hemoglobina kod djece s višestrukim povezanim komplikacijama. Moguće manifestacije uključuju zatajenje srca i gastrointestinalnu zahvaćenost u obliku sindroma „*leaky gut*“ tj. eksudativne enteropatije (61). U nedavnoj Ruskoj studiji prikazana su također dva klinička slučaja s neuobičajenim simptomima sideropenične anemije u adolescentica koje su imale nedostatak željeza u prvoj godini života. Klinička prezentacija je sljedeća: razvoj alopecije u sklopu epitelnog sindroma s anemijom nedostatka željeza umjerene težine. Nedostatak željeza u ovom slučaju je multifaktorijalan. Studija sugerira da je navedeno posljedica majčine anemije

tijekom trudnoće, spontanog subarahnoidnog krvarenja po rođenju, infekcije šanta i nekorigitiranog nedostatka željeza u prve dvije godine života. Drugi klinički primjer ilustrira anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza mješovite geneze u tinejdžerice, koja je bila rezultat nedovoljnih zaliha željeza pri rođenju i prehrambene insuficijencije pogoršane na pozadini jakih, dugotrajnih menstruacija. Rezultati navedenih kliničkih slučajeva sugeriraju snažnu korelaciju između sideropenije pri rođenju i razvoja sideropenične anemije u pubertetu (62).

4.9. Specifičnosti kliničke prezentacije u gerijatrijskoj populaciji

Anemija je čest poremećaj u starijih osoba, no najčešće je blaga i asimptomatska. Prevalencija raste s godinama, utječući na oko 13% osoba u dobi od 60 i više godina (63). Ako se ne liječi, anemija može imati važne kliničke implikacije npr. povezana je sa značajnim morbiditetom, uključujući kardiovaskularne bolesti i skraćen životni vijek. Trajno niska koncentracija hemoglobina uzrokuje kronično smanjenje oksigenacije tkiva i može izravno pridonijeti razvoju krhkosti i invaliditeta starijih osoba. Anemija je dokazano povezana s funkcionalnim ograničenjima i prediktorima invalidnosti, što sugerira da može pridonijeti razvoju invalidnosti te se smatra snažnim pokazateljem lošeg zdravstvenog stanja. Anemija je često popratno stanje kod bolesnika pogođenih multiplim patološkim stanjima uključujući kronične upalne poremećaje, zloćudne bolesti i proteinsko-energetsku pothranjenost. Suprotno tome, učinak anemije može biti modificiran razinom komorbiditeta. Drugim riječima, među subjektima s visokim komorbiditetom učinak anemije na onesposobljavanje je trivijalan i nije dovoljno značajan da dodatno utječe na proces starenja i invaliditeta; Dok u ispitanika s niskim komorbiditetom, prisutnost anemije značajno pridonosi početku i progresiji funkcionalnih oštećenja. Nekoliko studija je provedeno s ciljem evaluacije funkcionalnog pada u starijih bolesnika sa sideropeničnom anemijom. Studije su se fokusirale na samostalnost u obavljanju osnovnih aktivnosti poput prebacivanja s kreveta na stolicu, hodanja malom prostorijom, jela, kupanja, i održavanja osobne higijene. Rezultati studija pokazuju jaku povezanost između

prisutnosti anemije i nižih razina funkcionalne sposobnosti. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se precizno procijenio učinak liječenja anemije na psihofizičke sposobnosti starijih osoba (64–66).

5. TERAPIJA SIDEROPENIČNE ANEMIJE

Anemija uzrokovana nedostatkom željeza najčešće pokazuje znatno poboljšanje već na oralnu terapiju i većini bolesnika oralan unos željeza će biti dovoljan za ispravljanje razina hemoglobina i povlačenje simptoma unutar 2-5 tjedana. Za odabrane bolesnike s umjerenom do teškom anemijom koja zahtijeva što hitniju i raniju korekciju hemoglobina, intravensko željezo je dokazano sigurno i učinkovitije od oralnog unosa željeza. Transfuzije crvenih krvnih stanica su rezervirane za hemodinamski nestabilne bolesnike s nedostatkom željeza bez obzira na razinu hemoglobina ili kod kritično niskih razina hemoglobina <70 g/L (67). Sredstva za stimulaciju eritropoeze su rezervirana samo za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti, a iznimno se mogu dati kod niskih vrijednosti hemoglobina kod kojih izostaje zadovoljavajući porast, da bi se izbjegle mnogobrojne ponavljajuće infuzije. Također postoje i novi obećavajući oblici lijekova koji još nisu prošli zadnju fazu kliničkih ispitivanja u Europi, poput inhibitora domene prolin hidrosilaze (PHDI), anti-IL-6 receptorskih protutijela i feroportin antitijela (68).

