

Anemija i druge manifestacije nedostatka željeza, vitamina B₁₂ i folata

Anemia and Other Manifestations of Iron, Vitamin B₁₂ and Folate Deficiencies

Damir Nemet

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Deficit željeza, vitamina B₁₂ i folata dominantni je uzrok anemije i velik je zdravstveni problem u zemljama u razvoju, ali i u razvijenim zemljama diljem svijeta. Ovaj pregled posvećen je prevalenciji, metabolizmu i posebno uzrocima i dijagnostici deficita ovih triju nutritivnih činitelja. Anemija je dobro poznata i često opisivana posljedica njihova deficita, stoga će znatan dio prostora biti posvećen novim spoznajama o ulozi folata i vitamina B₁₂ u kardiovaskularnim, neurološkim, psihijatrijskim i malignim bolestima, kao i u poremećajima razvoja. Napredak u istraživanju ovih nutritivnih činitelja otkrio je nove aspekte hematoloških poremećaja, ali i mnoge nehematološke manifestacije te posebno blaga, preklinička stanja deficita. Niz osjetljivih testova omogućava ranu dijagnozu deficita vitamina i željeza. Visoka prevalencija deficita otvorila je pitanje profilaktičke terapije i obogaćivanja hrane ovim vitaminima i mineralima, što je od posebne važnosti za stariju populaciju i populaciju s niskim socioekonomskim statusom.

Ključne riječi: anemija, deficit, željezo, vitamin B₁₂, folna kiselina

Summary Deficiencies of iron, vitamin B₁₂ and folate are the dominant causes of anemia and represent the major public health problem in developing but also in developed countries worldwide. This review is restricted to prevalence, metabolism, and especially to causes and diagnosis of deficiency of these three nutrients. Anemia is very well known and frequently described consequence of their deficiency, and consequently, more attention is paid to recent understanding of the role of folate and vitamin B₁₂ in cardiovascular, neurologic, psychiatric and malignant diseases as well as developmental abnormalities. Advances in the study of these nutrients have revealed new aspects of hematological disturbances, but also of many nonhematologic manifestations of deficiency and especially mild, preclinical deficiency states. A battery of sensitive tests allows for early detection of vitamin and iron deficiency. The high prevalence of deficiency opened a question of prophylactic therapy, and of food fortification with these vitamins and minerals, especially in the elderly and in people with low socioeconomic status.

Key words: anemia, deficiency, iron, vitamin B₁₂, folic acid

Anemija je najčešći poremećaj krvnih loza i jedno od najčešćih patoloških stanja općenito, s obzirom na to da se u nekom obliku javlja gotovo u svakoj ljudskoj bolesti. Zato u najvećem broju slučajeva anemiju ne treba shvaćati kao posebnu dijagnozu, nego kao klinički znak, evaluacija koja vodi k postavljanju dijagnoze osnovne bolesti.

U ovom prikazu bit će riječi o grupi kroničnih anemija različite morfologije i patogeneze, ali slične etiologije - deficita nutritivnih sastojaka. Zbog njihove učestalosti bit će riječi ponajprije o nedostatku željeza te nedostatku vitamina B₁₂ i folne kiseline - deficitâ koji se manifestiraju anemijom, ali često i drugim, više ili manje izraženim poremećajima, osobito u latentnom i teško

prepoznatljivom obliku. Novije spoznaje pokazuju značenje ovih sastojaka za zdravlje ljudi koje daleko nadmašuje značenje same anemije te se proteže na mentalno zdravlje, nastanak kardiovaskularnih, neuroloških i malignih bolesti. Zbog ograničenosti prostora nemoguć je sveobuhvatan pregled ovog problema. Manje će se govoriti o dobro poznatim kliničkim manifestacijama. Težište će biti na temeljnim metaboličkim aspektima od važnosti za razumijevanje poremećaja te modernom pristupu dijagnostici i terapiji ovih stanja. Posebna pozornost posvetit će se i novim spoznajama o učestalosti i značenju ovih faktora za ljudsko zdravlje te o uzrocima koji dovode do deficita, a koji su rezultat načina života pojedinca ili populacije.

Nutritivni činitelji u produkciji i funkciji eritrocita

Eritropoeza je kompleksan proces stvaranja u prosjeku $2,5 \times 10^9$ eritrocita po kilogramu tjelesne težine odrasle zdrave osobe na dan (1). Po onome što je poznato o sastavu eritrocita te o procesu diferencijacije i sazrijevanja od matične stanice do zrelog eritrocita jasno je da je za eritropoezu potreban vrlo velik broj različitih sastojaka (2). Membrana zrelog eritrocita sastavljena je od lipida i proteina, a unutrašnjost sadržava kompleksan metabolički ustroj kojim stanica održava svoj oblik te osigurava osnovnu funkciju hemoglobina za prijenos kisika. Nijedna od tih tvari nije ograničena samo na eritropoezu, nego sudjeluje u izgradnji i drugih tkiva. Premda se anemija kao znak nutritivskog deficita javlja relativno kasno i u pravilu eritrociti nisu jedino tkivo koje je pogođeno deficitom, pretraga krvi zbog svoje dostupnosti često je od presudne važnosti za otkrivanje deficita znatnog dijela nutritivnih tvari.

Od kritične važnosti za razvoj eritrocitne loze su proteini, aminokiseline i kalorijski sastav hrane. Vitamin B₁₂ i folna kiselina najvažniji su vitamini za eritropoezu, deficit koji dovodi do megaloblastične anemije. Anemije zbog deficita vitamina B6, vitamina B2, vitamina C, niacina, vitamina A, vitamina E su opisane, ali su znatno rjeđe (3). Važna je uloga minerala u izgradnji i funkciji eritrocita, ponajprije željeza, ali i bakra i kobalta (kao dijela molekule vitamina B₁₂). Deficiti željeza, vitamina B₁₂ i

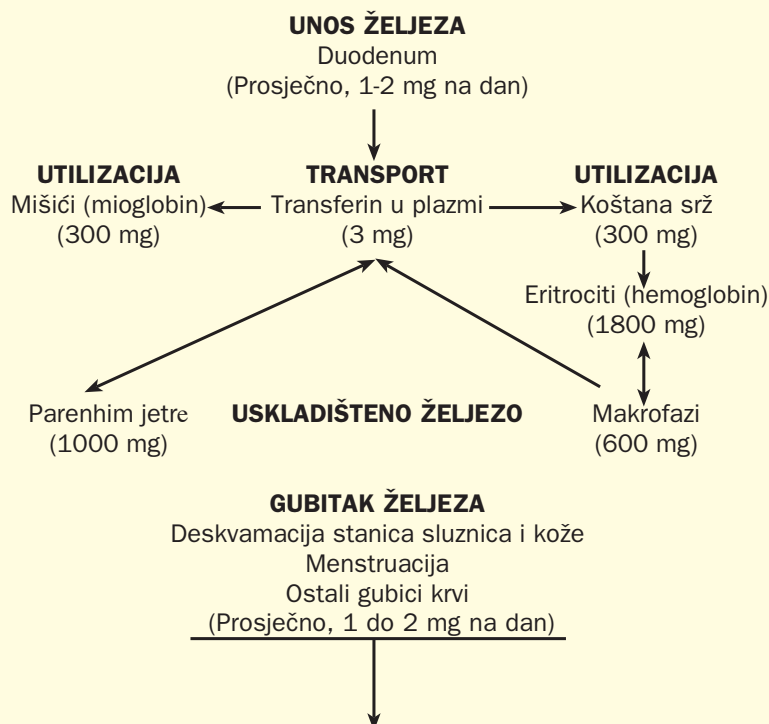
folata dominantni su uzroci anemije u cijelom svijetu. Zbog svoje učestalosti prvorazredan su zdravstveni problem. Interes za ove tvari porastao je i nakon spoznaja da folna kiselina primijenjena perikonceptualno sprečava 72% defekata neuralne cijevi u fetusa, da deficit folata i vitamina B₁₂ značajno utječe na razvoj kardiovaskularnih bolesti (utjecaj povišene koncentracije homocisteina u plazmi na vaskularni endotel) te na psihijatrijske i neurološke poremećaje. Deficit željeza, uz anemiju, ima i sistemske učinke na mentalni razvoj djece i mentalne sposobnosti odraslih, te je osobito u slabije razvijenim zemljama, jedan od glavnih zdravstvenih problema.

