

Μεταβολισμός σιδήρου στη περιγεννητική και τη νεογνική περίοδο

Ντουρντούφη Α., Ανδρονίκου Σ.

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Ντουρντούφη Α.

Μ.Ε.Ν.Ν., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
Ιωάννινα 451 10
Τηλ. 2651099-322 έως 328
E-mail: dourdufi@otenet.gr

Περίληψη

Ο σίδηρος (Fe) και οι παράγοντες που περιέχουν Fe παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή κυτταρική λειτουργία όλων των οργάνων και ιδιαίτερα στην μέγιστη ανάπτυξη και λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η έλλειψη Fe, όπως και το πλεόνασμα Fe, κατά την εμβρυϊκή, τη περιγεννητική και τη βρεφική περίοδο μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία πολλών συστημάτων, και να οδηγήσει μακροχρόνια σε βλάβες μη αναστρέψιμες ακόμα και όταν διορθωθεί η έλλειψη Fe. Η έλλειψη Fe της μητέρας κατά την κύηση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα, όπως και η προωρότητα είναι οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για την περιγεννητική έλλειψη Fe. Συγκέντρωση φερριτίνης <12μg/l στη μητέρα φαίνεται πως είναι η τιμή κάτω από την οποία θα επηρεαστούν και τα αποθέματα Fe του εμβρύου. Η διατήρηση κατάλληλης κατάστασης Fe της μητέρας κατά την κύηση όπως και του βρέφους, και κυρίως του προώρου, τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής είναι σημαντικός παράγοντας για την ομαλή ψυχοκινητική ανάπτυξη. Η παρουσία μεγάλης συγκέντρωσης Fe κατά τη περιγεννητική περίοδο μπορεί επίσης να βλάπτει τον ανώριμο αναπτυσσόμενο οργανισμό. Έτσι η διατήρηση της ομοιόστασης του Fe είναι σημαντική για την ομαλή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού.

Λέξεις κλειδιά: μεταβολισμός σιδήρου, έλλειψη Fe περιγεννητικής και νεογνικής περιόδου

Εισαγωγή

Ο σίδηρος (Fe) και οι παράγοντες που περιέχουν Fe παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή κυτταρική λειτουργία όλων των οργάνων και έχουν ιδιαίτερη σημασία για την μέγιστη ανάπτυξη και λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).^{1,2} Η έλλειψη Fe κατά την εμβρυϊκή, περιγεννητική, νεογνική και

βρεφική περίοδο μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία πολλών οργανικών συστημάτων, και να οδηγήσει μακροχρόνια σε βλάβες μη αναστρέψιμες ακόμα και όταν διορθωθεί η έλλειψη Fe. Η σοβαρή έλλειψη Fe της μητέρας κατά την κύηση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα

όπως και η προωρότητα είναι οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για την περιγεννητική έλλειψη Fe, εκτός από τις καταστάσεις οξείας αιμορραγίας.³ Επίσης η παρουσία μεγάλης συγκέντρωσης Fe κατά τη περιγεννητική περίοδο μπορεί να βλάπτει τον ανώριμο αναπτυσσόμενο οργανισμό λόγω της αδυναμίας του να αποβάλλει το πλεόνασμα Fe.^{4,5} Η διατήρηση της ομοιόστασης του Fe είναι σημαντική για την ομαλή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Η κατάλληλη κατάσταση Fe της μητέρας κατά την κύηση όπως και του βρέφους τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής είναι απαραίτητη για την κατάλληλη ωρίμανση του ΚΝΣ και για την μέγιστη κινητική και διανοητική εξέλιξη.^{1,2,3}

Σημασία του ρόλου του Fe

Ο Fe παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη ανάπτυξη λόγω της συμμετοχής του στη λειτουργία μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες όπως την οξυγόνωση των ιστών και τον ενεργειακό μεταβολισμό⁶ (Πίνακας 1). Ο Fe συμβάλλει στη μεταφορά οξυγόνου το οποίο συνδεδεμένο στην αιμοσφαιρίνη (Hb) και τη μυοσφαιρίνη αποδίδεται στους ιστούς μέσω των ενζύμων της αναπνευστικής αλύσου, κυρίως την καταλάση και το κυτόχρωμα. Επίσης είναι καταλύτης πολλών ενζυμικών αντιδράσεων, συμμετέχει στον αερόβιο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών, δρα σαν δομικό συστατικό εξασφαλίζοντας την ακεραιότητα του επιθηλίου των βλεννογόνων, συμβάλλει στην ομαλή λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και του ΚΝΣ.⁷

Η μεγαλύτερη ανάγκη Fe στην όψιμη εμβρυϊκή περίοδο και στην πρώιμη νεογνική είναι για τη σύνθεση της Hb. Ο ρόλος του Fe όμως στην ανάπτυξη των άλλων συστημάτων είναι επίσης σημαντικός, και κυρίως συμβάλλει στην ανάπτυξη και την ωρίμανση του ΚΝΣ.^{7,8} Ως εκ τούτου ο γρήγορα αναπτυσσόμενος εγκέφαλος του εμβρύου και του βρέφους και επομένως η εγκεφαλική λειτουργία και η νοητική εξέλιξη εξαρτώνται από τα επίπεδα Fe του οργανισμού.^{2,9-11}

Στο ΚΝΣ ο Fe είναι απαραίτητος για τη λειτουργία του ενεργειακού μεταβολισμού, την ανάπτυξη και τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων (νευρώνων και γλία), τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών (σεροτονίνη και ντοπαμίνη) όπως και τη μυελίνωση του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου και των κεντρικών νευρικών οδών.¹⁰ Η περιγεννητική έλλειψη Fe πιθανολογείται ότι επηρεάζει τη νευρο-ανάπτυξη μέσω του ρόλου που έχει ο Fe στις προαναφερόμε-

νες λειτουργίες. Βιοχημικά η έλλειψη Fe καταλήγει σε μείωση των πρωτεϊνών που περιέχουν αίμη, των ενζύμων που περιέχουν Fe και των αντιδράσεων όπου ο Fe εμπλέκεται ως συμπάραγοντας.¹² Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η έλλειψη Fe κατά την κύηση και τη γαλουχία είχε σαν αποτέλεσμα όχι μόνο την ελάττωση του Fe γενικά στον εγκέφαλο αλλά και ότι ο βαθμός της ελάττωσης διέφερε σημαντικά στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.⁷ Ορισμένες περιοχές όπως ο ιππόκαμπος και το ραβδωτό σώμα, που σχετίζονται με τη διαδικασία της μάθησης, φαίνονται ιδιαίτερα επιρρεπή στην έλλειψη Fe και βλάπτονται επιλεκτικά.¹³⁻¹⁶ Οι περισσότερες έρευνες που αφορούν τη μελέτη της έλλειψης Fe στο ΚΝΣ έχουν γίνει σε πειραματόζωα. Διαπιστώθηκε ότι ο εγκέφαλος των πειραματόζωων με έλλειψη Fe παρουσίαζε καθυστέρηση της μυελίνωσης, μειωμένη εναπόθεση μυελίνης και ανώμαλη αναλογία σφιγγολιπιδίων.¹⁷ Επίσης σημειώνονται αλλαγές στους νευροδιαβιβαστές όπως μειωμένα επίπεδα γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) γεγονός που οδηγεί σε επιδείνωση της νευροδιαβιβαστικής ρύθμισης των ορμονών του υποθαλάμου και της υπόφυσης που σχετίζεται με τη ρύθμιση της συμπεριφοράς.¹⁸ Η μείωση του αριθμού των υποδοχέων D2 της ντοπαμίνης έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της κινητικής δραστηριότητας και των διαδικασιών της μάθησης.¹⁹ Επιπλέον η ελάττωση των επιπέδων της σεροτονίνης, όπως και η αύξηση της φαινυλαλανίνης λόγω μειωμένης δραστηριότητας της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης οδηγεί στην καθυστέρηση της νευρικής ανάπτυξης, τη μείωση της προσοχής και της μαθησιακής ικανότητας.^{20,21} Κλινικές μελέτες σε ανθρώπινα βρέφη με σιδηροπενική αναιμία έδειξαν παράταση του χρόνου της κεντρικής αγωγιμότητας των προκλητών ακουστικών δυναμικών η οποία δεν διορθώνεται με τη χορήγηση Fe, που ενισχύει την υπόθεση της ανώμαλης μυελίνωσης από έλλειψη Fe.^{22,23}

Αποθέματα Fe στη γέννηση και παράγοντες που συμβάλουν στην κατάσταση σιδήρου του εμβρύου και του νεογνού

Η κατάσταση Fe του βρέφους εξαρτάται από τα αποθέματα Fe στη γέννηση, το ρυθμό της σωματικής του αύξησης και τη διαιτητική πρόσληψη Fe. Η εναπόθεση Fe στο έμβryo γίνεται κυρίως στο 3ο τρίμηνο της κύησης κατά τη διάρκεια του οποίου εναποτίθεται το 60% του συνολικού Fe του νεογνού.^{24,25} Τα αποθέματα Fe του εμβρύου εξαρτώνται από την πρόσληψη Fe μέσω του πλακούντα και

Πίνακας 1: Λειτουργική και δομική συμμετοχή του σιδήρου στον οργανισμό.