5.1. Oralno željezo

Tradicionalno se propisuje oralna terapija željezom svim hemodinamski stabilnim bolesnicima s anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza. Dvije kategorije dodataka željeza su oni koji sadrže fero oblik željeza i oni koji sadrže feri oblik željeza. Fero oblik se bolje apsorbira, stoga se i češće koristi. Tri najčešće korištene vrste dodataka željeza: željezov fumarat, željezov sulfat i željezov glukonat se razlikuju po količini elementarnog željeza i sadrže 33% , 20%, odnosno 12% željeza. Nedavne studije sugeriraju da su ti pripravci željeza jednaki u smislu bioraspoloživosti. Preporučena dnevna doza liječenja od strane Centra za

kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) kreće se od 150 mg/dan do 180 mg/dan elementarnog željeza primijenjenog u podijeljenim dozama dva do tri puta dnevno. Broj retikulocita počinje rasti unutar prvog tjedna terapije željezom, dok hemoglobin obično opada u prva 1-2 tjedna. Unatoč tome, oralni dodaci željeza poželjni su kao prva linija terapije jer su sigurni, jeftini i učinkoviti u uspostavljanju ravnoteže željeza. Terapija dodacima željeza može biti ograničena gastrointestinalnim nuspojavama kao što su nelagoda u trbuhu, mučnina, povraćanje, zatvor i tamna stolica. Nadomjesci željeza s enteričkom oblogom i s odgođenim otpuštanjem razvijeni su kako bi se povećala suradljivost jer su povezani s manje nuspojava. Međutim, potonji se ne apsorbiraju tako dobro kao neenterički pripravci. Liječnici se često suočavaju s izazovom liječenja sideropenične anemije oralnim unosom željeza u slučajevima kada pacijentov gubitak željeza premašuje maksimalnu količinu željeza koju crijeva mogu apsorbirati. Jedna od najizazovnijih skupina pacijenata su pacijenti koji pate od kroničnog gastrointestinalnog krvarenja kao posljedice vaskularne angiodisplazije. Ovi pacijenti tipično imaju višestruke lezije koje se javljaju u skupinama i/ili raspršene po gastrointestinalnom traktu, i često recidivno krvare što rezultira kroničnom anemijom nedostatka željeza refraktornom na oralnu terapiju željezom. Tada je indicirana parenteralna terapije željezom (21).

5.2. Intravenozni preparati željeza

Intravenozno primijenjeno željezo jedan je pristup nadoknadi gubitka željeza u bolesnika s kroničnim gastrointestinalnim krvarenjem kod kojih gubitak krvi prelazi 10 ml/dan (oko 5 mg željeza). Upotrebom intravenskog željeza mogu se postići željene razine željeza u serumu, a proizvodnja koštane srži se povećava četiri do osam puta (21). Hillman i Henderson su još 1969. pokazali da je maksimalna isporuka željeza iz retikuloendotelnih zaliha željeza u koštanu srž 40-60 mg željeza/dan (69). Nadopuna oralnim unosom željeza osigurava 60-80 mg željeza dnevno dok intravenski unos željeza ili eritrocita osigurava 80-160 mg željeza dnevno.

Maksimalna proizvodnja crvenih krvnih stanica koju postižu pacijenti sa srednjom razinom željeza u serumu manjom od 70 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ je između 2,5 i 3,5 puta veća od normalne. Oralnom nadoknadom željeza pacijenti su uspjeli postići vrijednosti željeza u serumu između 70 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ i 150 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, a proizvodnja crvenih krvnih stanica se povećala do pet puta. Samo kad su primijenjene neviabilne crvene krvne stanice ili intravenozni željezni dekstran, opskrba željezom bila je dovoljna za povećanje serumskog željeza na vrijednosti veće od 200 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ s istodobnim povećanjem proizvodnje koštane srži na 4,5 - 7,8 puta od normalne. Važno je napomenuti da je odgovor koštane srži prolazan i kratkotrajan (7-10 dana) jer je višak željeza naknadno sekvestriran u retikuloendotelnom sustavu. Liječnik može procijeniti pacijentov ukupni deficit željeza i zatim odlučiti koliko će se primijeniti intravenozno (21). Različiti pripravci željeza sadrže komplekse željeza vezane za različite molekule kao što su molekule šećera. Kompleksi odobreni u svim državama članicama EU-a putem nacionalnih postupaka su željezo-karboksimaltoza, željezo-dekstran, natrij-feri-glukonat, željezov izomaltozid i željezo-saharoza. Kada su potrebne velike količine željeza, prednost imaju željezo-karboksimaltoza i željezo-dekstran niske molekularne težine jer se veće doze mogu primijeniti po infuziji, dok druge formulacije (željezo-saharoza i željezo-glukonat) zahtijevaju višestruke doze infuzije (70).