Deficit željeza i anemija zbog deficita željeza

Prevalencija

Deficit željeza je najčešći oblik nutritivskog deficita u svijetu nerazvijenih, ali i u razvijenih zemalja te istodobno najčešći uzrok anemije, a možda je i najčešći organski poremećaj u kliničkoj medicini (4). Više od milijarde ljudi ne prima dovoljno željeza u hrani za adekvatnu hematopoezu. Deficit je najčešći u žena u reproduktivnom periodu i u djece. U muškaraca je učestalost deficita velika u adolescenciji, relativno niska u mlađih muškaraca, a raste s dobi, no osim u djetinjstvu uvijek je mnogo niža

Slika 1. Distribucija željeza u organizmu



nego u žena. Prevalencija značajno varira u različitim zemljama i ovisi o socioekonomskom stanju stanovništva. U zemljama Južne Amerike, Meksiku te Indiji hipofemija se u odraslih žena nalazi u 19 do 42%, anemija u 17 do 64%, u trudnica učestalost hipofemije je 48 do 99%, a anemije u 37 do 80% (5). Nasuprot tomu u SAD-u oko 1.5% odraslih žena je hipofemično, a oko 5% je anemično, no ovisno o socioekonomskom statusu i do 50% trudnica je anemično. U žena generativne dobi i u razvijenim zemljama nađeno je da do 70% ispitanica ima smanjene zalihe željeza u organizmu.

Apsorpcija željeza i činitelji koji utječu na bioraspoloživost željeza

Održavanje ravnoteže željeza u organizmu od ključne je važnosti s obzirom na to da su i deficit željeza i preveliko nakupljanje željeza opasni za zdravlje. Iako je količina željeza koja se iz hrane svakodnevno apsorbira malena, najvažniji činitelj u održanju bilance željeza je intestinalna apsorpcija željeza s obzirom na to da u čovjeka ne postoji fiziološki mehanizam za izlučivanje željeza (slika 1). Apsorpcija željeza regulirana je na više načina (6, 7). Prvi mehanizam je tzv. dijetni regulator, tj. količina željeza trenutno prisutna u konzumiranoj hrani. Nakon izlaganja većoj količini željeza, apsorptivni enterociti su nekoliko dana rezistentni za daljnje preuzimanje željeza iz hrane. Drugi regulatorni mehanizam odnosi se na ukupnu količinu željeza u organizmu, tj. apsorpcija je smanjena u prisutnosti veće količine uskladištenog željeza (tzv. regulator depoa). Treći regulatorni mehanizam je eritropoetski regulator koji nema veze s količinom željeza, nego apsorpciju željeza regulira potreba eritrocitopoeze, možda putem neke topljive tvari kao signala koji se prenosi plazmom iz koštane srži u crijevo. Apsorpcija željeza povećava se i pri akutnoj hipoksiji. Nije poznato da li hipoksični signal djeluje preko nekog od spomenutih regulatora ili nezavisnim mehanizmom.

Bez obzira na ukupnu količinu željeza u hrani, važan je faktor za apsorpciju bioraspoloživost željeza pri čemu činitelji iz hrane imaju jak utjecaj. Željezo se apsorbira u duodenumu i gornjem dijelu tankog crijeva bilo u obliku hema ili kao fero-ioni. Željezo u hemu se dobro apsorbira bez obzira na sastav hrane i kiselost želuca. Za ostale oblike željeza pri apsorpciji nužna je pretvorba u ferione. Ovaj proces uvjetovan je prisutnošću kiseline u želuca. Jedan od najsnažnijih pozitivnih utjecaja na apsorpciju željeza ima askorbinska kiselina više zbog svoje sposobnosti reduciranja Fe(III) (feri) u fero-oblik, a manje svojim djelovanjem kao slabi kelator Fe. Pozitivan utjecaj na apsorpciju željeza ima meso (tzv. "meat factor"). Najvjerojatnije se radi o pozitivnom utjecaju malih peptida (tj. produkata probave) koji sadržavaju cistein i koji stvaraju komplekse s fero-ionom te ga štite od oksidacije u feri oblik. S druge strane, inhibitori apsorpcije su fitinska kiselina u biljnoj hrani, taninska kiselina i drugi polifenoli u kavi i čaju koji stvaraju netopljive komplekse. Isti učinak imaju fosfati, oksalati, galična kiselina i klorogenična kiselina. Negativan utjecaj također imaju

Tablica 1. Uzroci deficita željeza

Smanjen unos

Neadekvatna dijeta (hrana s manje željeza, povećana količina mekinja, tanina, fitata ili škroba u hrani)

Poremećaj apsorpcije željeza

Terapija antacidima, aklorhidrija

Resekcija želuca ili crijeva

Celijakija

Upalne bolesti crijeva

Relativno manji unos u odnosu na povećane potrebe

Djeca

Trudnoća i laktacija

Povećan gubitak željeza

Gubitak krvi iz probavnog trakta

Varikoziteti jednjaka

Gastritis, hijatalna hernija

Ulkusna bolest

Uzimanje salicilata

Maligne bolesti

Meckelov divertikul

Parazitoze

Enteropatija inducirana u djece mlijekom

Vaskularne malformacije, hereditarna hemoragična teleangiektazija

Upalne bolesti crijeva

Divertikuloza

Hemoroidi

Nepoznato mjesto krvarenja

Gubitak krvi iz genitourinarnog trakta

Menoragija

Maligne bolesti

Kronična infekcija

Kronična bubrežna insuficijencija i hemodijaliza

Hemoglobinurija (paroksizmalna noćna, na hladnoću, marš, valvule)

Gubitak krvi iz respiratornog trakta

Epistaksa

Idiopatska plućna hemosideroza, Goodpastureov sindrom

Infekcije

Karcinom

Drugi uzroci gubitka krvi

Trauma

Flebotomije (davanje krvi, terapijske npr. policitemija vera)

Poremećaji zgrušavanja

Nepoznat uzrok ("idiopatska" hipokromna anemija)

proteini, kao sojin protein i kazein. Magnezij, kadmij i kobalt inhibiraju apsorpciju željeza kompetitivnim mehanizmom. U nazočnosti veće količine askorbata ove interakcije, međutim, nisu jako očite. Stoga osobe koje u hrani uzimaju više mesa (izvor hema i promotor apsorpcije željeza) apsorbiraju više željeza iz hrane nego osobe čija se prehrana sastoji pretežno od žitarica i povrća. Veća učestalost hipofemije u siromašnih djelomično se objašnjava i gotovo potpunom odsutnošću hema u prehrani. Iz istog razloga pri terapiji željezom preporuča se uzimanje C-vitamina, a izbjegava uzimanje preparata željeza s hranom, čajem i sl.

Uzroci deficita željeza

Nedostatak željeza nastaje u svakoj situaciji pri kojoj unos željeza hranom ne zadovoljava (povećane) potrebe organizma (tablica 1). Najveći rizik od deficita željeza stoga postoji u brzo rastuće djece i žena u premenopauzi. U mnogim slučajevima razlozi su višestruki, najčešća kombinacija je smanjen unos željeza hranom uz istodobni umjeren gubitak krvi menstruacijama ili smanjen unos hranom uz gubitak krvi iz crijeva zbog parazitoze, osobito u djece. U razvijenim zemljama gubitak krvi svakako je najvažniji razlog deficita željeza, a važan je ne samo zbog svoje visoke učestalosti nego i zbog toga što otkrivanje krvarenja, precizna dijagnoza i odgovarajuće liječenje krvareće lezije može biti od većeg značenja za bolesnika od same supstitucije željezom. Anemija je npr. često prvi znak karcinoma gastrointestinalnog trakta i evaluacija anemije može dovesti do njegova otkrivanja u operabilnom stadiju. U muškaraca je krvarenje iz GI trakta najčešći uzrok deficita željeza, a u žena na drugome mjestu odmah nakon menstrualnog krvarenja. Najčešći uzrok krvarenja su hemoroidi, a često je i krvarenje iz gornjeg dijela probavnog trakta, manifestno ili okultno (duodenalni i želučani ulkus, erozivni gastritis). Treba pri tome naglasiti ulogu nesteroidnih antireumatika kao uzroka ovog tipa krvarenja.

Deficit željeza u trudnoći

Prosječni gubitak željeza u trudnoći iznosi 680 mg, što je ekvivalentno 1300 ml krvi (5). Tijekom trudnoće još dodatnih 450 mg željeza potrebno je radi povećanja volumena krvi. U ranoj trudnoći potrebe za željezom rastu relativno malo, a najveće su u trećem trimestru kada dostižu 3 do 7,5 mg na dan, što se ne može nadoknaditi ni najkvalitetnijom dijetom. Bez adekvatne supstitucije anemija je gotovo redovita pojava i najčešće se manifestira u trećem trimestru. Stoga adekvatna prenatalna skrb svakako treba uključivati i nadoknadu željeza. Premda je utjecaj deficita željeza majke na fetus još prijeporno pitanje, brojna ispitivanja potvrđuju hipotezu da je razina rezervi željeza u novorođenčeta u odnosu sa statusom rezervi željeza u majke. Isto tako zajednica majke i djeteta ovisna je o opskrbi željezom izvana, što je nužno za

prevenciju deficita željeza u majke i djeteta (8). U razvijenim zemljama nadoknadu željeza treba propisati ženama u trećem trimestru trudnoće kada su potrebe najveće. U zemljama u razvoju neadekvatan unos željeza hranom i prije trudnoće uvjetuje smanjene rezerve željeza pa se deficit pogoršava već rano u trudnoći. U tih žena opravdano je nadoknadu željeza početi odmah u početku trudnoće (8). Tijekom laktacije nešto su povećane potrebe za željezom, no budući da su normalne menstruacije inhibirane tijekom laktacije, potrebe za željezom u laktaciji odgovaraju onima u žena s normalnom menstruacijom.