Αιμοσφαιρίνη και μυοσφαιρίνη: οξυγόνωση ιστών

Κυτοχρώματα: παραγωγή κυτταρικής ενέργειας (ATP) μέσω της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης

Σίδηρο-θειο-πρωτεΐνες: συμμετοχή στην αναπνευστική αλυσίδα και στη διαδικασία παραγωγή ενέργειας

Αντιοξειδωτικά ενζυματικά συστήματα (υπεροξειδάσες του υδρογόνου, καταλάση και υπεροξειδάση): προστατεύουν από την συσσώρευση υπεροξειδίου του υδρογόνου που μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή των κυτταρικών δομών μέσα από τη συγκέντρωση ελεύθερων ριζών

Άλλα ένζυμα: ακονιτάση: συμμετέχει στον κύκλο του Krebs

καρβοξυκινάση του φωσφοενολοπυροσταφυλικού: συμμετέχει στη νεογλυκογένεση

ριβονουκλεοτιδική αναγωγή: συμμετέχει στη σύνθεση DNA

υδροξυλάση της τυροσίνης και υδροξυλάση της τρυπτοφάνης που εμπλέκονται στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών

από την κατανάλωση Fe, και επομένως από τις παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να επηρεάζουν την πρόσληψη και την κατανάλωση.

Υπολογίζεται ότι ο συνολικός Fe στο τελειόμηνο νεογνό στη γέννηση είναι 268 mg (75mg/kg), και φτάνει τα 377 mg στο τέλος του 1ου χρόνου. Στη γέννηση το 75% του Fe βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το 10% στους ιστούς σαν πρωτεϊνικός Fe (μυοσφαιρίνη και κυτοχρώματα) και το 15% στις αποθήκες Fe σε μορφή φερριτίνη κυρίως και αιμοσιδηρίνη, στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.^{26,27}

Εκτίμηση της κατάστασης Fe στη γέννηση

Η κατάσταση Fe του νεογνού εκτιμάται συνήθως με τη μέτρηση της συγκέντρωσης της φερριτίνης ορού και των διαλυτών υποδοχέων της τρανσφερρίνης ορού (sTfR), τα οποία εκτιμούν αντίστοιχα τις αποθήκες Fe και τις ανάγκες Fe των κυττάρων, μαζί και με τους αιματολογικούς δείκτες της γενικής αίματος.²⁸⁻³⁰ Η συγκέντρωση της φερριτίνης στον ομφάλιο λώρο βρέθηκε να είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης της κατάστασης Fe του νεογνού, και του βρέφους, αργότερα.^{28,31} Η συγκέντρωση της φερριτίνης ορού αυξάνεται προοδευτικά στο έμβryo κατά τη διάρκεια της κύησης.³²⁻³⁴ Λίγες μελέτες δίνουν πληροφορίες για τα επίπεδα φερριτίνης του ομφάλιου λώρου στις διάφορες ηλικίες κύησης. Η μελέτη των Siimes και συν δείχνει μια μέση φερριτίνη ορού 45 μg/l στις 14-16 εβδομάδες κύησης και 200 μg/l στις 39 εβδομάδες.³² Οι Carpani και συν βρήκαν συγκέντρωση φερριτίνης ορού από 17,7 μg/l στις 18-20 εβδομάδες κύησης ως 56,8 μg/l στις 32-33 εβδομάδες, ενώ στα φυσιολογικά τελειόμηνα νεογνά από 100 ως 260μg/l.³³ Στη με-

λέτη των Siddappa και συν τα επίπεδα της φερριτίνης στον ομφάλιο λώρο αυξάνονται από μέσω όρο 63μg/l στις 23 εβδομάδες σε 171μg/l στις 40 εβδομάδες, και είναι τουλάχιστον >60μg/l στο τελειόμηνο νεογνό.³⁴ Στην παραπάνω μελέτη αναφέρονται τιμές φερριτίνης ορού (σε εκατοστιαίες θέσεις, ΕΘ) σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά μάρτυρες. Οι χαμηλότερες τιμές (5η ΕΘ) είναι παρόμοιες στα πρόωρα (<37 εβδομάδων κύησης) και στα τελειόμηνα νεογνά (≥37 εβδομάδων), <35 μg/l και <40 μg/l αντίστοιχα (Πίνακας 2). Η καμπύλη τιμών της φερριτίνης ορού ανά ηλικία κύησης που δημιουργήθηκε σε αυτή τη μελέτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί αν ένα νεογνό είναι σε αυξημένο κίνδυνο έλλειψης ή υπερφόρτωσης Fe (Σχήμα 1).³⁴

Η συγκέντρωση της φερριτίνης αλλάζει σημαντικά κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής και αναφέρεται ότι η χαμηλή φερριτίνη ορού στον ομφάλιο λώρο σχετίζεται με χαμηλή φερριτίνη ορού αργότερα στη βρεφική ηλικία.³⁵⁻³⁸

Η συγκέντρωση των διαλυτών υποδοχέων της τρανσφερρίνης ορού του ομφάλιου λώρου φαίνεται πως αντανακλά την ερυθροποιητική δραστηριότητα του νεογνού, όμως η φτωχή συσχέτιση της με τους άλλους δείκτες της κατάστασης Fe κάνει αμφίβολη τη χρήση της.^{39,40} Υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της φερριτίνης και των υποδοχέων της τρανσφερρίνης στον ομφάλιο λώρο. Τα χαμηλά αποθέματα Fe του εμβρύου αποδεικνύονται από τη χαμηλή συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό του ομφάλιου λώρου (φερριτίνη <60μg/l).⁴¹⁻⁴⁴

Παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση Fe του νεογνού (Πίνακας 3)

Ο ολικός Fe του νεογνού στη γέννηση εξαρτάται

από το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης του, από καταστάσεις όπως υπέρταση, διαβήτης, κάπνισμα και πιθανώς από την κατάσταση Fe της μητέρας. Επίσης εξαρτάται από μαιευτικούς παράγοντες όπως η απώλεια αίματος στον τοκετό και ο χρόνος απολίνωσης του ομφαλίου λώρου.³ Η καθυστέρηση της απολίνωσης του ομφαλίου λώρου κατά 30-120 sec μεταγγίζει το νεογνό με 20-30 ml/kg βάρους σώματος (BΣ) και αυξάνει τα αποθέματα Fe στη γέννηση κατά περίπου 15-25 mg/kg BΣ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη κατάσταση Fe τους 2-3 πρώτους μήνες ζωής σε τελειόμηνα βρέφη.⁴⁵ Αυτή η πρακτική φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευνοϊκή για τα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρα με έλλειψη Fe, βρέφη με βάρος γέννησης (BΓ) <3000 g και εκείνα που δεν πήραν τροποποιημένο γάλα ενισχυμένο με Fe.⁴⁶

Μεταφορά Fe στο έμβryo

Ο πλακούντας παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της μεταφοράς και εναπόθεσης Fe στο έμβryo.³² Υπάρχει ένα σύστημα ενεργής πλακουντιακής μεταφοράς του Fe από τη μητέρα στο έμβryo όπου συμμετέχουν ρυθμιστικές πρωτεΐνες του Fe όπως η IRP-1 (iron regulatory protein). Όταν η κατάσταση Fe της μητέρας είναι φτωχή, ο αριθμός των υποδοχέων της τρανσφερρίνης του πλακούντα αυξάνεται με αποτέλεσμα περισσότερος Fe να προσλαμβάνεται από τον πλακούντα και να μεταφέρεται στο έμβryo. Η ρύθμιση της εναπόθεσης Fe στο έμβryo φαίνεται να εξαρτάται από τις ανάγκες του ίδιου του εμβρύου.⁴⁷ Η ελάττωση των αποθεμάτων Fe του εμβρύου προκαλεί την αύξηση της δεσμευτικής ικανότητας της IRP-1 με αποτέλεσμα την αύξηση της μεταφοράς Fe μέσω του πλακούντα.⁴⁸

Η κύρια μεταφορά του Fe από τη μητέρα προς το έμβryo γίνεται μετά την 30η εβδομάδα κύησης και με ενεργό τρόπο, έτσι ήπια ή μέτρια έλλειψη Fe της μητέρας δεν επηρεάζει την πρόσληψη Fe από το έμβryo.^{24,25} Η μεταφορά Fe προς το έμβryo υποστηρίζεται από σημαντική αύξηση της απορρόφησης Fe από τη μητέρα κατά την κύηση και ρυθμίζεται από τον πλακούντα.^{49,50} Εν τούτοις υπάρχουν ενδείξεις ότι η ικανότητα αυτού του συστήματος μπορεί να είναι ανεπαρκής όταν η μητέρα έχει σημαντική έλλειψη Fe ή το έμβryo μεγάλες ανάγκες όπως σε περιπτώσεις αυξημένης ερυθροποίησης του εμβρύου και αδυναμία των ρυθμιστικών συστημάτων του πλακούντα να ανταποκριθούν στις αυξημένες ανάγκες Fe.