Podaci o riziku preosjetljivosti na intravenozne preparate željeza potječu uglavnom iz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, a ukupan broj prijavljenih događaja opasnih po život i smrtnih ishoda je nizak. Iako podaci pokazuju jasnu povezanost između intravenskih preparata željeza i raznih reakcija preosjetljivosti, podaci se ne mogu koristiti za interpretaciju razlika u sigurnosnom profilu različitih intravenoznih preparate željeza međusobno. Preporuke Europske komisije za oprez pri administriranju intravenoznog željeza su sljedeće: Lijekove za intravensku primjenu željeza treba primijeniti samo kada je odmah dostupno osoblje osposobljeno za procjenu i upravljanje anafilaktičkim i anafilaktoidnim reakcijama i kad su na

raspolaganju prostorije za reanimaciju. Bolesnike treba pažljivo promatrati zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti tijekom i najmanje 30 minuta nakon svake injekcije intravenoznog željeza. U slučaju reakcija preosjetljivosti, zdravstveni radnici trebaju odmah prekinuti primjenu željeza i razmotriti odgovarajuće liječenje reakcije preosjetljivosti. Intravenski proizvodi koji sadrže željezo kontraindicirani su u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili pomoćne tvari. Rizik od preosjetljivosti veći je u bolesnika s poznatim alergijama ili imunološkim ili upalnim stanjima te u bolesnika s teškom astmom, ekcemima ili drugim atopijskim alergijama u anamnezi. Intravenski preparati željeza ne bi se trebali koristiti tijekom trudnoće osim ako je to apsolutno neophodno. Liječenje treba ograničiti na drugo ili treće tromjesečje pod uvjetom da koristi liječenja jasno nadmašuju potencijalne ozbiljne rizike za fetus kao što su anoksija i fetalni distress (70). Neki od dodatnih prijavljenih nuspojava povezanih sa intravenskim preparatima željeza su hipotenzija, artralgijske, mialgijske, malaksalost, bolovi u trbuhu, mučnina i povraćanje. Ove nuspojave koje nisu opasne po život također su češće povezane sa željezo – dekstran pripravkom, a manje sa željezo – saharoza pripravkom i natrijevim željeznim glukonatom (21).

5.3. Transfuzije krvi

Transfuzije krvi treba strogo ograničiti kod kronične anemije uzrokovane nedostatkom željeza. Može se razmotriti za bolesnike s aktivnim krvarenjem koji su hemodinamski nestabilni ili za bolesnike s kritičnom anemijom (razina Hb <70 g/L), akutnom ishemijom miokarda ili ako svi drugi tretmani ne uspiju ispraviti anemiju. U bolesnika sa značajnom kardiovaskularnom bolešću indicirane su za primjenu i kod viših graničnih vrijednosti (Hb <80 g/L). Transfuzije su samo privremeno rješenje, a pravilno liječenje treba uključiti identifikaciju i liječenje temeljnog stanja. Osim toga, intravenozno željezo (i eventualno sredstva za

stimulaciju eritropoeze) moguće je primijeniti zajedno kako bi se ispravila i održala razina Hb i zalihe željeza te spriječila potreba za naknadnim transfuzijama (71).

5.4. Sredstva za stimulaciju eritropoeze

Danas su ESA (*erythropoiesis stimulating agents*) metoda izbora u liječenju anemije kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB). Epoetin alfa i beta dva su prva rekombinantna ljudska eritropoetina koja su ušla u kliničku praksu prije gotovo 30 godina. Nekoliko godina kasnije razvijeni su darbepoetin alfa i metoksi polietilen glikol-epoetin beta. Razlikuju se od dva prva ESA po duljem poluživotu dobivenom povećanjem sadržaja glikozilacije i veličine molekule. U novije vrijeme, biosimilari epoetina alfa i beta postali su dostupni za kliničku upotrebu. Unatoč gore opisanim razlikama, sve ESA molekule dijele zajednički mehanizam djelovanja: aktivaciju eritropoetinskih receptora. Navedeni receptori su dominantno zastupljeni na prekursorima eritrocita, ali i u nekoliko drugih tkiva gdje eritropoetin ispoljava pleiotropne učinke osim eritropoeze. Prema veličini ESA i kemijskoj strukturi vrijedi pravilo što je molekula veća to je niži afinitet receptora i dulje vrijeme poluraspada. Tijekom ovih godina kliničke uporabe, ESA se pokazala kao učinkovito sredstvo u povećanju i održavanju odgovarajuće razine hemoglobina (Hb) u znatnog udjela pacijenata s KBB-om s relativno prihvatljivim sigurnosnim profilom. Post-hoc analize pokazale su da su pacijenti koji nisu postigli ciljani Hb ili im je bila potrebna visoka doza ESA bili izloženi većem riziku od tromboembolijskih i fatalnih događaja. Stoga je trenutni konsenzus stručnjaka da se opreznije pristupa doziranju ESA sredstava i da bi maksimalni ciljani Hb trebao biti nešto niži od idealnog. U većini slučajeva ciljani Hb postignut ESA terapijom bi trebao biti maksimalno u granicama od 115 do 120 g/L. Također se preporuča individualizirani pristup, razmatranje prednosti i mana ESA terapije i dogovorno utvrđene optimalne razine Hb kojima treba težiti na temelju komorbiditeta i čimbenika rizika za svakog pacijenta individualno. Potreban je poseban

oprez u bolesnika sa specifičnim čimbenicima rizika (rak, dijabetes, simptomatska arteriopatija udova, moždani udar ili asimptomatska ishemijska bolest srca). S obzirom na sve navedene sigurnosne rizike, pri korištenju eritropetin stimulirajućih sredstava u bolesnika s hiporeaktivnim odgovorom na terapiju, preferira se radije anemiju liječiti ponavljanim transfuzijama krvi nego visokim dozama ESA (68).