Stadiji u razvoju deficita željeza

Prvi stadij deficita željeza je prelatentni stadij u kojem je smanjen uskladišteni dio željeza u hepatocitima i makrofazima jetre, slezene i koštane srži bez smanjenja razine željeza u serumu (5) (tablica 2). Ovaj stadij prepoznaje se po smanjenju količine željeza u koštanoj srži (bojenje berlinskim modrilom) i smanjenjem koncentracije feritina u serumu. U drugom, latentnom stadiju, nakon smanjenja uskladištenog željeza smanjuje se sadržaj željeza u plazmi, no koncentracija hemoglobina ostaje još u normalnim vrijednostima. Smanjen je postotak saturacije transferina željezom (povećana vrijednost UIBC i TIBC). MCV je još u normalnim vrijednostima, no u razmazu se može otkriti nešto mikrocyta. Povećana je količina slobodnog eritrocitnog protoporfirina (znak smanjenog stvaranja hema, tj. smanjene ugradnje željeza u protoporfirinski prsten). Konačno u trećem, kliničkom stadiju deficit željeza se očituje anemijom, tj. smanjenjem koncentracije hemoglobina.

Osim općenito poznatih simptoma i znakova anemije, deficit željeza uočljivo utječe na podnošenje napora i radnu sposobnost (9, 10), što je posljedica abnormalnosti u metabolizmu mišića. U djece se deficit željeza povezuje s nizom poremećaja u ponašanju: razdražljivost, poremećaj pažnje i gubitak interesa za okolinu, slabljenje rezultata u školi. Ovi poremećaji nestaju nakon uvođenja terapije željezom (9, 11).

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

U izraženoj anemiji zbog deficita željeza nalazi su vrlo tipični. Postoji mikrocytoza i hipokromija eritrocita, vidljiva

Tablica 2. Stadiji u razvitku deficita željeza

	Anemija zbog deficita željeza			
	Prelatentni	Latentni	Rana faza	Kasna faza
Fe u koštanoj srži	Sniženo	Nedostaje	Nedostaje	Nedostaje
Feritin u serumu	Snižen	<12 µg/L	<12 µg/L	<12 µg/L
Saturacija transferina	Normalna	<16%	<16%	<16%
SEP	Normalan	↑	↑↑	↑↑
Hemoglobin	Normalan	Normalan	8-14 g/L	<8 g/L
MCV	Normalan	Normalan	N ili ↓	↓
Drugo	Apsorpcija Fe↑			Promjene epitela

u razmazu krvi (anulociti), što se očituje abnormalnošću eritrocitnih indeksa: MCV i MCH su sniženi, u težim slučajevima i MCHC. Česta je trombocitoza, a katkad trombocitopenija. U koštanoj srži bojenjem berlinskim modrilom uočljivo je smanjenje udjela sideroblasta (eritroblasti s granulama željeza u citoplazmi) uz nestanak uskladištenog željeza u makrofazima koštane srži. Koncentracija željeza u serumu je snižena. Pri interpretaciji ovog nalaza, međutim, treba voditi računa o nizu faktora koji mogu rezultirati lažnom vrijednosti koncentracije željeza. U prvom redu to je mogućnost laboratorijske greške jer je metoda osjetljiva i na minimalnu kontaminaciju. Osim toga, na koncentraciju željeza u serumu utječe niz fizioloških i patoloških stanja. Koncentracija željeza ima svoj dnevni ritam, snižava se popodne i na večer, a najviša je između 7 i 10 sati dopodne. Smanjuje se također u vrijeme menstruacije. Željezo u serumu je sniženo u brojnim patološkim stanjima, najčešće kroničnim upalnim i malignim bolestima, ali i nakon kirurških zahvata, srčanog infarkta, tijekom kemoterapije te može sugerirati deficit željeza iako je količina željeza u organizmu normalna ili čak povišena. Peroralnu primjenu lijekova koji sadržavaju željezo treba obustaviti najmanje 24 h prije vadenja krvi, a poželjno je i duže. Nakon parenteralne primjene pripravka željeza vrijednosti su u serumu povišene i tjednima. Praktični savjet je stoga, svaki nalaz željeza koji odstupa od očekivanog u sklopu kliničke slike svakako ponoviti. Isto tako interpretacija nalaza željeza u serumu neadekvatna je bez istodobnog nalaza kapaciteta vezanja željeza (UIBC, TIBC), tj. količine transferina u krvi i postotka saturacije transferina željezom. Transferin je obično zasićen željezom 20-50%. U sideropeničnoj anemiji UIBC i TIBC su povišeni, a saturacija željezom je ispod 15%. Feritin u serumu je najkorisnija pretraga jer relativno dobro korelira s količinom željeza u organizmu. U anemiji zbog deficita željeza feritin je snižen ispod 12 µg/L i omogućava dijagnozu u 91% slučajeva, no kod kroničnih i malignih bolesti može umjereno porasti i biti u donjim normalnim vrijednostima i u prisutnosti deficita željeza, ali je manji od 50 do 60 µg/L. Slobodni eritrocitni protoporfirin povišen je u slučajevima smanjene sinteze hema kao što je deficit željeza, otrovanje olovom i dr. Vrlo senzitivna metoda je određivanje receptora za transferin u serumu koji je povišen pri deficitu željeza, ali ne i u anemiji kronične

bolesti. Diferencijalnodijagnostički anemiju zbog deficita željeza treba najčešće razlučiti od ostalih mikrocitnih anemija, no od praktičnog je značenja, razlikovati vrlo čestu anemiju kronične bolesti koja zbog svog specifičnog poremećaja u metabolizmu željeza često čini diferencijalnodijagnostičke teškoće. Najvažniji razlog za potrebu ovog razlikovanja jest što anemiju kronične bolesti ne treba liječiti željezom. Anemija kronične bolesti najčešće je normocitna i normokromna, ali može biti i mikrocitna. Koncentracija željeza u serumu je snižena, no vrijednosti transferina u serumu (UIBC i TIBC) obično su snižene ili normalne za razliku od pravog deficita željeza u kojem su povišene pa je postotak saturacije transferina željezom ovdje iznad 15%. Feritin je obično povišen. Katkad je, međutim, razlikovanje teško kada je moguća kombinacija činitelja. U tim slučajevima osobito je važna analiza koštane srži bojenjem na željezo, gdje je količina željeza smanjena u slučaju deficita, a normalna ili povećana u ostalim stanjima. Konačno, kad se ne mogu izvesti diferencijalne pretrage, dijagnozu može potvrditi odgovor na terapiju željezom. Ovaj terapijski pokušaj smije se provesti samo peroralnim preparatima željeza. U slučaju anemije zbog deficita željeza, za 1-2 tjedna opaža se blaža retikulocitoza (ovisno o težini anemije), a porast hemoglobina treba uslijediti za 3-4 tjedna. Ako ove promjene ne uslijede, a isključen je trajan gubitak krvi, očito je da se ne radi o anemiji zbog nedostatka željeza.

Liječenje anemije zbog nedostatka željeza

Liječenje anemije zbog deficita željeza u većini je slučajeva jednostavno i provodi se supstitucijom nekim od preparata željeza (tablica 3). Treba, međutim, naglasiti da je primjena željeza najčešće tek dio pristupa anemičnom bolesniku. Deficit željeza je obično samo rani znak neke znatno teže bolesti, npr. krvarenja iz probavnog trakta zbog maligne bolesti. Zbog toga je liječenje anemije željezom bez otkrivanja i liječenja osnovne bolesti vitium artis.