Περιγεννητική έλλειψη Fe⁸

Περιγεννητική ανεπάρκεια Fe συμβαίνει όταν η παροχή Fe από τη μητέρα στο έμβryo δεν ανταποκρίνεται στις ανάγκες του εμβρύου. Ο πρόωρος τοκετός σε μία περίοδο όπου δεν έχουν ολοκληρωθεί τα αποθέματα Fe είναι μια αιτία χαμηλών αποθεμάτων Fe στη γέννηση και προδιαθέτει τα πρόωρα νεογνά σε έλλειψη Fe εντός των 2-3 πρώτων μηνών ζωής. Ο βαθμός της σιδηροπενίας είναι ανάλογος με το βαθμό της προωρότητας.⁵¹ Χωρίς παροχή συμπληρώματος Fe, τα αποθέματα Fe των προώρων νεογνών, που δεν έχουν μεταγγιστεί κατά τη νοσηλεία τους, επαρκούν για την υποστήριξη της ερυθροποίησης μέχρι το διπλασιασμό του βάρους γέννησης τους, δηλαδή περίπου μέχρι το 2ο μήνα ζωής.⁵²

Παθήσεις της κύησης στη μητέρα όπως διαβήτης, σοβαρή υπέρταση τέτοια που προκαλεί ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, όπως και το κάπνισμα, είναι οι πιο συχνές αιτίες περιγεννητικής έλλειψης Fe στα τελειόμηνα νεογνά.⁸ Και οι δύο τελευταίες περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από χρόνια ενδομήτρια υποξία που συνοδεύεται από αναπληρωματική ερυθροποίηση, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη ανάγκη Fe. Για κάθε γραμμάριο αιμοσφαιρίνης που συντίθεται χρειάζεται επιπλέον 3,47 mg Fe.⁵³ Περίπου το 50% των νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR) παρουσιάζουν έλλειψη Fe στη γέννηση, όπως φαίνεται από τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης στον ορό του ομφαλίου λώρου (φερριτίνη <60μg/l).⁵³ Οι αποθήκες Fe του ήπατος και του εγκεφάλου είναι ελαττωμένες στα IUGR νεογνά, ενώ η αιμοσφαιρίνη είναι συνήθως φυσιολογική, αφού προτεραιότητα δίνεται στην ερυθροποίηση. Στις σοβαρές περιπτώσεις, ο Fe του εγκεφάλου μπορεί να είναι ως και 33% χαμηλότερος του φυσιολογικού.⁵⁴

Οι μελέτες που έχουν γίνει όσον αφορά την επίδραση της κατάστασης Fe της μητέρας στο έμβryo είναι αντιφατικές. Αυτό που επικρατεί είναι ότι ήπιες μορφές έλλειψης Fe ή σιδηροπενικής αναιμίας στη μητέρα δεν επηρεάζουν τα αποθέματα Fe του εμβρύου.⁵⁵⁻⁵⁹ Συγκέντρωση φερριτίνης <12μg/l στη μητέρα φαίνεται πως είναι η τιμή κάτω από την οποία θα επηρεαστούν και τα αποθέματα Fe του εμβρύου.⁴¹ Το 14% των τελειομένων νεογνών μητέρων με έλλειψη Fe έχουν συγκέντρωση φερριτίνης ορού <30μg/l στη γέννηση.⁴² Αλλά ακόμα και εκείνα που έχουν επαρκή αποθέματα στη γέννηση βρέθηκε ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν έλλειψη Fe σε ηλικία 6-12 μηνών.^{44,49,59} Μια άλλη αιτία έλλειψης Fe είναι η χρόνια ενδομήτρια απώλεια αίματος όπως η έμβryo-εμβρυϊκή μετάγγιση.⁸

Πίνακας 2: Εκατοστιαίες θέσεις φερριτίνης ορού ομφαλίου λώρου φυσιολογικών τελειομήνων και προώρων νεογνών.³⁴

Εκατοστιαία θέση	Φερριτίνη ορού ομφαλίου λώρου (μg/l)				
	5η	25η	50η	75η	95η
Τελειόμηνα (≥37εβδομάδες)	40	84	134	200	309
Πρόωρα (<37εβδομάδες)	35	80	115	170	267

Επίδραση της κατάστασης Fe της μητέρας στα επίπεδα Fe του εμβρύου

Η επίπτωση της έλλειψης Fe είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ακόμα και στις αναπτυγμένες χώρες. Από έλλειψη Fe πάσχει το 30- 50% των γυναικών κατά την κύηση και φτάνει ως 80% στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{41,57,59}

Οι ανάγκες Fe στην κύηση αυξάνονται συνολικά κατά 1000 mg λόγω της αύξησης του όγκου αίματος της μητέρας και των αναγκών του πλακούντα και του εμβρύου.⁵⁷

Τα κατάλληλα επίπεδα Fe της μητέρας στην κύηση φαίνεται πως βοηθούν στην πρόληψη επιπλοκών όπως αυξημένη νοσηρότητα της μητέρας, και σιδηροπενική αναιμία στην κύηση που αποτελεί κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και χαμηλού ΒΓ νεογνό.⁶⁰ Η χορήγηση συμπληρώματος Fe στην μητέρα κατά τα δύο τελευταία τρίμηνα της κύησης είναι μια κοινή πρακτική που φαίνεται πως όχι μόνο προλαμβάνει τις προαναφερόμενες επιπλοκές αλλά επίσης βελτιώνει το ΒΓ του νεογνού.^{61,62} Επίσης τα νεογνά των μητέρων που έπαιρναν συμπλήρωμα Fe στην κύηση είχαν σημαντικά ψηλότερη συγκέντρωση φερριτίνης ορού σε σχέση με εκείνα των μητέρων που δεν έπαιρναν Fe.⁶²

Επιπλέον βρέθηκε ότι το κάπνισμα έχει αρνητική συσχέτιση με τη φερριτίνη του ομφαλίου λώρου. Τα νεογνά καπνιζόντων μητέρων έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης ομφαλίου λώρου σε σχέση με εκείνα των μη καπνιζόντων.⁶³ Το κάπνισμα σχετίζεται με αύξηση των αναγκών Fe λόγω της αυξημένης ερυθροποίησης σαν αποτέλεσμα της υποξίας του εμβρύου.^{28,63} Η διακοπή του καπνίσματος και η προφυλακτική χορήγηση Fe στη μητέρα κατά την κύηση μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση Fe κατά τη βρεφική ηλικία.²⁸

Επιθυμητή πρόσληψη σιδήρου για την κάλυψη των αναγκών των τελειομήνων και των προώρων νεογνών

Οι ανάγκες Fe μετά τη γέννηση εξαρτώνται από τα αποθέματα Fe στη γέννηση, το χρόνο έναρξης της

ερυθροποίησης και το ρυθμό αύξησης του βρέφους.