5.5. Novi lijekovi u liječenju anemije i sideropenije

Inhibitori domene prolil hidrosilaze (PHDI) su nova klasa lijekova za liječenje anemije. Razlikuju se od ESA jer ne aktiviraju izravno receptor eritropoetina već stimuliraju proizvodnju endogenog eritropoetina iz bubrega i manjim dijelom iz jetre. Štoviše, daju se oralno, a ne parenteralno. Nekoliko PHD inhibitora prolazi kroz kliničku razvojnu fazu za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om (kroničnom bubrežnom bolesti). Trenutno su četiri molekule ove klase (roksadustat, vadadustat, daprodustat i enarodustat) dobile odobrenje za stavljanje u promet u Kini i Japanu. Prema podacima iz studija faze II, u usporedbi s placebo ili ESA-om, inhibitori PHD-a jednako su učinkoviti u povećanju i održavanju razine Hb kod bolesnika s KBB ovisnih o dijalizi uz zadovoljavajuć sigurnosni profil. Upala i povišen hepcidin uz potisnutu eritropoezu i smanjenu dostupnost željeza iz zaliha prateća su obilježja mnogih bolesnika s anemijom i KBB-om. Iz tog razloga, lijekovi koji izravno djeluju na hepcidin i ometaju njegovu funkciju predloženi su kao moguća buduća strategija liječenja. Proteini antikalina koji antagoniziraju funkciju hepcidina izgledaju obećavajući. To je klasa malih proteina s izvedenih iz prirodnih ljudskih lipokalina. PRS-080 (Pieris Pharmaceuticals, Boston) je pegilirani protein antikalina koji antagonizira hepcidin. Podaci faze I pokazali su da je lijek siguran i dobro podnošljiv kod zdravih dobrovoljaca. Podaci o daljnjem razvoju trenutno nisu dostupni. Drugi regulator sinteze hepcidina je interleukin 6 (IL-6). Zanimljivo je da tocilizumab, humanizirano anti-IL-6 receptorsko protutijelo, poboljšava anemiju i smanjuje

serumski hepcidin u bolesnika s reumatoidnim artritisom. U usporedbi s placebom, ziltivekimab je postigao značajno smanjenje upale i parametara željeza, uključujući serumski hepcidin. Smanjenje srednje doze ESA s povećanjem doze ziltivekimaba značajno povećava razinu Hb. Tijekom praćenja četiri su pacijenta preminula u skupini koja je primala ziltivekimab, od kojih je dvoje imalo sepsu. Navedeno sugerira potencijalni značajan sigurnosni rizik u korištenju lijekova koji ometaju mehanizme upale. Studija faze II sa ziltivekimabom u bolesnika s uznapredovalim kroničnim bubrežnim poremećajem trenutno se odvija u Japanu. Konačno, razvijena su i antitijela protiv ferroportina. Ferroportin antitijela sprječavaju vezanje hepcidina na ferroportin bez utjecaja na njegovu funkciju. Jedno od tih protutijela, Eli Lilly, pokazalo je djelotvornost kod bolesnika s KBB-om u smislu poboljšanja razina Hb i nižeg serumskog feritina u usporedbi s placebom. Međutim, daljnja istraživanja nisu planirana (68).

6. RASPRAVA

Iako je sideropenična anemija već odavno poznato stanje, postoje daljnja nastojanja za poboljšanje dijagnostike i liječenja iste. U većine bolesnika s nejasnom etiologijom i višestrukim morbiditetima, dijagnostika i diferenciranje sideropenične anemije od ostalih dijagnoza, osobito ostalih anemija, može biti izazovno (72). Nedavna studija predlaže korištenje IRF (immature reticulocyte fraction) kao jedan od parametara za razlikovanje različitih tipova anemije i talasemije. Studija pokazuje granične vrijednosti postotka iregularnih fluorescentnih retikulocita (IRF%), LFR% (niskog postotka fluorescentnih retikulocita), MFR% (srednjeg postotka fluorescentnih retikulocita) i HFR% (visokog postotka fluorescentnih retikulocita) za precizno identificiranje anemije. Navedeno sugerira da korištenje ovih novih hematoloških parametara i provođenje daljnjih komparativnih studija može pomoći u diferencijalnoj dijagnostici sideropenične anemije i pružiti znanje o fiziopatologiji temeljne bolesti (73). Dosadašnje studije relevantne u dijagnostici sideropenične