Dijeta kao supstitucijska terapija

Bolesnik treba uzimati raznoliku hranu koja sadržava sve prehrabne sastojke. Više mesa u hrani može povećati

Tablica 3. Standardni preparati željeza za peroralnu primjenu

PREPARAT	Količina Fe	Pakovanje	Prosječna dnevna doza
Fero-sulfat	40 i 100 mg	30 tbl	1do 2 tbl
Fero-fumarat	100 mg	30 caps	1 do 2 caps
Feroglicin-sulfat	100 mg tbl	30 tbl	1 tbl
(Orferon R tbl, PLIVA)			
Orferon sol, PLIVA	20 mg/ml sol (1 ml=20 kapi)	sirup 10 ml	10 do 15 kapi 1 do 2x
Feri-hidroksid s polimaltozom	100 mg tbl	30 tbl	1 tbl
Feri protein-sukcinitat	50 mg/ml	sirup 100 ml	1 žličica
Fero-glukonat	2,6 mg/ml	sirup 150 ml	1 do 2 žlice djeca 4 mg/kg

apsorbiranu količinu željeza s jedne strane zbog većeg sadržaja željeza u mesu (hemoglobin, mioglobin), a i zbog promotivnog učinka mesa na apsorpciju željeza (tzv. meat factor). Uzimanje prehrambenih sastojaka koji pojačavaju apsorpciju željeza uz obrok (npr. voćni sokovi koji sadržavaju askorbat) također je korisno. Biljna hrana u pravilu sadržava željezo u obliku koji se teško apsorbira, a ujedno zbog sadržaja fitata inhibira apsorpciju željeza u probavnom traktu. Koliko god spomenuti izbor dijete bio koristan pri prehrani zdravih ljudi profilaktički, niti jedna dijeta ne sadržava dovoljno željeza da bi se mogla iskoristiti terapijski. Npr. odrezak mesa sadržava tek 3 mg željeza, a za kompletan terapijski učinak u sideropeničnog bolesnika bilo bi potrebno uzimanje oko 4,5 kg mesa na dan. Zbog toga je u liječenju anemije zbog deficita željeza nužna primjena medicinskih preparata željeza.

Preparati željeza

Željezo se u terapijskom obliku nalazi za peroralnu, intramuskularnu i intravenoznu primjenu. Peroralnu primjenu treba preferirati u svakom mogućem slučaju (tablica 3), intramuskularna primjena je bolna i vezana uz moguće lokalne komplikacije, a intravenozna primjena je zahtjevnija za provođenje i također vezana uz moguće lokalne i sistemske potencijalno opasne nuspojave.

Na tržištu postoje brojni preparati željeza. Standardni pripravak i ujedno najjeftiniji oblik je fero-sulfat. Radi snalaženja u pravilnom izboru preparata i radi postizanja maksimalnog učinka treba se držati nekoliko jednostavnih pravila (12):

1. U odraslih osoba doza preparata željeza treba sadržavati 50-100 mg elementarnog željeza. Ove doze rjeđe uzrokuju nepoželjne nuspojave. Manje doze mogu rezultirati sporijim oporavkom.
2. Željezo se treba lako osloboditi u kiselom ili neutralnom želučanom soku ili duodenalnom soku (pH obično 5-6) jer se maksimalna apsorpcija zbiva kroz duodenalnu sluznicu. Preparati sa sporijim otpuštanjem željeza ili tzv. "enteric coated" preparati često oslobađaju željezo u dijelu crijevne sluznice gdje je apsorpcija slabija.
3. Jednom oslobođeno željezo treba se brzo resorbirati, što se postiže ponajprije fero-solima željeza (Fe II).
4. Nepoželjne nuspojave preparata željeza trebaju biti rijetke i minimalne. Među brojnim preparatima željeza nema dokaza da je u tom pogledu jedan bolji od drugoga.
5. Cijena liječenja treba biti što manja.
6. Ne preporuča se primjena preparata koji sadržavaju više sastojaka koji potencijalno djeluju na krvnu sliku.
7. Preparate željeza ne treba uzimati zajedno s hranom, inhibitorima produkcije klorovodične kiseline u želucu (cimetidin, ranitidin, omeprazol) ili s antacidima jer će time apsorpcija željeza biti bitno smanjena. Željezo treba uzimati u tri ili četiri dnevne doze 1 sat prije jela.

Treba naglasiti da terapiju željezom treba nastaviti još najmanje 3-6 mjeseci nakon normalizacije nalaza hemoglobina radi popunjavanja depoa željeza. Inače je česta ponovna pojava anemije. Indikacije za parenteralnu primjenu željeza su relativno rijetke i načelno treba inzistirati na peroralnoj primjeni s obzirom na znatno veći rizik parenteralne terapije. Najčešći razlozi za slab učinak peroralne terapije su: netočna dijagnoza, druga koegzistirajuća bolest, neredovito uzimanje lijeka, neadekvatan lijek ili nedovoljna doza, daljnji kontinuirani gubitak željeza (npr. krvarenjem) i malapsorpcija željeza. Parenteralni pripravak je nužno primijeniti u slučaju malapsorpcije, izrazite intolerancije peroralnih preparata željeza (što je vrlo rijetko), potrebe za primjenom veće doze od one koja se može uzeti oralno te nekooperativnosti bolesnika.

Profilaktička primjena željeza

Profilaktičku primjenu treba razmatrati u skupinama s visokim rizikom razvoja deficita željeza kao što su djeca, trudnice, adolescenti, davatelji krvi, žene s menstruacijama i bolesnici koji kontinuirano primaju visoke doze terapije aspirinom. Obično je dovoljna jedna tableta fero sulfata koja se radi smanjenja nuspojava može uzeti tijekom obroka. Zbog važnosti pojave nedostatka željeza u organizmu i iznimne proširenosti ove pojave u populaciji u cijelom svijetu brojni su pokušaji da se sustavnim obogaćivanjem hrane željezom smanji ili barem ublaži intenzitet ove pojave u ljudi. Ovi pokušaji nisu, međutim, donijeli bitan uspjeh ponajprije zbog česte pojave inhibitornog učinka sastava hrane u mnogim regijama u svijetu, a i zbog nedostatka idealnog sastojka hrane u kojem bi se željezo uspješno uklopilo (kao što je uspjelo npr. s jodiranjem soli). Unatoč tomu nadoknada željeza u dijelovima populacije koji su pod posebnim rizikom od nedostatka željeza i dalje se široko preporuča kao dio strategije javnog zdravstva.

Deficit vitamina B₁₂ i folata

Dobro je poznato da deficit vitamina B₁₂ i folata uzrokuje megaloblastičnu anemiju. Nakon otkrića i sinteze tih vitamina 1944. (folna kiselina), odnosno 1948. (vitamin B₁₂) dijagnostika i terapija megaloblastične anemije postala je relativno laka.

Ova dva vitamina, međutim, i dalje privlače pažnju istraživača i kliničara dobrim dijelom i zbog toga što njihov nedostatak pogađa i druga tkiva osim hematopoetskog, a napredak u dijagnostici doveo je do otkrića i blagih, pretkliničkih stanja deficita (13).

Oba ova vitamina potrebna su za normalnu staničnu proliferaciju jer sudjeluju u sintezi DNA. Deficit bilo kojeg od ovih vitamina dovodi do poremećene proliferacije i morfoloških promjena svih stanica koje se dijele (osobito krvotvornog i epitelnih tkiva), ali i nekih stanica živčanog sustava koje se ne dijele.

U svom klasičnom obliku deficit vitamina B₁₂ i folata očituje se makrocitnom, megaloblastičnom anemijom. Deficit ovih vitamina, međutim, mnogo je raširenija pojava i može biti odgovoran za široku lepezu neuroloških i psihijatrijskih poremećaja (14, 15, 16, 17) i u odsutnosti anemije i makrocitoze. Nadalje, povišena koncentracija homocisteina kao rezultat deficita vitamina B₁₂ i folata značajan je činitelj rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (17, 18), a deficit folata implicira se i u etiologiji nekih malignih bolesti (19). Deficit folata također je uključen u etiopatogenezu kongenitalnih abnormalnosti kao što su defekti neuralne cijevi (spina bifida i dr.) (20), a kongenitalni poremećaji metabolizma ovih vitamina u djece, što rezultira njihovim deficitom, očituju se neurološkim ili metaboličkim abnormalnostima i u odsutnosti anemije (21).

Metabolizam vitamina B₁₂ i folata

Folna kiselina (pteroilglutaminska kiselina) i vitamin B₁₂ (kobalamin) igraju ključnu ulogu u sintezi DNA i metabolizmu proliferirajućih stanica. U životinjskom metabolizmu kobalamin se pojavljuje u četiri oblika: kao cijano-kobalamin (CNCbl, vitamin B₁₂) i hidroksikobalamin (OHCbl) te dva oblika koja se sintetiziraju iz OHCbl i služe kao koenzimi: adenzilkobalamin (AdoCbl) i metilkobalamin (MeCbl) koji je glavni oblik kobalamina u ljudskoj plazmi. Kobalamin sintetiziraju mikroorganizmi. Nalazi se u mesu, ribi i mliječnim proizvodima, a nema ga u voću i povrću. Potrebe za vitaminom B₁₂ iznose oko 3 mcg na dan (1 do 5 mcg). S obzirom na to da su njegove rezerve u organizmu relativno velike (2 do 5 mg) u odnosu na potrebe, obično proteknu godine dok se deficit klinički manifestira. Dnevne potrebe se povećavaju u periodu rasta, stanjima hipermetabolizma i trudnoći (3).