Μεταγεννητική μεταβολή της ερυθροποίησης

Κατά τους 3-4 πρώτους μήνες της ζωής υπάρχει μια φυσιολογική πτώση της αιμοσφαιρίνης (30-50%) λόγω ελάττωσης της ερυθροποίησης, λύση των γερασμένων εμβρυϊκών ερυθροκυττάρων και αύξηση του ενδαγγειακού όγκου αίματος, όπως επίσης και μια προοδευτική αλλαγή της αιμοσφαιρίνης από εμβρυϊκή σε τύπου ενήλικα, λόγω της αλλαγής του περιβάλλοντος από υποξικό ενδομήτριο σε ένα περιβάλλον πλούσιο σε οξυγόνο εξωμήτριο. Το πλεόνασμα των εμβρυϊκών ερυθροκυττάρων καταβολίζεται και το βρέφος εξοικονομεί Fe που προστίθεται στα ήδη υπάρχοντα αποθέματα Fe.³ Κατά την περίοδο της «φυσιολογικής αναιμίας» η Hb μπορεί να φτάσει ως 10-11g/dl μεταξύ 6ης και 8ης εβδομάδας ζωής στα τελειόμηνα νεογνά, και 6-8g/dl στα πρόωρα νεογνά, 1 ως 4 εβδομάδες νωρίτερα απ' ότι στα τελειόμηνα και ονομάζεται «αναιμία της προωρότητας».³ Ο Fe που απελευθερώνεται από τη λύση των ερυθροκυττάρων (3,47 mg Fe ανά γραμμάριο Hb) αποθηκεύεται και αυτό αντανakλάται από την παροδική αύξηση της φερριτίνης τον πρώτο μήνα ζωής.³²

Στο υγιές τελειόμηνο νεογνό τα αποθέματα Fe μαζί και με την παροχή Fe από το γάλα εξασφαλίζουν τις ανάγκες Fe τους 4-6 πρώτους μήνες της ζωής του βρέφους. Μετά τον 4ο-6ο μήνα σε πολλά βρέφη τα αποθέματα Fe αρχίζουν και εξαντλούνται, οι ανάγκες Fe αυξάνουν σημαντικά έτσι το βρέφος εξαρτάται αποκλειστικά από την παροχή Fe από τη δίαιτα του, γάλα και στερεές τροφές, για την κάλυψη των αναγκών του.⁶⁴ Στα βρέφη με τεχνητή διατροφή χορηγείται τροποποιημένο γάλα εμπλουτισμένο με Fe, και από τον 6ο μήνα εισάγονται τροφές πλούσιες σε Fe ή ενισχυμένες με Fe.⁶⁵⁻⁶⁸ Στα βρέφη που θηλάζουν αποκλειστικά φαίνεται πως ο Fe του μητρικού γάλατος επαρκεί για τη διατήρηση του ισοζυγίου Fe τους 6 πρώτους μήνες ζωής.^{64,69}

Ο συνολικός Fe του οργανισμού, που είναι σχετικά σταθερός μέχρι την ηλικία των 4 μηνών, πρέπει να αυξηθεί κατά 70% μεταξύ 4 και 12 μηνών για να

επιτραπεί η σύνθεση αίματος, μυών και άλλων ιστών που συμβαίνει παράλληλα με τη γρήγορη αύξηση του οργανισμού σε αυτή την περίοδο. Ο όγκος αίματος του βρέφους τριπλασιάζεται τον 1ο χρόνο ζωής. Όταν λαμβάνονται υπόψη η αύξηση και οι απώλειες κατά τον 1ο χρόνο ζωής, εκτιμάται ότι οι καθημερινές ανάγκες του Fe που πρέπει να απορροφάται είναι μεταξύ 0.55 και 0.75 mg για να διατηρηθούν επαρκή αποθέματα Fe.⁶⁵⁻⁶⁷

Εκτιμάται ότι οι ανάγκες Fe του τελειομήνου νεογνού για την κάλυψη των αναγκών του και για τη διατήρηση των αποθεμάτων Fe είναι 0,1mg/kg/ημέρα μεταξύ 4-6 μηνών (περίπου 280 mg Fe κατά τον 1ο χρόνο ζωής για να διατηρηθούν τα αποθέματα Fe). Έτσι συνιστάται να χορηγείται συμπληρωματικά Fe 1mg/kg/ημέρα ως 15mg/ημέρα στα τελειομήνα βρέφη.^{65-67,70,71}

Πολλοί παράγοντες μπορεί να συμβάλουν στην έλλειψη Fe στη βρεφική ηλικία, οι πιο σημαντικοί είναι ο χαμηλός Fe στη γέννηση (φερριτίνη ορού <60μg/l) (πρόωρα νεογνά, νεογνά διαβητικών μητέρων, IUGR), η απώλεια αίματος, η γρήγορη αύξηση κατά τη βρεφική περίοδο, και η χαμηλή περιεκτικότητα και βιοδιαθεσιμότητα του Fe των τρο-

φών.^{34,38,59} Πιο επιρρεπή είναι τα βρέφη χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, η χαμηλή ποιότητα της τροφής, η έλλειψη ενημέρωσης για τη σωστή διατροφή και η αυξημένη νοσηρότητα. Η χορήγηση γάλατος αγελάδας τον 1ο χρόνο ζωής είναι ο πιο σταθερός παράγοντας κινδύνου που επηρεάζει την κατάσταση Fe.⁷²

Τα πρόωρα νεογνά γεννιούνται με χαμηλά αποθέματα Fe, αναλογικά χαμηλότερα όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης (HK) όπως αναφέρεται πιο πάνω.³²⁻³⁴ Όπως και στα τελειομήνα νεογνά η συγκέντρωση της Hb ελαττώνεται μεταγεννητικά, αλλά με πιο γρήγορο ρυθμό και σε χαμηλότερα επίπεδα και η ερυθροποίηση ξεκινάει νωρίτερα απ' ό τι στα τελειομήνα νεογνά.⁷³ Με την έναρξη της ερυθροποίησης, η συγκέντρωση της φερριτίνης του ορού ελαττώνεται γρήγορα.⁷⁴ Έτσι χωρίς συμπληρωματική παροχή Fe τα πρόωρα νεογνά που δεν έχουν μεταγγιστεί κατά τη νοσηλεία τους έχουν επαρκή αποθέματα Fe για την υποστήριξη της ερυθροποίησης μέχρι περίπου το 2ο μήνα ζωής.^{52,75} Ο γρήγορος ρυθμός αύξησης του σώματος των προώρων, με την αντίστοιχη αύξηση του όγκου αίματος και της Hb απαιτεί αυξημένη παροχή και εναπόθε-

Πίνακας 3: Παράγοντες που επηρεάζουν την κατάσταση Fe κατά την περιγεννητική περίοδο.

Καταστάσεις που προκαλούν έλλειψη Fe

Μεγάλη έλλειψη Fe της μητέρας (σιδηροπενική αναμία με αιμοσφαιρίνη <6,5g/l και φερριτίνη <12μg/l

Διαβήτη μητέρας

Κάπνισμα μητέρας

Υπέρταση μητέρας (με πλακουντιακή ανεπάρκεια)

Πρόωρος τοκετός

Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης

Πολύδυμη κύηση

Οξεία αιμορραγία (έμβρυο- εμβρυϊκή μετάγγιση, έμβryo-μητρική μετάγγιση, αιμορραγία του πλακούντα ή του ομφαλίου λώρου)

Γρήγορη απολίνωση του ομφαλίου λώρου στη γέννηση

Αφαιμαξομετάγγιση

Πρακτικές περιορισμού της μετάγγισης των νεογνών

Χρήση ερυθροποιητίνης χωρίς ανάλογη χορήγηση Fe

Καθυστέρηση χορήγησης Fe

Μεταγεννητική απώλεια αίματος από τις αιμοληψίες ή από απώλεια αίματος πχ από το γαστρεντερικό σύστημα

Καταστάσεις που προκαλούν πληθώρα Fe

Έμβryo-εμβρυϊκή μετάγγιση (μεταγγιζόμενο έμβryo)

Καθυστέρηση απολίνωσης του ομφαλίου λώρου

Μεταγγίσεις αίματος

Υπερβολική ή πρόωμη χορήγηση Fe

ση Fe.⁵¹ Επιπλέον η μη αναπλήρωση της απώλειας αίματος κατά τη νοσηλεία τους από τις αιμοληψίες και η χορήγηση ερυθροποιητίνης συμβάλλουν στην περαιτέρω ελάττωση των αποθεμάτων Fe των προώρων.