anemije iscrpno diskutiraju kvalitativne i kvantitativne parametre eritrocita, njihovih prekursora i ostalih stanica tkiva krvi. Stoga se zadnjih nekoliko godina studije proširuju na ostale dijagnostičke parametre koje bi mogle biti relevantne za napredak u razumijevanju utjecaja sideropenije na ostale organske sustave i obrnuto: utjecaj ostalih organskih sustava na homeostazu željeza. Tako je, primjerice, aktualan učinak testosterona na eritropoezu. Liječenje testosteronom hipogonadalnih muškaraca poboljšava njihov hemoglobin, ali mehanizam nije jasan. Studija provedena 2020. godine dokazuje da nadoknada testosterona kod starijih hipogonadalnih muškaraca s neobjašnjivom anemijom stimulira eritropoezu povezanu s povećanom mobilizacijom željeza. Stoga se predlažu daljnja ispitivanja korelacije sideropenije sa razinama androgena (74). Isto tako, anemija je čest pratilac dijabetesa i rano se uočava čak i u odsutnosti oštećenja bubrega što zahtijeva rani probir anemije i daljnje studije kako bi se dokazala moguća pozadinska etiologija dijabetesa i sideropenije poput upale, pothranjenosti i popratne autoimune bolesti (75).

U terapiji sideropenične anemije je većinom dovoljno oralno ili intravenozno željezo. Kod terapije stimulatorima eritropoeze, javljaju se problemi doziranja i nedovoljno uvjerljivih dokaza sigurne primjene kod pacijenata s komorbiditetima. Postoje studije koje pokazuju da terapija željezom u upalnim bolestima crijeva normalizira broj trombocita kao i njihovu funkciju. Terapija željezom također smanjuje broj trombocita u kroničnom bubrežnom zatajenju. Kod malignih bolesti, istodobna primjena intravenoznog željeza i sredstva za stimulaciju eritropoeze smanjuje učestalost venske tromboembolije te puno efikasnije popravlja hemoglobin smanjujući potrebu za višestrukim infuzijama (71). Zajedno, ovi podaci sugeriraju da ispravna terapija željezom može potencijalno smanjiti incidenciju tromboembolijskih događaja smanjenjem broja i aktivnosti trombocita te je pravovremeno prepoznavanje sideropenije i sideropenične anemije povoljno i za ishod liječenja i za troškove liječenja. Međutim, postoje i studije koje upozoravaju na rizik od tromboembolijskih incidenata pri

visokim dozama sredstava za stimuliranje eritropoeze, stoga je konsenzus stručnjaka individualiziraniji pristup, vaganje prednosti i nedostataka ESA terapije i optimalne razine Hb kojoj treba težiti na temelju komorbiditeta i čimbenika rizika (68). Razlike pojedinih lijekova za eritropoezu i njihove indikacije tek se trebaju jasno definirati daljnim istraživanjima. Pretpostavlja se da će daljnja otkrića i razjašnjenja u vezi patofiziologije kroničnih bolesti i njihova utjecaja na homeostazu željeza pomoći razjasniti trenutne kontroverze u pristupu agresivnijim načinima liječenja sideropenične anemije.

Važnost pravovremenog prepoznavanja i liječenja anemije također podržava i snažna povezanost ukupne kvalitete života sa razinom hemoglobina. Sideropenična anemija je dokazano povezana s klinički značajnim oštećenjima u više domena kvalitete života povezane sa zdravljem, posebno u mjerama funkcionalnog ograničenja. Blago niske razine hemoglobina, čak i kada su bile iznad praga anemije Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), povezane su sa značajnim padom kvalitete života među starijim osobama (76). Obzirom da se incidencija sideropenične anemije povećava s godinama, važnost probira tj. redovitog kontroliranja krvne slike s godinama postaje relevantnija. Svi relevantni studijski nalazi nedvosmisleno potvrđuju da postoji snažna veza između anemije i smanjene kvalitete života. Pravilno i promptno tretiranje anemije ima izuzetan značaj u postizanju značajnog unapređenja kvalitete života (77).

7. ZAKLJUČCI

Simptomi i učinci anemije se mogu razlikovati ovisno o temeljnom uzroku, težini stanja i individualnim čimbenicima, stoga je poznavanje šarolikih kliničkih manifestacija sideropenične anemije izuzetno korisno. Važno je anemiju shvatiti ozbiljno, osobito kod bolesnika s komorbiditetima kod kojih pojava i težina sideropenične anemije predstavljaju značajan prognostički faktor.

Posljedice anemije mogu biti ozbiljne i kod trudnica i kod djece, pogotovo ukoliko se anemija javi u trećem semestru kod trudnica i dobi ključnoj za psihomotorni razvoj kod djece. Iako postoje istraživanja koja ukazuju da anemija u dojenačkoj dobi ostavlja posljedice i kasnije u pubertetu, nije poznato da li su ove posljedice trajne. Učinci anemije također su značajni i kod gerijatrijske populacije gdje su simptomi najčešće blagi i neprimjetni, a utjecaj na funkcionalnost i kogniciju velik.

Većina simptoma sideropenične anemije do sada poznatih su reverzibilni, osobito kad je posrijedi osnovna bolest za koju je dostupno liječenje.