U želucu se kobalamin oslobađa iz proteina i veže za unutarnji činitelj (intrinsic factor, IF). Kompleks kobalamina i IF-a veže se za specifični receptor u donjem dijelu tankog crijeva gdje se apsorbira u portalnu cirkulaciju vezan za transkobalamin II (TCII). TCII je pravi transportni protein i služi za prijenos vitamina B₁₂ iz crijeva ili iz skladišta do tkiva. Kobalofilini (haptokorini), također nazvani transkobalamini (TCI i TCIII) iako nemaju transportnu funkciju, također vežu kobalamin te je većina cirkulirajućeg kobalamina vezana uz TCI od kojeg kobalamin preuzimaju samo stanice jetre (3, 21).

Folati se nalaze u voću, povrću, gljivama i mesu, osobito jetri i bubregu. Kuhanjem se značajno smanjuje količina folata u hrani. Minimalna dnevna potreba za folatom je oko 50 mcg, ali dnevna količina u hrani mora biti oko 300 mcg s obzirom na spomenuti gubitak. Zalihe folata u organizmu u odnosu na potrebe su relativno male (oko 5 mg) pa se deficit folata očituje već nekoliko mjeseci nakon prestanka njegova unosa hranom. Povećane potrebe za folnom kiselinom javljaju se pri rastu, u trudnoći i laktaciji (povećane tri do šest puta), u alkoholizmu, kod hemolitičkih anemija, leukemija i drugih malignih bolesti. Glavno mjesto apsorpcije folata je proksimalni dio ileuma.

Biološki aktivni oblici folata postoje u reduciranom obliku kao tetrahidrofolati (THF) i nalaze se u različitim stadijima redukcije (metil, formil, metilen). Tetrahidrofolat sudjeluje kao kofaktor u nekoliko enzimskih reakcija potrebnih za sintezu timidina, purina i aminokiselina (serin i metionin) (3, 21).

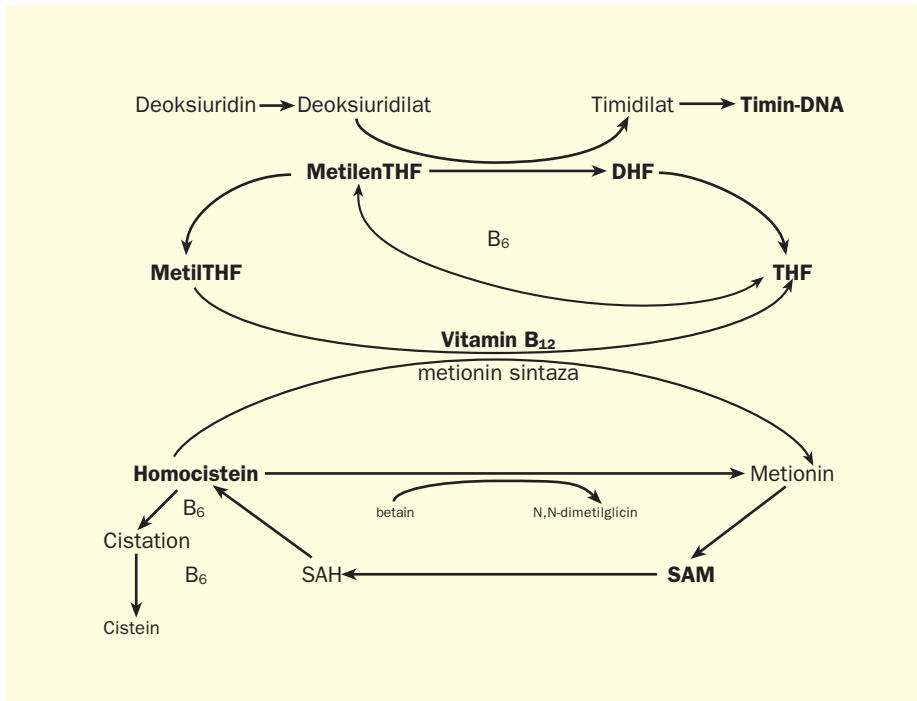
Megaloblastičnu anemiju nastalu zbog deficita vitamina B₁₂ i folne kiseline moguće je potpuno korigirati supstitucijskom terapijom odgovarajućim vitaminom. Anemija (ali ne i neurološki poremećaj) zbog deficita vitamina B₁₂ najvećim se dijelom može korigirati uzimanjem folne kiseline, no anemiju zbog deficita folata nije moguće korigirati supstitucijom vitamina B₁₂. To pokazuje da je u deficitu vitamina B₁₂ megaloblastična anemija zapravo rezultat poremećaja u metabolizmu folata.

Slika 2. shematski prikazuje ulogu folata i vitamina B₁₂ u metabolizmu DNA i metabolizmu homocisteina. Prikazane su dvije primarne metaboličke funkcije folata: sinteza DNA putem konverzije deoksiuridilata u timidilat te sinteza SAM (S adenzilmetionin) putem konverzije homocisteina u metionin. Ova druga reakcija posredovana je enzimom metionin sintazom i zahtijeva vitamin B₁₂ kao kofaktor. Homocistein se pokazuje ključnim faktorom u oštećenju nehematopoetskih tkiva s kardiovaskularnim, neurološkim i drugim poremećajima.

Za mehanizam kojim B₁₂ interferira s metabolizmom folata i kojim deficit obaju ovih vitamina dovodi do poremećaja u sintezi DNA, uzrokuje anemiju, a akumulacijom poglavito homocisteina i druga patološka stanja, najvjerojatnija je hipoteza o tzv. zamci za metilfolat (slika 2) (22). Pojednostavnjeno rečeno metil tetrahidrofolat (metil THF) nakuplja se pri deficitu B₁₂ u serumu, a ne metabolizira se u aktivni THF jer izostaje o vitaminu B₁₂ ovisna reakcija enzima metionin sintaze pri kojoj se metil THF demetilira u THF, a istodobno homocistein metilira u metionin. Posljedice su iste i pri deficitu folata (deficit metil THF). Rezultat je nedostatak THF, odnosno metilen THF koji je kofaktor za sintezu DNA s jedne strane te povećana količina homocisteina s druge strane (22, 23). Klinički najvažnija reakcija koja je ključni korak u sintezi DNA jest metilacija deoksiuridilata u timidilat. Neuropatija pri deficitu vitamina B₁₂ također se objašnjava izostankom reakcije enzima metionin sintaze koja je ovisna o vitaminu B₁₂ s posljedičnim smanjenjem S-adenozil metionina (SAM) i smanjenjem njegova odnosa prema S-adenozil homocisteinu (SAH). Ovo dovodi do smanjenja reakcije transmetilacije, uključujući metilaciju mijelina u SŽS-u nužnu za njegovo održanje (24).

Stadiji u razvoju deficita vitamina B₁₂ i folne kiseline

S obzirom na to da je dnevna potreba za vitaminom B₁₂ relativno malena u odnosu na njegovu ukupnu količinu u organizmu, u osobe u koje naglo prestane apsorpcija vitamina B₁₂, npr. nakon totalne gastrektomije, potrebno



Slika 2. Folati i vitamin B₁₂ u metabolizmu DNA i homocisteina

Legenda:

THF = tetrahidrofolat,

DHF = dihidrofolat,

SAM = S adenzilmetionin,

SAH = S adenzilhomocistein.

je dvije i više godina da se deficit i klinički manifestira. Ovaj proces se arbitrarno može podijeliti u četiri stadija (25, 26). U stadiju I (rana negativna bilanca B₁₂) samo je nivo TCII-B₁₂ u serumu snižen; u stadiju II (deplecija B₁₂) depoi B₁₂ su smanjeni i nivo TCI-B₁₂ snižen; stadij III (poremećen metabolizam) karakterizira abnormalan test supresije deoksiuridinom (dU); u stadiju IV (klinički manifestan poremećaj) postoji megaloblastična anemija s neuropatijom ili bez nje. Drugi sličan, nešto jednostavniji sistem stupnjevanja također razlikuje četiri stadija (27): stadij 0 u kojem je serumska koncentracija B₁₂ snižena; stadij I sa sniženom serumskom koncentracijom B₁₂ te metaboličkim abnormalnostima (visoka vrijednost u testu supresije dU, povišena vrijednost serumske metilmalonične kiseline (MMA) i homocisteina); stadij II sa supkliničkim abnormalnostima (blage neurološke i hematološke promjene bez anemije) te stadij III s blagim do izraženim kliničkim hematološkim i/ili neurološkim poremećajima. Ovakvo stupnjevanje implicira postojanje značajno veće populacije ljudi u stadiju 0, I i II nego u klinički prepoznatljivom stadiju III (odnosno IV), što odgovara opažanjima o velikoj učestalosti sniženja B₁₂ bez klasičnih kliničkih manifestacija, odnosno bez anemije.