Επιπτώσεις της περιγεννητικής έλλειψης Fe

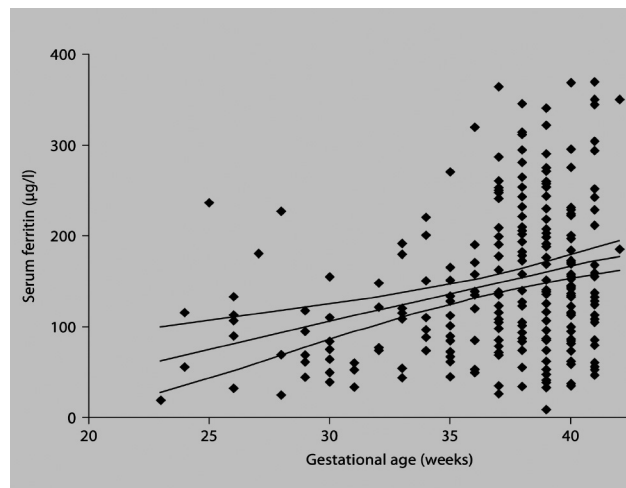
Η αναιμία είναι η πιο γνωστή παρενέργεια της έλλειψης Fe, είναι όμως εξαιρετικά σπάνια στην περιγεννητική περίοδο και δεν αποτελεί δείκτη έλλειψης Fe. Η συγκέντρωση της φερριτίνης ορού στον ομφάλιο λώρο είναι καλός δείκτης της κατάστασης Fe του νεογέννητου. Επίπεδα φερριτίνης ομφάλιου λώρου <35μg/l υποδεικνύουν ελάττωση ως >70% των αποθεμάτων Fe. Πριν εκδηλωθεί η αναιμία έχει επέλθει σημαντική ελάττωση των αποθεμάτων Fe του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, κυρίως του πλακούντα και του ήπατος αρχικά, και μετά της καρδιάς, του εγκεφάλου και των μυών, με αποτέλεσμα την πιθανή διαταραχή της ανάπτυξης και τη δυσλειτουργία αυτών των οργάνων. Παθολογοανατομικές μελέτες σε νεογνά διαβητικών μητέρων με φτωχή ρύθμιση της γλυκόζης έδειξαν ελάττωση των αποθεμάτων Fe ως 90% στο ήπαρ, 55% στην καρδιά και 40% στον εγκέφαλο.⁷⁶

Η περιγεννητική έλλειψη Fe επηρεάζει αρνητικά την αύξηση και τη λειτουργία πολλών οργάνων όπως την καρδιά, το αναπνευστικό σύστημα, το μυϊκό σύστημα (υποτονία, αδυναμία), το γαστρεντερικό σύστημα, το αμυντικό σύστημα (αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων), το ενδοκρινολογικό σύστημα (αυξημένη ινσουλινική ευαισθησία, ελαττωμένα επίπεδα θυροξίνης), τον εγκέφαλο (πνευματική και διανοητική ανάπτυξη), και ίσως τη σωματική ανάπτυξη.^{7,77-82} Επίσης η περιγεννητική έλλειψη Fe έχει αναφερθεί να ευθύνεται για αστάθεια της θερμοκρασίας.⁸³

Οι πιο σημαντικές και μακροχρόνιες όμως αρνητικές επιπτώσεις της περιγεννητικής έλλειψης Fe είναι εκείνες στη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη.^{2,11} Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι η σιδηροπενική αναιμία έχει ως αποτέλεσμα χαμηλή γνωστική και κινητική ανάπτυξη, χαμηλές σχολικές επιδόσεις, προβλήματα συμπεριφοράς και άλλες νευρολογικές δυσλειτουργίες.¹¹

Επίδραση της περιγεννητικής έλλειψης Fe στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος

Η πιο σημαντική αρνητική επίπτωση της έλλειψης Fe στην περιγεννητική περίοδο είναι οι διαταραχές που μπορεί να έχει στην ανάπτυξη του ΚΝΣ και στην ψυχοκινητική εξέλιξη.¹¹ Μέχρι πρόσφατα δεν



Σχήμα 1: Συγκέντρωση φερριτίνης ορού σε σχέση με την ηλικία κύησης.³⁴

είχε δοθεί μεγάλη σημασία στην περιγεννητική έλλειψη Fe κυρίως γιατί πιστεύονταν ότι τα νεογνά δεν επηρεάζονται από την έλλειψη Fe της μητέρας τους, παρά μόνο αν αυτή είχε σοβαρή αναιμία.⁴⁹

Η έλλειψη Fe στην περιγεννητική και τη βρεφική ηλικία, και στα πρόωρα αλλά και στα τελειόμηνα νεογνά σχετίζεται με άμεσες όπως και μακροχρόνιες διαταραχές της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες ακόμα και όταν διορθωθεί η έλλειψη Fe.^{10,34,84}

Μελέτες συσχέτισαν την περιγεννητική έλλειψη Fe με τη συμπεριφορά του νεογνού. Οι Wachs TD και συν βρήκαν ότι τα νεογνά με χαμηλή Hb και χαμηλό Fe στον ομφάλιο λώρο παρουσιάζουν διαταραχή της συμπεριφοράς τους την 1η εβδομάδα ζωής όπως μεγαλύτερο βαθμό αρνητικού συναισθήματος και χαμηλότερα επίπεδα εγρήγορης και ικανότητας να ηρεμήσουν.⁸⁵ Επίσης οι Vaughn J και συν αναφέρουν υψηλά επίπεδα ευερεθιστότητας στα νεογνά μητέρων με έλλειψη Fe.⁸⁶

Πρόωρα νεογνά με σιδηροπενική αναιμία (Hb ≤10g/dl και φερριτίνη ορού ≤76μg/l) παρουσιάζουν ανώμαλα νευρολογικά αντανακλαστικά στη διορθωμένη ηλικία κύησης των 36 εβδομάδων.⁷⁷

Μελέτες ηλεκτροφυσιολογίας έδειξαν ότι τα παιδιά διαβητικών μητέρων με συγκέντρωση φερριτίνης ορού στον ομφάλιο λώρο <35μg/l στη γέννηση είχαν παθολογική διαχείριση της μνημονικής αναγνωσιμότητας γρήγορα μετά τη γέννηση που παρέμενε και στη βρεφική ηλικία παρά τη διόρθωση των αποθεμάτων Fe, σε ηλικία 9 μηνών.^{38,87,88} Οι Tamura και συν περιγράφουν διαταραχές της ομιλίας και των λεπτών κινητικών δεξιοτήτων με μεγα-

λύτερη συχνότητα σε παιδιά ηλικίας 5 ετών που είχαν φερριτίνη ομφαλίου λώρου στις χαμηλότερες ΕΘ (<76 µg/l, <25η ΕΘ) σε σχέση με εκείνα που είχαν φερριτίνη στις μεσαίες ΕΘ.⁸⁴ Τα προαναφερόμενα επίπεδα φερριτίνης ομφαλίου λώρου είναι πάνω από εκείνα που συνήθως σχετίζονται με εμφανή επίδραση στην ερυθροποίηση, όμως τα αποθέματα Fe στα διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένου και του ΚΝΣ ελαττώνονται πριν εμφανιστούν διαταραχές στην ερυθροποίηση.⁷⁶ Έτσι τα νεογνά με φερριτίνη ομφαλίου λώρου στις χαμηλότερες ΕΘ για την ηλικία κύησης^{34,84} θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να διορθώνεται έγκαιρα η έλλειψη Fe πριν την εγκατάσταση της αναιμίας αφού η περιγεννητική έλλειψη Fe φαίνεται να έχει άμεσες αλλά και μακροχρόνιες αρνητικές επιπτώσεις στην νευροαναπτυξιακή εξέλιξη.^{2,10,11,84} Στα τελειόμηνα νεογνά φαίνεται να επηρεάζεται κυρίως η νοητική εξέλιξη ενώ στα πρόωρα η κινητική.^{84,87} Μία μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη που αφορούσε θηλάζοντα βρέφη έδειξε θετική επίδραση της πρώιμης χορήγησης Fe, μεταξύ 10 και 60 μήνα, στην κινητική ανάπτυξη και στην οπτική οξύτητα σε ηλικία 12 μηνών.⁸⁹ Επίσης καλύτερη εξέλιξη παρουσίασαν πρόωρα νεογνά που πήραν συμπλήρωμα Fe σε ηλικία 2 εβδομάδων σε σχέση με εκείνα που πήραν Fe μετά το 2ο μήνα ζωής.⁹⁰ Μια σειρά μελετών δείχνει ότι η σιδηροπενική αναιμία ακόμα και η έλλειψη Fe χωρίς αναιμία επηρεάζουν την ικανότητα της προσοχής, την εγρήγορηση και τη μάθηση των βρεφών και των εφήβων.^{10,11} Μελέτη των Lozoff B και συν⁹¹ έδειξε ότι σε ηλικία 12 μηνών είχε σιδηροπενική αναιμία το 3,1% και 22,6% αντίστοιχα των βρεφών που έπαιρναν φόρμουλα εμπλουτισμένη με Fe ή με χαμηλή περιεκτικότητα Fe. Οι δύο ομάδες διαφέρανε όσον αφορά την πνευματική και διανοητική ανάπτυξη αλλά δεν διαφέρανε στις συνολικές δοκιμασίες.⁹¹ Τα βρέφη που δεν πήραν συμπλήρωμα Fe επεξεργαζόταν τις πληροφορίες με πιο αργό τρόπο. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι τα τελειόμηνα βρέφη έχουν όφελος στην νοητική τους εξέλιξη από τη χορήγηση συμπληρώματος Fe στη βρεφική ηλικία.⁹¹⁻⁹³ Μελέτες έδειξαν ότι τα βρέφη με έλλειψη Fe με ή χωρίς αναιμία έχουν φτωχότερη ψυχοκινητική ανάπτυξη.^{93,94} Η έγκαιρη χορήγηση Fe πιθανώς να προλαμβάνει ή/και να αναστρέφει τις αρνητικές επιπτώσεις στο ΚΝΣ.⁹²