Iz svega navedenog, pristup dijagnostici i terapiji sideropenične anemije treba biti multidisciplinarnan. Nerijetko, pacijenti prolaze kroz dijagnostičke i terapijske postupke kod različitih medicinskih specijalista istovremeno. Dobrim poznavanjem simptomatologije i pravovremenim postavljanjem sumnje na sideropeničnu anemiju, možemo skratiti vrijeme do liječenja i time spriječiti progresiju i povećanje opsega simptoma.

8. SAŽETAK

Sideropenična anemija predstavlja globalni izazov od kojeg pati 24.8% svjetske populacije, odnosno 1.62 milijarde ljudi. Posljedica je poremećene homeostaze željeza zbog patološkog skladištenja, unosa i/ili gubitka željeza u tijelu, što dovodi do poremećaja u funkcioniranju eritropoeze. Iako je sideropenična anemija odavno poznata, idalje postoje nepoznate patofiziološke komponente i prostor za poboljšanje u načinima liječenja i dijagnostici sideropenične anemije. U ovom radu se iznose najnovija saznanja o patofiziologiji metabolizma željeza i utjecaju na ljudski organizam koji se izražava kroz prepoznatljive simptome svih organa i tkiva poput: „restless legs“ sindroma, kognitivnih oštećenja, sklonosti depresiji i anksioznosti, „pica“ sindroma, pagofagije, simptoma erektilne disfunkcije, dilatativne kardiomiopatije i niza drugih.

Pravovremenim prepoznavanjem i liječenjem sideropenične anemije, dokazano smanjujemo opseg simptoma, troškove dijagnostike i liječenja, smanjujemo rizike od loših ishoda kod pacijenata s multiplim komorbiditetima te značajno poboljšavamo kvalitetu života i funkcionalne sposobnosti bolesnika sa sideropeničnom anemijom.

Ključne riječi: Anemija manjka željeza ; Sideropenija ; Simptomi anemije

9. SUMMARY

Sideropenic anemia is a global challenge that affects 24.8% of the world's population, i.e. 1.62 billion people. It is the result of disturbed iron homeostasis due to pathological storage, intake and/or loss of iron in the body, which leads to disturbances in the functioning of erythropoiesis. Although sideropenic anemia has been known for a long time, there are still unknown pathophysiological components and room for improvement in methods of treatment and diagnosis of sideropenic anemia. This paper presents the latest findings on the pathophysiology of iron metabolism and its impact on the human body, which is expressed through recognizable symptoms of all organs and tissues such as: restless legs syndrome, cognitive impairment, tendency to depression and anxiety, pica syndrome, pagophagia, symptoms of erectile dysfunction, dilated cardiomyopathy and a number of others.

By timely recognition and treatment of sideropenic anemia, we are proven to reduce the extent of symptoms, diagnostic and treatment costs, reduce the risks of poor outcomes in patients with multiple comorbidities and significantly improve the quality of life and functional abilities of patients with sideropenic anemia.

Key words: Iron deficiency anemia ; Sideropenia ; Symptoms of anemia

10. LITERATURA

1. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1832–43.
2. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr*. 2009;12(04):444.
3. Svjetska zdravstvena organizacija [Internet] WHO Global Anaemia estimates, 2021 Edition. WHO. 2021. [ažurirano 27.4.2021.; citirano 2.6.2023.]. Dostupno na: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children.
4. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9.
5. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev*. 2017;31(4):225–33.
6. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016;387(10021):907–16.
7. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol*. 2018;181(5):590–603.
8. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754–61.
9. De Falco L, Silvestri L, Kannengiesser C, Morán E, Oudin C, Rausa M, et al. Functional and Clinical Impact of Novel TMRPSS6 Variants in Iron-Refractory Iron-Deficiency Anemia Patients and Genotype-Phenotype Studies. *Hum Mutat*. 2014;35(11):1321-9

10. Nemet Damir. Anemije zbog poremećaja metabolizma željeza. In: Principi interne medicine. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. p. 933–5.
11. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153–70.
12. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science (1979).* 2004;306(5704):2090–3.
13. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaud C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood.* 2013;122(6):885–92.
14. Zhang DL, Wu J, Shah BN, Greutelaers KC, Ghosh MC, Ollivierre H, et al. Erythrocytic ferroportin reduces intracellular iron accumulation, hemolysis, and malaria risk. *Science (1979).* 2018;359(6383):1520–3.
15. Cronin SJF, Woolf CJ, Weiss G, Penninger JM. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease. *Front Mol Biosci.* 2019;22;6.
16. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the Iron-Infection Axis. *Science (1979).* 2012;338(6108):768–72.
17. Mitterstiller Anna. Iron Deficiency, Anemia, and the Immune System. In: Karakochuk CD, Zimmermann MB, Moretti D, Kraemer K, editors. *Nutritional Anemia.* Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 235–48.
18. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50.
19. Svjetska zdravstvena organizacija. Anemia. WHO 2023 [ažurirano 1.5.2023.; citirano 3.6.2023.]. Dostupno na: https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1