Razvoj deficita folata također polazi od početnog stadija s negativnom bilancom folata, nakon kojeg slijedi stadij u kojem su depoi folata smanjeni te konačno nastupa stadij s jasnim metaboličkim, a zatim kliničkim abnormalnostima uzrokovanim deficitom folata (25). Deficit folata, međutim, razvit će se znatno brže od deficita vitamina B₁₂ s obzirom na to da je dnevna potreba za folatima količinski znatno veća, a ukupna količina u jetri približno jednaka onoj vitamina B₁₂. U skladu s time megaloblastična hematopoeza razvit će se već 5 mjeseci

nakon uskraćivanja folata u hrani. Kao i pri deficitu vitamina B₁₂, međutim, umjereni deficit folata pri tek nešto smanjenom unosu može dugo perzistirati s minimalnim do umjerenim metaboličkim promjenama (npr. porast homocisteina), ali bez anemije.

Suvremena dijagnostika deficita vitamina B₁₂ i folata

Moderna dijagnostika deficita pored određivanja koncentracije vitamina u serumu, a folata i u eritrocitima, određivanja njihovih metabolita (MMA, homocistein i dr.) i testa supresije dU, omogućava ranu dijagnozu te mogućnost prevencije težih kliničkih poremećaja, adekvatno liječenje već prisutnih poremećaja, a s pomoću testova otkrivanja uzroka deficita i njihovu korekciju (28).

Testovi za dijagnozu deficita vitamina B₁₂ i folata

Hematološki nalazi. Tipičan je nalaz makrocitoza, povišena vrijednost MCV-a, a može postojati anemija, trombocitopenija i leukopenija. Anemija, međutim, ne mora biti izražena, a MCV može biti u granicama normalnih vrijednosti (29). Treba znati da je makrocitoza prisutna i u nizu drugih hematoloških i nehematoloških poremećaja (mijelodisplazije, hemolitičke anemije, alkoholizam, bolesti jetre i dr.). Vrlo rani i karakterističan znak poremećene granulocitopoeze zbog deficita ovih vitamina je pojava neutrofila s hipersegmentiranim jezgrama. Ovaj znak nije sasvim specifičan (može se naći i pri deficitu željeza, pri bubrežnoj insuficijenciji, terapiji kortikosteroidima i citostaticima). Koštana srž je hipercelularna s do-

minacijom mladih oblika eritrocitopoeze (megaloblasta) koji odražavaju disocijaciju u sazrijevanju jezgre (koja za država nezreli izgled kao odraz poremećene sinteze DNA) i citoplazme (koja normalno sazrijeva i hemoglobinizira se). Karakterističan je nalaz pojava gigantskih metamijelocita. U blažim oblicima deficita ove promjene nisu izražene.

Određivanje koncentracije vitamina. Koncentracija vitamina B₁₂ i folata određuje se u serumu, a folat još i u eritrocitima. U primjeni je mikrobiološki test, test radiodilucije i kemiluminiscencije. Mikrobiološki test rabi mikroorganizme čiji je rast u direktnom odnosu s koncentracijom vitamina. Za određivanje vitamina B₁₂ rabe se *Euglena gracilis* i *Lactobacillus leichmannii*, a *Lactobacillus casei* za određivanje folata. Testovi radiodilucije i kemiluminiscencije su jednostavniji i brži ali manje precizni od mikrobiološkog testa te daju određeni udio lažno normalnih nalaza. Određivanje folata u eritrocitima daje bolju procjenu količine folata u organizmu nego određivanje u serumu i nije pod utjecajem uzimanja hrane i lijekova, no pod utjecajem je vrijednosti vitamina B₁₂. Pri deficitu folata snižena je vrijednost folata u serumu i eritrocitima, a vrijednost kobalamina je normalna. Pri deficitu kobalamina nivo kobalamina u serumu je snižen, ali je nivo folata u serumu povišen (nakupljanje metilTHF zbog izostanka njegova metaboliziranja u THF koje je ovisno o kobalaminu) (vidi sliku 2). Koncentracija folata u eritrocitima je, međutim, snižena zbog izostanka sinteze poliglutamata (tablica 4) (28).

Određivanje metabolita vitamina B₁₂ i folata. Homocistein i metilmalonična kiselina (MMA) u serumu najvažniji su metaboliti čije povećanje upućuje na deficit vitamina B₁₂ i folata (30). Povećan nivo homocisteina u serumu javlja se pri deficitu obaju vitamina i posljedica je poremećenog procesa biosinteze metionina iz homocisteina, procesa koji je ovisan o vitaminu B₁₂ (slika 2). Povećanje serumske MMA nalazi se samo pri deficitu vitamina B₁₂ i rezultat je poremećaja u konverziji metilmalonil CoA u sukcinil CoA, proces u kojem sudjeluje adenosilkobalamin kao koenzim.

Određivanje ovih metabolita ima posebnu važnost u

blažim deficitima vitamina pri kojima su promjene u krvnoj slici odsutne ili minimalne. Pod posebnim rizikom je starija, inače zdrava, populacija (31), a posebno starije osobe tijekom hospitalizacije ili koje žive u staračkom domu (32, 33). Povišena vrijednost ovih metabolita vrlo je senzitivna za otkrivanje deficita vitamina B₁₂, nešto manje osjetljiv za detekciju deficita folata. Čak i pri normalnim vrijednostima vitamina u serumu ovime se otkriva visoka prevalencija deficita, a vrijednosti se normaliziraju nakon supstitucijske terapije (34). Ova je činjenica osobito važna jer je povišenje koncentracije homocisteina važan faktor rizika za razvoj ateroskleroze i tromboze. Normalne vrijednosti isključuju postojanje deficita u slučajevima lažno niskih vrijednosti vitamina B₁₂ i folata te pri diferencijalnoj dijagnozi prema drugim stanjima s makrocitozom kao što je mijelodisplastični sindrom, neke limfoproliferativne bolesti i sl. Normalizacija vrijednosti metabolita nakon provedene supstitucijske terapije potvrđuje dijagnozu. Osim spomenutih moguće je mjerenje još nekih metabolita (tablica 4).

Test supresije deoksiuridinom (dU). Ovim testom ispituje se sinteza DNA procjenom sinteze timidilata iz deoksiuridilata i izvodi se na stanicama koštane srži (vidi sliku 2). Testom se mjeri ugradnja 3H timidina u DNA stanica nakon dodatka egzogenog dU koju normalno ovaj egzogeno dodani dU suprimira. U slučaju deficita vitamina ovaj metabolički put je poremećen i dU ne dovodi do supresije ugradnje 3H timidina (28). Test je vrlo osjetljiv i pouzdan, otkriva vrlo rani deficit vitamina i uočava razliku između deficita vitamina B₁₂ i folata (tablica 4). Pouzdan je i u diferencijalnoj dijagnozi prema drugim stanjima s makrocitozom (MDS, eritroleukemija, alkoholizam). Test se, međutim, ne izvodi rutinski osim u specijaliziranim laboratorijima.

Uzroci deficita vitamina B₁₂ i folata i testovi za njihovo otkrivanje

TEST	Deficit vitamina B ₁₂	Deficit folata
Vit. B ₁₂ u serumu	Snižen	Obično normalan
Folat u serumu	Normalan ili povišen	Snižen
Folat u eritrocitima	Snižen	Snižen
MMA u serumu	Povišena	Normalna
Homocistein u serumu	Izrazito povišen	Umjereno povišen
Cistation u serumu	Povišen	Povišen
N,N-dimetilglicin u serumu	Normalan	Povišen
N-metilglicin u serumu	Normalan	Povišen
2-metilcetrična kiselina	Povišena	Normalna
Test supresije dU	Abnormalan	Abnormalan
	Korigira se foliničnom kis.;	Korigira se svim oblicima
	djelomično se korigira	folata, ali ne kobalaminom
	kobalaminom; pogoršava	
	se metilTHF	

Tablica 4. Dijagnostički testovi u deficitu vitamina B₁₂ i folata

Deficit vitamina B₁₂ čest je u vegetarijanaca s obzirom na potpunu odsutnost kobalamina u biljnoj hrani. U ostalim slučajevima radi se o malapsorpciji B₁₂ iz probavnog trakta bilo zbog bolesti želuca (aklorhidrija, deficit IF), bilo zbog bolesti terminalnog ileuma kao mjesta apsorpcije B₁₂. Kod perniciozne anemije radi se o autoimunom atrofičnom gastritisu s manjkom IF-a, abnormalnosti IF-a ili njegovu kongenitalnom deficitu. Drugi oblici atrofičnog gastritisa, totalna ili parcijalna gastrektomija također dovode do poremećene apsorpcije vitamina B₁₂.