Δινητικά αρνητικές επιπτώσεις της περίσσειας Fe

Λόγω της συσχέτισης της έλλειψης Fe με αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ψυχοκινητικής εξέλιξης

συχνά συστήνεται χορήγηση συμπληρωματικού Fe. Όμως δεν υπάρχει μηχανισμός ρύθμισης της αποβολής Fe από τον ανθρώπινο οργανισμό, αντίθετα με αυτό που ισχύει για άλλα διατροφικά ιχνοστοιχεία. Έτσι η υπερβολική χορήγηση Fe σε σχέση με τις ανάγκες στα νεογνά και τα βρέφη μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση Fe του οργανισμού και συσσώρευση του στα διάφορα όργανα με αποτέλεσμα τον κίνδυνο παρενεργειών.⁹ Συνήθως δεν αναφέρεται συσσώρευση Fe με την εντερική χορήγηση Fe σε συνηθισμένες δόσεις. Ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην υπερφόρτωση Fe είναι οι πολλαπλές μεταγγίσεις, που συμβαίνει κυρίως στα πολύ πρόωρα νεογνά και η χορήγηση υψηλών δόσεων Fe σαν παρεπόμενη θεραπεία με ερυθροποιητίνη.⁹⁵

Η παρουσία μεγάλης συγκέντρωσης Fe κατά την περιγεννητική περίοδο μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις και κυρίως στα πρόωρα νεογνά με ανώριμη ενδογενή ρύθμιση του Fe και ανώριμο αντιοξειδωτικό σύστημα και χαμηλή δεσμευτική ικανότητα του Fe.^{5,96} Ο περίσσιος Fe μπορεί να αλληλεπιδρά στο μεταβολισμό άλλων ιχνοστοιχείων όπως του ψευδαργύρου (Zn) και του χαλκού (Cu), να αυξάνει το οξειδωτικό στρες και να επηρεάζει την κυτταρική λειτουργία μέσω των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (βλάβη του DNA, υπεροξειδωση λιπιδίων, οξειδωση πρωτεϊνών).^{4,97-99} Η πληθώρα ελεύθερου Fe στα πρόωρα νεογνά μπορεί να ευθύνεται για την ανάπτυξη νοσημάτων όπως χρόνια πνευμονική νόσο, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, μέσω των ελεύθερων ριζών οξυγόνου.^{97,100-102}

Επίσης σαν προοξειδωτικός παράγοντας μπορεί θεωρητικά να αυξήσει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου και καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως και τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων και γαστρεντερικών διαταραχών.

Ο Fe ως γνωστός τροφικός παράγοντας για πολλά παθογόνα βακτηρίδια, όταν χορηγείται σε θηλάζοντα βρέφη, μπορεί να κορέσει τη λακτοφερρίνη του μητρικού γάλατος ελαττώνοντας έτσι τις αντιμικροβιακές του ιδιότητες.⁴

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ των προαναφερομένων παρενεργειών όσον αφορά την ενίσχυση με Fe των τροποποιημένων γαλάτων. Είναι όμως φρόνιμο να χρησιμοποιείται η μικρότερη δυνατή ενίσχυση Fe προς αποφυγή των παρενεργειών.¹⁰²

Ο Fe θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή στα νεογνά και κυρίως στα πρόωρα νεογνά, με στόχο πάντα τη διατήρηση ομοιόστασης Fe.

Πρόληψη και αντιμετώπιση της περιγεννητικής έλλειψης Fe

Η επάρκεια Fe της μητέρας κατά την κύηση εξασφαλίζει την καλύτερη παροχή Fe στο έμβρυο. Έτσι πρέπει να ελέγχεται η κατάσταση Fe όλων των γυναικών κατά την κύηση, και προτιμότερο, όταν είναι δυνατόν να τους εξασφαλιζεται επάρκεια Fe πριν την κύηση.⁵⁷

Οι ανάγκες Fe της εγκυμονούσας γυναίκας αυξάνονται κατά την κύηση, γι' αυτό το λόγο πρέπει να τους χορηγείται συμπλήρωμα Fe. Η δόση συμπληρώματος Fe που συνήθως συστήνεται είναι 27 mg ημερησίως. Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η χορήγηση 40 mg Fe ημερησίως από την 18η εβδομάδα κύησης αποτρέπει την έλλειψη Fe κατά και μετά την κύηση σε >90% των γυναικών στις αναπτυγμένες χώρες.¹⁰³ Δόσεις Fe ως 100 mg ημερησίως μπορεί να χρειάζονται σε περιοχές με μεγάλη συχνότητα έλλειψης Fe.¹⁰⁴ Η θεραπεία της μητέρας με έλλειψη Fe έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταφορά Fe στο έμβryo ακόμα και εις βάρος της μητέρας,¹⁰⁵ και επιπλέον η συγκέντρωση της φερριτίνης ορού είναι αυξημένη όχι μόνο στη γέννηση αλλά και σε ηλικία 3 μηνών σε βρέφη μητέρων που πήραν συμπλήρωμα Fe κατά την κύηση.^{41,104}

Ενδείξεις χορήγησης Fe

Στα υγιή τελειόμηνα νεογνά φαίνεται πως τα αποθέματα Fe στη γέννηση είναι επαρκή για τις ανάγκες του βρέφους τους 4-6 πρώτους μήνες της ζωής του. Ενδείκνυται η χορήγηση μητρικού γάλατος ως την ηλικία των 5-6 μηνών τουλάχιστον. Όταν το βρέφος συνεχίζει να θηλάζει αποκλειστικά μετά τον 6ο μήνα συνιστάται η χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου (1-2 mg/kg/ημέρα),¹⁰⁶ κυρίως στις υπό ανάπτυξη χώρες, και η έναρξη στερεών τροφών ενισχυμένων με σίδηρο.¹⁰⁷ Όταν το βρέφος δεν θηλάζει να χορηγείται τροποποιημένο γάλα ενισχυμένο με σίδηρο (0,5-0,9mg/dl) τουλάχιστον τους 12 πρώτους μήνες. Η χορήγηση αγελαδινού γάλατος δεν συνιστάται τον 1ο χρόνο ζωής.¹⁰⁸

Σε ειδικές ομάδες παιδιών με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σιδηροπενίας χορηγείται προληπτικά σίδηρος σε καθημερινή βάση. Στα πρόωρα (πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά <1500g και <32-34 εβδομάδες ΗΚ) συνιστάται χορήγηση Fe από το στόμα σε δόση 2-4 mg/kg/ημέρα (μέγιστη χορήγηση 15 mg/ημέρα) όταν διπλασιάσουν το βάρος γέννησης δηλαδή περίπου από τη χρονολογική ηλικία των 2 μηνών, και χορηγείται για τουλάχιστον

ένα χρόνο.^{52,65,67,109} Η χορήγηση Fe πρέπει να καθυστερεί στα νεογνά που πήραν πολλαπλές μεταγγίσεις και που έχουν υψηλή συγκέντρωση φερριτίνης.³⁴ Παρακολούθηση για επάρκεια Fe χρειάζονται τα πρόωρα μεγαλύτερης ΗΚ (34-37 εβδομάδων) και τα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης για την ΗΚ. Οι ανάγκες Fe των λιποβαρών τελειομήνων νεογνών είναι άγνωστες.