20. Safiri Saeid, i sur. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(185).
21. Johnson-Wimbly TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;21;4(3):177–84.
22. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients.* 2021;28;13(10):3437.
23. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4638-4650.
24. Singh RK, Kaushik RM, Goel D, Kaushik R. Association between iron deficiency anemia and chronic daily headache: A case-control study. *Cephalalgia.* 2023;5;43(2): DOI: 10.1177/03331024221143540
25. O'keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron Status and Restless Legs Syndrome in the Elderly. *Age Ageing.* 1994;23(3):200–3.
26. Patterson AJ, Brown WJ, Powers JR, Roberts DCK. Iron deficiency, general health and fatigue: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Quality of Life Research.* 2000;9(5):491–7.
27. Algarín C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron Deficiency Anemia in Infancy: Long-Lasting Effects on Auditory and Visual System Functioning. *Pediatr Res.* 2003;53(2):217–23.

28. Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. *J Nutr Sci.* 2013;29;2:e14.
29. Gasparini S. Iron Deficiency Anemia and Neurological Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(9):1909–1909.
30. Harrabi MA, Fendri T, turki M, Ayed R, Chaari F, Mezghani I, et al. Iron Deficiency Anemia Is Associated with Proprioceptive Deficit in Adult Women: a Cross-Sectional Case–Control Study. *Biol Trace Elem Res.* 2023;18; doi: 10.1007/s12011-023-03603-5
31. van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(9):485–93.
32. Malić D, Matijević S, Bubić I, Rački S, Zaputović L. Bubrežna disfunkcija i anemija u bolesnika sa zatajivanjem srca – “Kardiorenalni anemija sindrom.” *Cardiologia Croatica.* 2011;6(9–10):125–32.
33. McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney Int Suppl* (2011). 2021;11(1):35–45.
34. Klip IJT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-582.e3.
35. Alvares JF, Oak JL, Pathare A V. Evaluation of cardiac function in iron deficiency anemia before and after total dose iron therapy. *J Assoc Physicians India.* 2000;48(2):204–6.

36. Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, Schnabel R, Schäfer S, Altay A, et al. Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules*. 2018;8(3):60.
37. Lee WC, Fang HY, Chen HC, Chen CJ, Yang CH, Hang CL, et al. Anemia: A significant cardiovascular mortality risk after ST-segment elevation myocardial infarction complicated by the comorbidities of hypertension and kidney disease. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180165.
38. Bhattacharya PT, Misra SR. Effects of Iron Deficiency on the Oropharyngeal Region: Signs, Symptoms, and Biological Changes. In: *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1–18.
39. Tomas G. Iron Deficiency and Overload. In: *Williams Hematology*. 9th ed. New York City: McGraw Hill; 2016. p. 751–2.
40. Özçay F, Derbent M, Aldemir D, Türkoğlu S, Baskın E, Özbek N, et al. Effect of iron deficiency anemia on renal tubular function in childhood. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(3):254–6.
41. Munro MG, Mast AE, Powers JM, Kouides PA, O'Brien SH, Richards T, et al. The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2023; doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.017
42. Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. *Pak J Med Sci*. 2019;35(2).

43. Miron A, Nistor I, Morosanu C, Siriteanu L, Covic A. Clinical Implications and Risk Factors for Erectile Dysfunction in Kidney Transplant: A Single-Center Assessment. *Cureus*. 2023; 15(4): e38088.
44. Lixia Deng i sur. Correlation between Anemia and Erectile Dysfunction in Men with Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord. *IBRO Neurosci Rep*. [Internet]. 23.1.2023. [citirano 7.6.2023.];1–8. Dostupno na: <https://ssrn.com/abstract=4326288>
45. Guo W, Li M, Bhasin S. Testosterone Supplementation Improves Anemia in Aging Male Mice. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014;69(5):505–13.
46. Nikzad Z, Iravani M, Abedi P, Shahbazian N, Saki A. The relationship between iron deficiency anemia and sexual function and satisfaction among reproductive-aged Iranian women. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208485.
47. Gonçalves C. Autoimmune gastritis presenting as iron deficiency anemia in childhood. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15780–6.
48. Agrawal S, Kumar S, Ingole V, Acharya S, Wanjari A, Bawankule S, et al. Does anemia affects cognitive functions in neurologically intact adult patients: Two year cross sectional study at rural tertiary care hospital. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(9):3005–8.
49. Petranović D, Taksić V, Dobrila-Dintinjana R, Roncević-Grzeta I, Ruzić K, Janović S, et al. Correlation of anaemia and cognitive functions measured by the complex reactimeter Drenovac. *Coll Antropol*. 2008;32(1):47–51.
50. Yang Y, Liu S, Gan J, Zhu H, Du X, Chen Z, et al. Association between hemoglobin level and cognitive profile in old adults: A cross-sectional survey. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;37(9) DOI: 10.1002/gps.5806.