Zahvaljujući preciznijoj dijagnostici, identificiran je sindrom malapsorpcije vitamina B₁₂ iz hrane, tj. poremećaj pri kojem bolesnici u kojih se slobodni kristalni B₁₂ apsorbira normalno (i stoga imaju normalan rezultat Schillingova testa) nisu u stanju apsorbirati B₁₂ iz hrane koji je ondje vezan za proteine (35). Većina ovih bolesnika boluje od nekog oblika poremećaja funkcije želuca s aklorhidrijom ili hipoklorhidrijom kao što je gastritis, uključujući onaj uzrokovan s *Helicobacter pylori* ili uživanjem alkohola, nakon operacije želuca ili zbog primjene lijekova kao što su cimetidin, ranitidin ili omeprazol.

Bolesti terminalnog ileuma kao što je stanje nakon kirurške resekcije, Crohnova bolest, sindrom slijepe vijuge te neki kongenitalni poremećaji (Imerslund-Grasbeckova bolest) onemogućuju apsorpciju vitamina B₁₂. Najpoznatiji test kojim se otkriva uzrok i mjesto malapsorpcije B₁₂ je tzv. Schillingov test u kojem se primjenjuje oralna doza obilježenog radioaktivnog kobalamina te visoka parenteralna doza neobilježenog vitamina koja treba istisnuti iz organizma oralno primjenjeni obilježeni vitamin. Izlučivanje obilježenog vitamina, koje je u odnosu s apsorbiranom dozom, mjeri se u 24-satnom urinu. U drugom aktu izlučivanje se mjeri nakon dodatka IF. U sindromu malapsorpcije vitamina B₁₂ iz hrane klasični Schillingov test će biti normalan. Ovaj poremećaj može se otkriti modifikacijom Schillingova testa u kojem je vitamin B₁₂ umjesto u kristalnoj formi vezan za proteine (jaje, pileći serum, meso) (28). Za dijagnozu perniciozne anemije služi i dokaz anti-IF protutijela u serumu i protutijela za parijetalne stanice, nalaz biopsije sluznice želuca, dokaz aklorhidrije, odsutnosti proizvodnje IF-a, povišenje gastrina i smanjenje serumskog pepsinogena.

Deficit folata javlja se češće zbog nedovoljnog unosa hranom, ali i zbog malapsorpcije (3). Nedovoljan unos hranom čest je u starijih osoba, alkoholičara i osoba slabijeg socioekonomskog statusa. Čest je u slučajevima njegova relativno nedovoljnog unosa npr. u trudnoći, laktaciji i u nedonoščadi, ali i u hemolitičkoj anemiji, malignim i upalnim bolestima te psorijazi. Brojni lijekovi interferiraju s metabolizmom ili apsorpcijom folata kao što su neki citostatici (metotreksat), antibakterijski lijekovi (trimetoprim), sulfasalazin i antikonvulzivi. Malapsorpcija je posljedica bolesti jejunuma kao što su celijakija, kirurška resekcija, tropska sprue te infiltrativnih bolesti (limfom crijeva). Budući da je jetra glavno skladište folata, bolesti jetre mogu dovesti do deficita. Alkoholizam također dovodi do porasta homocisteina u plazmi (36).

Malapsorpcija folata može se otkriti mjerenjem koncentracije folata u serumu nakon uzete oralne doze folne kiseline. Pri dijagnozi malapsorpcije pomažu i drugi testovi za crijevnu malapsorpciju (D-ksilozni test, biopsija sluznice jejunuma).

Akutni deficit folata manifestira se naglo nastalom pancitopenijom (više leukopenijom i trombocitopenijom nego anemijom) i može nastati u osoba s preegzistentnim supkliničkim deficitom u stanju sepse.

Klinički poremećaji zbog deficita vitamina B₁₂ i folne kiseline osim anemije

Kardiovaskularne bolesti

Nakon prvih opažanja da je homocistein toksičan za vaskularni endotel danas je dobro poznato da je porast homocisteina u plazmi direktno povezan s većom učestalošću bolesti arterija i dubokom venskom trombozom rezultirajući povećanom incidencijom koronarne bolesti, infarkta miokarda, periferne arterijske bolesti i cerebrovaskularnog inzulta (17, 18, 37, 38, 39, 40, 41, 42). Rizik od povišenja homocisteina u plazmi za 5 μmol jednak je riziku povećanja kolesterola za 0,5 μmol/L (43).

Poremećaji razvoja, neurološki i psihijatrijski poremećaji

Deficit folata tijekom trudnoće ili upotreba lijekova koji interferiraju s metabolizmom folata imaju teratogeni učinak, što se očituje većom učestalošću pobačaja, kongenitalnih malformacija i poremećaja razvoja. Najnovija istraživanja nedvojbeno su potvrdila da folna kiselina primijenjena u vrijeme začeća u dozi od 4 mg na dan u 72% slučajeva sprečava razvoj defekata neuralne cijevi (spina bifida i dr.) u fetusa majki s istim defektom u prethodnoj trudnoći (44, 20).

Uloga folata, vitamina B₁₂ i homocisteina u neurološkim i psihijatrijskim poremećajima također je predmet intenzivnog istraživanja. Brojna opažanja upućuju na to da deficit folata i relativno blag deficit vitamina B₁₂ može utjecati na mentalne funkcije i ponašanje, uzrokovati depresiju (45) i druge psihološke poremećaje (46). Simptomi depresije najčešća su psihijatrijska manifestacija deficita folata (45, 47). Tu je i širok spektar neuroloških i psihijatrijskih poremećaja uključujući blage neurološke poremećaje (48), perifernu neuropatiju, oštećenje kognitivnih funkcija i čak demenciju (15, 17, 46, 49, 50) sve do subakutne kombinirane degeneracije kralježnične moždine (49, 51). Snižene vrijednosti folata i vitamina B₁₂ te povišene vrijednosti homocisteina nadene su u bolesnika s Alzheimerovom bolešću (52). U starosti je deficit vitamina B₁₂ i folata posebno čest i važan kao potencijalni uzrok neuroloških i psihijatrijskih poremećaja

Tablica 5. Nebematološke manifestacije deficita folata

Neurološke	Depresija, psihoza, periferna neuropatija, subakutna kombinirana degeneracija kralježnične moždine, defekti neuralne cijevi
Metaboličke	Povišenje homocisteina i drugih metabolita
Kardiovaskularne	Kardiovaskularne, periferne vaskularne i cerebrovaskularne bolesti s aterosklerozom i trombozom
Neoplastične	Preneoplastične promjene epitela cerviksa uterusa, gastrointestinalnog i plućnog epitela
Razvojne	Kongenitalne abnormalnosti (neuralne cijevi i druge)
Epitelne	Megaloblastične promjene

koje je moguće uspješno liječiti (31). Testove za određivanje folata treba učiniti i u sindromu kroničnog umora s obzirom na da velik dio ovih bolesnika ima snižene vrijednosti folata (53). Na temelju navedenog, u svakom neobjašnjenom psihijatrijskom ili neurološkom poremećaju treba učiniti testove kojima se otkriva deficit vitamina B₁₂ i folata (koncentracija u serumu, metaboliti).

Maligne bolesti

Deficit folata i vitamina B₁₂ može dovesti do povećane predispozicije za preneoplastične i neoplastične promjene epitelnih tkiva. Laboratorijska i klinička istraživanja pokazuju da sniženje folata potiče proces karcinogeneze, poglavito cerviksa uterusa i kolorektuma (19). Neka istraživanja su pokazala da dugotrajna profilaktička

primjena folne kiseline smanjuje rizik od nastanka karcinoma kolona (54), no ova opažanja zahtijevaju dodatnu potvrdu. DNA osoba s blagim deficitom folata pokazuje misinkorporaciju uracila, što može povećati rizik od razvoja raka (55), a sličan poremećaj nađen je i pri deficitu B₁₂.

Deficit folata također može dovesti do smanjene funkcije imunskog sustava smanjenjem fagocitne sposobnosti, humoralnog i celularnog imuniteta.