Είναι απαραίτητο να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος (φερριτίνη και αιματοκρίτης) τουλάχιστον σε ηλικία 6-9 και 18 μηνών σε όλα τα βρέφη.^{65,67} Στα βρέφη ειδικών ομάδων υψηλού κινδύνου, πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης ενδείκνυται έλεγχος νωρίτερα από τον πρώτο μήνα ζωής και ανά πιο συχνά διαστήματα (ανά 2-3 μήνες) ως τουλάχιστον την ηλικία των 2-3 χρονών. Οι διεθνείς εταιρίες όπως η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP) και η Ευρωπαϊκή Παιδιατρική Εταιρία Διατροφής (ESPGHAN) δεν προσδιορίζουν πότε ακριβώς να γίνεται έλεγχος της κατάστασης Fe στα πρόωρα νεογνά.^{65,67} Οι Siddappa και συν συστήνουν να γίνεται έλεγχος της κατάστασης Fe των προώρων νεογνών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και πριν την έξοδο από την Μονάδα Νεογνών και να εκτιμάται η φερριτίνη ορού ανάλογα με την ηλικία κύησης.³⁴ Προτείνουν να χορηγείται ποσότητα συμπληρωματικού Fe ανάλογα με τα επίπεδα φερριτίνης ορού κατά την έξοδο από τη μονάδα. Στα πρόωρα νεογνά με χαμηλή φερριτίνη (<35 μg/l, <5η ΕΘ) να χορηγείται μεγαλύτερη δόση Fe (π.χ. 4,3mg/Kg ΒΣ). Επίσης αναφέρουν ότι τα πρόωρα νεογνά με χαμηλή φερριτίνη στη γέννηση ή κατά τη νοσηλεία τους, που δεν έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος, μπορεί να ωφελούνται από την πρόωμη χορήγηση Fe, π.χ. από 2 εβδομάδων χρονολογικής ηλικίας αντί τον 1ο με 2ο μήνα ζωής που συνήθως συστήνεται. Αντίθετα θα πρέπει να αναβάλλεται η χορήγηση Fe ή και να ελαττώνεται η δόση Fe στα νεογνά με υψηλή φερριτίνη ορού (>90η ΕΘ για τη διορθωμένη ηλικία). Επίσης προτείνουν την παρακολούθηση της κατάστασης Fe όλων των προώρων νεογνών κατά τη νοσηλεία τους, σε χρονολογική ηλικία 2 μηνών και στη συνέχεια κάθε 2 μήνες μέχρι τον 6ο μήνα. Μετά τον 6ο μήνα θα πρέπει να συνεκτιμάται η φερριτίνη μαζί και την αιμοσφαιρίνη ως τουλάχιστον τον 18ο-24ο μήνα όπως συστήνεται και από τις διεθνείς παιδιατρικές εταιρίες διατροφής.^{34,65,67}

Iron metabolism in perinatal and neonatal period

Ntourntoufi A., Andronikou S.

Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina, Greece

Correspondence: Ntourntoufi A.,
University of Ioannina
P.O. Box 1186, Ioannina 45110
Tel.: +30 2651099-322 έως 328
E-mail: dourdufi@otenet.gr

Summary

Iron and iron-containing compounds play a significant role in normal cellular function of all organs and specially in optimal growth and function of central nervous system. Iron deficiency as well as iron excess during fetal, perinatal, neonatal and infant period can result in dysfunction of many organ systems and have long term adverse effects that may not recover even after iron correction. Maternal iron deficiency during pregnancy, diabetes mellitus, hypertension, as well as prematurity are the most frequent causes of perinatal iron deficiency. Maternal ferritin concentration < 12 µg/l appears to be the threshold below which fetal iron accretion is affected. Maintaining iron sufficiency in pregnant woman and in infancy, and mostly in preterm infants, during the first two years of life is important for normal neurodevelopment. Excess of iron concentration during the perinatal period may also be detrimental for the growing infant. The maintenance of iron homeostasis is very important for normal organ function.

Key words: Iron metabolism, iron deficiency in perinatal and neonatal period

Βιβλιογραφία

- World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. WHO/NHD/01.3. Geneva: WHO; 2001
- Lozoff B. Perinatal iron deficiency and the developing brain. *Pediatr Res* 2000;48:137-139.
- Rao R and Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fet Neonat Med* 2007; 12:54-63.
- Lönnerdal B, Kelleher SL. Iron metabolism in infants and children. *Food Nutr Bull* 2007;28:S491-499
- Lackmann GM, Hesse L, Tollner U. Reduced iron-associated antioxidants in premature newborn suffering intracerebral hemorrhage. *Free Rad Biol Med* 1996; 20:407-409.
- Beard J. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131:S568-580.
- Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003; 133:S1468-1472.
- Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 438:124-129.
- Domellof M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:329-335.
- Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64:S34-43.
- Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development on children. *J Nutr* 2001;131:649-668
- Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency; non-hematological manifestations [Review]. *Prog Food Nutr Sci* 1991;15:255-283.
- Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Fetal iron deficiency disrupts the maturation of synaptic function and efficacy in area ca1 of the developing rat hippocampus. *Hippocampus* 2005;15:1094-1102.
- de Ungria M, Rao R, Wobken JD, Luciana M, Nelson CA, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase (cytox) activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr Res* 2000;48:169-176.
- Rao R, de Ungria M, Sullivan D, Wu P, Wobken JD, Nelson CA et al. Perinatal brain iron deficiency increases the vulnerability of rat hippocampus to hypoxic ischemic insult. *J Nutr* 1999; 129:199-209.
- de Regnier RA, Nelson CA, Thomas K, Wewerka S, Georgieff MK. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000; 137:777-784.
- Yu GS, Steinkirchen TM, Rao GA, Larkin E. Effect of prenatal iron deficiency on myelination in rat pups. *Am J Pathol* 1986;125:620-624
- Mishra K, Agarwal KN. Effect of maternal iron deficiency GABA shunt pathway of developing rat brain. *Indian J Exp Biol* 1990;28:466-469.
- Youdim MB, Ben-Shachar D, Yehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:607-617.
- Shukla A, Agarwal KN, Chansuria JP, Taneja V. Effect of latent iron deficiency on s-hydroxytryptamine metabolism in rat brain. *J Neurochem* 1989; 52:730-735.
- Makler B, Person R, Miller LR, Finch CA. Iron defi-

- ciency in the rat: effects on phenylalanine metabolism. *Pediatr Res* 1979; 13:1010-1011.
22. Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 months: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:683-690.
 23. Algarin 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; 53:217-222.
 24. Singla PN, Gupta VK, Agarwal KN. Storage iron in human foetal organs. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:701-706.
 25. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child* 1951; 26:205-214
 26. Josephs HW. Iron metabolism and the hypochromic anaemia of infancy. *Medecine* 1953; 32:125-157.
 27. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:86-118
 28. Hay G, Refsum H, Whitelaw A, Melbye E, Hang E and Borch-Johnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborn and their association with iron status during the first 2 years of life. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:64-73.
 29. Cook JD. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:319-332.
 30. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Szajewska H, Weaver LT. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough? A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:337-345.
 31. Mac Phail AP, Charlton RW, Bothwell TH, Torrance JD. The relationship between maternal and infant iron status. *Scand J Haematol* 1980; 25:141-150.
 32. Siimes ASI, Siimes MA. Changes in the concentration of ferritin in the serum during fetal life in singletons and twins. *Early Human Dev* 1986; 13:47-52.
 33. Carpani G, Marini F, Ghisoni L, Buscaglia M, Sinigaglia E, Moroni G. Red cell and plasma ferritin in a group of normal fetuses at different ages of gestation. *Eur J Haematol* 1992; 49:460-462.
 34. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007; 92:73-82
 35. Fleming RE. Cord serum ferritin levels, fetal iron status and neurodevelopment outcomes: correlations and confounding variables. *J Pediatr* 2002; 140:145-148.
 36. Siimes MA, Addiego JE Jr, Dallman PR. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood* 1974; 43:581-590.
 37. Michaelson KF, Milman N, Samuelson G. A longitudinal study of iron status in healthy Danish infants: effect of early iron status, growth velocity and dietary factors. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1035-1044.
 38. Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, Deregnier RA. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J Pediatr* 2002; 141: 405-409.
 39. Choi JW, Kim CS, Lee J, Pai SH. Erythropoietic activity and soluble transferrin receptor level in neonates and maternal blood. *Acta Paediatr* 2000; 89:675-679.
 40. Kuiper-Kramer EP, Baerts W, Bakker R, van Eyck J, van Raan J, van Eijk HG. Evaluation of the iron status of the newborn by soluble transferrin receptors in serum. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36:17-21.
 41. Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, Gomez-Almaguer D. Suboptimal fetal iron acquisition under a maternal environment. *Arch Med Res* 2005; 36:598-602.
 42. Kelly AM, MacDonald DJ, McDougall An. Observations on maternal and fetal ferritin concentrations at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:338-343.
 43. Singla PN, Tyagi M, Shankar R, Dash D, Kumar A. Fetal iron status in maternal anaemia. *Acta Paediatr* 1996; 85:1327-1330.
 44. Colomer J, Colomer C, Gutierrez D, Jubert A, Nolasco A, Donat J et al. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990; 4:196-204.
 45. van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialized countries: a systemic review. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24:3-16.
 46. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Equia-Liz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1997-2004.
 47. Georgieff MK, Berry SA, Wobken JD, Leibold EA. Increased placental iron regulatory protein-1 expression in diabetic pregnancies complicated by fetal iron deficiency. *Placenta* 1999; 20:87-93
 48. Bradley J, Leibold EA, Harris ZL, Wobken JD, Clarke S, Zumbrennen KB, Eisenstein RS, Georgieff MK. Influence of gestational age and fetal iron status on IRP activity and iron transporter protein expression in third-trimester human placenta. *Am J Phys Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287:R894-R901.
 49. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1280-45
 50. Harris ED. New insights into placental iron transport. *Nutr Rev* 1992; 50:329-331.
 51. Haga P. Plasma ferritin concentration in preterm infants in cord blood and during the early anemia of pre-