51. Gingoyon A, Borkhoff CM, Koroshegyi C, Mamak E, Birken CS, Maguire JL, et al. Chronic Iron Deficiency and Cognitive Function in Early Childhood. *Pediatrics*. 2022 Dec 1;150(6) DOI: 10.1542/peds.2021-055926.
52. Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren MC, Arnulf I, Lecendreux M. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med*. 2007;8(7–8):711–5.
53. Ahmed T, Lamoureux-Lamarche C, Berbiche D, Vasiliadis H. The association between anemia and depression in older adults and the role of treating anemia. *Brain Behav*. 2023;13(5):10.1002/brb3.2973.
54. Scholl T, Hediger M. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(2):492–501.
55. Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, Hedges MA, Martens K, Aslan JE, et al. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):633–42.
56. Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology*. 2019;115(3):269–74.
57. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(4):773–81.
58. Khaskheli M, Baloch S, Baloch AS, Baloch S, Khaskheli FK. Iron deficiency anaemia is still a major killer of pregnant women. *Pak J Med Sci*. 2016;32(3).
59. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal Iron Deficiency and the Risk of Schizophrenia in Offspring. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(10):1136.

60. Beard JL. Why Iron Deficiency Is Important in Infant Development. *J Nutr.* 2008;138(12):2534–6.
61. Shalby KY, Alradhi AY, Holdar SJ, Alghamdi AS, Alduilej SA, Albuainain S, et al. Extremes of Anemia: The Lowest Hemoglobin Values Probably Ever Reported in the Pediatric Literature Attributed to Iron Deficiency Anemia. *American Journal of Case Reports.* 2022;23 DOI: 10.12659/AJCR.936252.
62. Kalyadin SB, Kostryukina LN, Terenteva JN, Fedorov OA, Pahomova MA. Unusual symptoms of iron deficiency anemia (2 clinical observations). *Pediatrician (St Petersburg).* 2023;13(6):17–24.
63. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004;104(8):2263–8.
64. Maraldi C, Ble A, Zuliani G, Guralnik JM, Mussi C, Fellin R, et al. Association between anemia and physical disability in older patients: role of comorbidity. *Aging Clin Exp Res.* 2006;18(6):485–92.
65. Bosco R de M, Assis EPS, Pinheiro RR, Queiroz LCV de, Pereira LSM, Antunes CMF. Anemia and functional capacity in elderly Brazilian hospitalized patients. *Cad Saude Publica.* 2013;29(7):1322–32.
66. Geisel T, Martin J, Schulze B, Schaefer R, Bach M, Virgin G, et al. An Etiologic Profile of Anemia in 405 Geriatric Patients. *Anemia.* 2014;2014:1–7.
67. Macher S, Herster C, Holter M, Moritz M, Matzhold EM, Stojakovic T, et al. The Effect of Parenteral or Oral Iron Supplementation on Fatigue, Sleep, Quality of Life and

- Restless Legs Syndrome in Iron-Deficient Blood Donors: A Secondary Analysis of the IronWoMan RCT. *Nutrients*. 2020;12(5):1313–1313.
68. Del Vecchio L, Minutolo R. ESA, Iron Therapy and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia? *J Clin Med*. 2021;10(4):839–40.
69. Hillman RS, Henderson PA. Control of marrow production by the level of iron supply. *Journal of Clinical Investigation*. 1969;48(3):454–60.
70. European Medicines Agency. [Internet] Intravenous iron-containing medicinal products. 2013. [ažurirano 14.11.2013.; citirano 5.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/intravenous-iron-containing-medicinal-products>
71. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(4):241–50.
72. Arbaeen A. Iron Deficiency Anemia: A Review Into Newer Insights. *Journal of Umm Al-Qura University for Medical Sciences*. 2022;8(2):61–7.
73. Chakma K, Kuswaha R, Yadav G, Singh US, Ali W, Kumar A, et al. Novel reticulocyte parameters in thalassemia and iron deficiency anemia. *IP Journal of Diagnostic Pathology and Oncology*. 2023;8(1):30–5.
74. Artz AS, Stephens-Shields AJ, Bhasin S, Ellenberg SS, Cohen HJ, Snyder PJ. Markers of Iron Flux during Testosterone-Mediated Erythropoiesis in Older Men with Unexplained or Iron-Deficiency Anemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3396–403.
75. Anemia in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence and Progression. *General Medicine: Open Access*. 2014;03(01):doi: 10.4172/2327-5146.1000162.

76. Thein M, Ersler WB, Artz AS, Tecson J, Robinson BE, Rothstein G, et al. Diminished Quality of Life and Physical Function in Community-Dwelling Elderly With Anemia. *Medicine*. 2009;88(2):107–14.
77. Petranović D, Belančić A. Utjecaj anemije na kvalitetu života. *Medix*. 2019;25(136–137):129–33.

11. ŽIVOTOPIS

Anita Jakulj je rođena u Splitu 1997. godine. Nakon pohađanja Osnovne škole Srijane i II. jezične gimnazije u Splitu, 2017. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.