Profilaktička primjena folata i vitamina B₁₂

Obogaćivanje hrane folnom kiselinom provodi se ili se razmatra u mnogim zemljama. U SAD-u se folna kiselina dodaje hrani od žitarica radi smanjivanja incidencije defekata neuralne cijevi. U osoba srednje i starije dobi ovakvo obogaćivanje hrane podiže nivo folata u serumu i smanjuje koncentraciju homocisteina (56). Čini se, međutim, da je ovaj fenomen primarno vezan uz malapsorpciju vitamina B₁₂ te da bi hranu također trebalo obogaćivati kristalnim vitaminom B₁₂ kako bi se pogotovo starija populacija zaštitila od razvoja neuropatije (s obzirom na to da bi supstitucija samo folatom mogla prikriti deficit vitamina B₁₂) (57).

U zaključku treba istaknuti da, s obzirom na širok spektar opisanih različitih patoloških stanja do kojih može dovesti deficit vitamina B₁₂ i folata, posebnu i veću pažnju u budućnosti treba posvetiti detekciji i izbjegavanju čak i blagih deficita ovih vitamina, to više što je supstitucija relativno jednostavna.

Literatura

1. ABOUD CN, LICHTMAN MA. Structure of the marrow. U: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. (ur.) Williams Hematology. 5. izdanje, McGraw-Hill, Inc. New York, 1995; 25-38.
2. BEUTLER E. Composition of the erythrocyte. U: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. (ur.) Williams Hematology. 5. izdanje, McGraw-Hill, Inc. New York, 1995; 364-69.
3. LEE GR, HERBERT V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. U: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM: Wintrobe's Clinical Hematology, 10. izdanje, Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1999; 228-66.
4. FAIRBANKS VF i sur. Clinical disorders of iron metabolism, 2. izdanje, New York, Grune & Stratton, 1971.
5. LEE GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. U: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM: Wintrobe's Clinical Hematology, 10. izdanje, Williams & Wilkins Comp., Baltimore, 1999; 979-1010.
6. ANDREWS NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986-95.
7. FINCH C. Regulators of iron balance in humans. Blood 1994; 84:1697-702.
8. BLOT I, DIALLO D, TCHERNIA G. Iron deficiency in pregnancy: effects on the newborn. Curr Opin Hematol 1999; 6:65-70.
9. DALLMAN PR. Manifestations of iron deficiency. Semin Hematol 1982; 19:19.
10. EDGERTON VR i sur. Iron deficiency anemia and its effect on worker productivity and activity patterns. Br Med J 1979; 2:1546.
11. OSKI FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. Am J Dis Child 1979; 133: 315.
12. FAIRBANKS VF, BEUTLER E. Iron deficiency. U: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. (ur.) Williams Hematology. 5. izdanje, McGraw-Hill, Inc. New York, 1995., str. 490-511.
13. HOFFBRAND AV, HERBERT V. Nutritional anemias. Semin Hematol 1999; 36(Suppl 7): 13-23.
14. BOTEZ MI: Neuropsychiatric illness and deficiency of vitamin B12 and folate, in Zittoun J, Cooper BA (eds): Foliates and Cobalamins. New York, NY, Springer-Verlag 1989; 145-59.
15. LINDENBAUM J, HEALTON EB, SAVAGE DG i sur. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988;318:1720-28.

16. BOTTIGLIERI T, CRELLIN RF, REYNOLDS EH. Folate and neuropsychiatry. U: Bailey LB (ur.): Folate in health and disease. New York, NY, Dekker, 1995; 435-462.
17. GREEN R, MILLER JW. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: Hyperhomocystinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. *Semin Hematol* 1999; 36: 47-64.
18. GRAHAM IM, DALY LE, REFSUM HM i sur. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277:1775-81.
19. KIM Y-I, MASON JB. Folate, epithelial dysplasia and colon cancer. *Proc Assoc Am Physicians* 1995;107:218-27.
20. STEEGERS-THEUNISSEN RPM, BOERS GHJ, TRIJBELS FJM i sur. Maternal hyperhomocysteinemia: A risk factor for neural-tube defects? *Metabolism* 1994;43:1475-80.
21. ROSENBLATT DS, WHITEHEAD VM. Cobalamin and folate deficiency: Acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999; 36: 19-34.
22. WICKRAMASINGHE SN. The wide spectrum of unresolved issues of megaloblastic anemia. *Semin Hematol* 1999; 36: 3-18.
23. LAVOIE A, TRIPP E, HOFFBRAND AV: The effect of vitamin B12 deficiency on methylfolate metabolism and pteroylpolyglutamate synthesis in human cells. *Clin Sci Mol Med* 1974;47:617-30.
24. WEIR DG, SCOTT JM: The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. *Bailleres Clin Hematol* 1995;8:479-97.
25. HERBERT V. The 1986 Herman Award Lecture. Nutrition science as a continually unfolding story: The folate and vitamin B12 paradigm. *Am J Clin Nutr* 1987;46:387-402.
26. HERBERT V. Staging vitamin B12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr*1994/suppl;59:1213S-1222S.
27. CARMEL R. Subtle cobalamin deficiency, in Bhatt HR, James VHT, Besser GM i sur. (eds):*Advances in Thomas Addison's Diseases*, vol. 1. Bristol, England, Journal of Endocrinology Ld 1994; 281-94.
28. ZITTOUN J, ZITTOUN R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol* 1999; 36: 35-46.
29. CARMEL R: Pernicious anemia: The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988;148:1712-4.
30. ALLEN RH, STABLER SP, SAVAGE DG i sur. Diagnosis of cobalamin deficiency I: Usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:90-8.
31. PENNYPACKER LC, ALLEN RH, KELLY JP i sur. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1197-204.
32. BLUNDELL EL, MATHEWS JH, ALLEN SM i sur. Importance of low serum vitamin B12 and red cell folate concentrations in elderly hospital in patients. *J Clin Pathol* 1985; 38:1179-84.
33. MAGNUS EM, BACHE-WIIG JE, ANDERSON TR i sur. Folate and vitamin B12 (cobalamin) blood levels in elderly persons in geriatric homes. *Scand J Haematol* 1982;28:360-66.
34. NAURATH HJ, JOOSTEN E, REIZLER R i sur. Effects of vitamin B12, folate and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995;346:85-9.
35. CARMEL R, SINOW RM, SIEGEL ME i sur. Food cobalamin malabsorption occurs frequently in patients with unexplained low serum cobalamin levels. *Arch Intern Med* 1988;148:1715-19.
36. CRAVO ML, GLORIA LM, SELHUB J i sur. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: Correlation with folate, vitamin B12 and vitamin B6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63:220-24.
37. DEN HEIJER M, KOSTER T, BLOM HJ i sur. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
38. NYGARD O, NORDREHAUG JE, REFSUM H i sur. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-36.
39. SELHUB J, JACQUES PF, BOSTROM AG i sur. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery obstruction. *N Engl J Med* 1995;332:286-91.
40. MORRISON HI, SCHAUBEL D, DESMEULES M i sur. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996;275:1893-96.
41. VERHOEF P, STAMPFER MJ, BURING JE i sur. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: Relation with vitamins B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.
42. RIMM EB, WILLETT WC, HU FB i sur. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279: 364.
43. BOUSHEY CJ, BERESFORD SA, OMENN GS I SUR. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
44. MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-37.
45. ALPERT JE, FAVA M: Nutrition and depression: The role of folate. *Nutr Rev* 1997;55:145-9.
46. RIGGS KM, SPIRO A III, TUCKER K i sur. Relations of vitamin B12, vitamin B6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 306-14.
47. MAURIZIO F, BORUS JS, ALPERT J i sur. Folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:426-8.
48. KARNAZE DS, CARMEL R. Neurologic and evoked potential abnormalities in subtle cobalamin deficiency states, including deficiency without anemia and with normal absorption of free cobalamin. *Arch Neurol* 1990;47:1008-12.
49. SAVAGE DG, LINDENBAUM J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: Clinical aspects. *Megaloblastic anaemia*. *Bailleres Clin Hematol* 1995; 8: 657-78.
50. CARMEL R, GOTT PS, WATERS CH i sur. The frequently low cobalamin levels in dementia usually signify treatable metabolic, neurologic and electrophysiologic abnormalities. *Eur J Hematol* 1995; 54:245-53.
51. HEALTON EB, SAVAGE DG, BRUST i sur. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229-45.
52. CLARKE R, SMITH AD, JOBST KA i sur.. Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-55.

53. JACOBSON W, SAICH T, BORYSIEWITZ LK i sur. Serum folate and chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1993; 43:2645-7.
54. GIOVANUCCI E, STAMPFER MJ, COLDITZ GA i sur. Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the nurses' health study. *Ann Intern Med* 1998;129:517-24.
55. BLOUNT BC, MACK MM; WEHR CM i sur. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: Implication for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:3290-5.
56. JACQUES PF, SELHUB J, BOSTOM AG, i sur. The effect or folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
57. HERBERT V, BIGAQUETTE J: Call for endorsement of a petition of the Food and Drug Administration to always add vitamin B12 to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr* 1997;66:450-1.