- maturity. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69:637-641.
52. Ehrenkranz RA. Iron, folic acid, and vitamin B12. In: Tsang RC, Luca A, Uaruy R, Zlotkin S, editors. *Nutritional needs of the preterm infant. Scientific basis and practical guidelines*. William & Wilkins; New York: 1993; p. 177-194.
 53. Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, Weisdorf SA, Georgieff MK. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. *J Pediatr* 1987; 111:283-286.
 54. Georgieff MK, Mills MM, Gordon K, Wobken JD. Reduced neonatal liver iron concentration after uteroplacental insufficiency. *J Pediatr* 1995; 127:308-311.
 55. Halvorson S. Commentary Iron balance between mother and infant during pregnancy and breastfeeding. *Acta Paediatr* 2000; 89:625-627.
 56. Paiva A de A, Rondo PH, Pagliusi RA, Latorre M do R, Cardoso MA, Gondim SS. Relationship between the iron status of pregnant women and their newborns. *Rev Saude Publica* 2007; 41(3):321-327.
 57. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5):S1218-1222.
 58. Kumar A, Rai AK, Basu S, Dash D, Singh JS. Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. *Pediatrics* 2008; 121(3):e673-677.
 59. Kilbride J, Baker TG, Parapia LA, Khoury Sa, Shuqaidef SW, Jenwood D. Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anaemia in infancy: a case-control study in Jordan. *Int J Epidemiol* 1999; 28:461-468.
 60. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: S1285-1287.
 61. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RJ, Coles EC, Pearson JF. Relation of hemoglobin levels in the first and second trimester to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986; 1:992-995.
 62. Agarwal KN, Agarwal DK, Mishra KP. Impact of anaemia prophylaxis in pregnancy on maternal hemoglobin, serum ferritin and birth weight. *Indian J Med Res* 1991; 94:277-280.
 63. Sweet DG, Savage G, Tubman TR, Lappin TR, Halliday HL. Study of maternal influences on fetal iron status at term using cord blood transferrin receptors. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:F40-F43.
 64. Faldella G, Corvaglia L, Lanari M, Salvioli GP. Iron balance and iron nutrition in infancy. *Acta Paediatr* 2003; 91:S82-85.
 65. American Academy of Pediatrics, CON. Iron deficiency. In: Kleinman RE, editor. *Pediatric nutrition handbook*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 1998; p. 299-312.
 66. American Academy of Pediatrics. Committee on nutrition. Iron-fortified formulas. *Pediatrics* 1989; 84:1114-1115.
 67. European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN), Committee on nutrition guidelines on infant nutrition. Recommendation for the composition of follow-up formula and beikost. *Acta Paediatr* 1981; 287:6-31.
 68. Walter T, Dallman PR, Pizarro F, Velozo L, Bartholmey SJ, Hertrampf E et al. Effectiveness of iron-fortified infant cereal in prevention of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 1993; 91:976-982.
 69. Pisacane A, De Vizia B, Valiante A, Vaccaro F, Russo M, Grillo G, Gustardi A. Iron status in breastfed infants. *J Pediatr* 1995; 127(3):429-431.
 70. Nutrition Recommendations. The Report of the scientific Review Committee: Dept Of National Health and Welfare, Ottawa, 1990
 71. Duncan B, Schifman RB, Corrigan JJ, Schaefer C. Iron and the exclusively breastfed infant from birth to six months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:421-425.
 72. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Hascke F and the Euro Group Iron Study Group. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth Study). *Acta Paediatr* 2001; 90:492-498.
 73. Halliday HL, Lappin TR, McClure G. Iron status of the preterm infant during the first year of life. *Biol Neonate* 1984; 45:228-235
 74. Messer RD, Russo AM, McWhirter WR, Sprangemeyer D, Halliday JW. Serum ferritin in term and preterm infants. *Austr Paediatr J* 1980; 16:185-188.
 75. Aggett PJ, Barclay S, Whitley JE. Iron for the suckling. *Acta Paediatr Scand* 1989; 361(Suppl):96-102.
 76. Petry CD, Eaton MA, Wobken JD, Mills MM, Johnson DE, Georgieff MK. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1992; 121:109-114.
 77. Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, Sredni D, Yehuda S. Iron status and neurobehavioral development of premature infants. *J Perinatol* 2004; 24:757-762.
 78. Yehuda S, Yehuda M. Long lasting effects of infancy iron deficiency-preliminary results. *J Neurol Transm* 2006; 71:197-200.
 79. Blayney L, Bailey-Wood R, Jacobs A, Henderson A, Muir J. The effects of iron deficiency on the respiratory function and cytochrome content or rat heart mitochondria. *Circ Res* 1976; 39:744-748.
 80. Berant M, Khourie M, Menzies IS. Effect of iron deficiency on small intestinal permeability in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14:17-20.

81. Guiang SF, Merchant JR, Eaton MA, Fandel KB, Georgieff MK. Intracardiac iron distribution in newborn guinea pigs following isolated and combined fetal hypoxemia and fetal iron deficiency. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:930-936.
82. Mackler B, Grace R, Finch CA. Iron deficiency in the rat: effects on oxidative metabolism in distinct types of skeletal muscle. *Pediatr Res* 1984; 18:499-500.
83. Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27:119-129.
84. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002; 140:165-170.
85. Wachs TD, Pollitt E, Cueto S, Jacoby E, Creed-Kanashiro H. Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament. *Dev Psychobiol* 2005; 46:141-153.
86. Vaughn J, Brown J, Carter JP. The effects of maternal anemia on infant behavior. *J Natl Med Assoc* 1986; 78:963-968.
87. Siddappa AM, Georgieff MK, Wewerka S, Worwa C, Nelson CA, Deregnier RA, et al. Iron deficiency alters auditory recognition memory in newborn infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 2004; 55:1034-1041.
88. DeBoer T, Wewerka S, Bauer PJ, Georgieff MK, Nelson CA. Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:525-531.
89. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy full-term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003; 143:582-586.
90. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics* 2007; 120:538-546
91. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003; 112:846-854.
92. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull* 2007; 28:S560-571.
93. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Human Dev* 2008; 84:479-485.
94. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; 325:687-694.
95. Rao R and Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009; 36:27-42.
96. Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 1997; 131:541-544
97. Fisher Walker C, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trial. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:5-12
98. Berger J, Ninh NX, Khan NC, Nhien NV, Lien DK, Trung NQ, Khoi HH. Efficacy of combined iron and zinc supplementation on micronutrient status and growth in Vietnamese infants. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:443-454.
99. Lind T, Seswandhana R, Persson LA, Lonnerdal B. Iron supplementation of iron-replete Indonesian infants is associated with reduced weight-for-age. *Acta Paediatr* 2008; 97:770-775
100. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156:47-50.
101. Hesse L, Eberl W, Schland M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr* 1997; 156:465-470.
102. Braekke K, Bechensteen AG, Halvorsen BL, Blomhoff R, Haaland K, Staff AC. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. *Pediatr* 2007; 151:23-28.
103. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pederson P. Iron prophylaxis during pregnancy- how much is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:238-247.
104. Preziosi P, Prual A, Galan P, Daouda H, Boureima H, Hercberg S. Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for newborns. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1178-1182.
105. O'Brien KO, Zavaleta N, Abrams SA, Caulfield LE. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:924-930 .
106. Calvo EB, Galindo AC, Aspnes NB. Iron status in exclusively breast-fed infants. *Pediatrics* 1992; 90:375-379.
107. Walter T, Dallman PR, Pizarro F, Vellozo L, Bartholmey SJ, Hertrampf E et al. Effectiveness of iron-fortified infant cereal in prevention of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 1993; 91:976-982.
108. American Academy of Pediatrics, Committee On Nutrition. The use of whole cow's milk in infancy. *Pediatrics* 1992; 89:1105-1109.
109. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman R, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1998; p.55-87.