

UTJECAJ NEDOSTATKA ŽELJEZA NA RANI RAZVOJ MOZGA

GIOVANA ARMANO¹, DENIS MLADINIĆ VULIĆ², MILIVOJ JOVANČEVIĆ³, ZDENKA KONJARIK⁴

Željezo je važan mikronutrijent koji sudjeluje u složenim procesima nastanka, sazrijevanja i funkcioniranja mozga. U vrijeme ranog razvoja mozga nedostatak željeza remeti mijelinizaciju, metabolizam neurotransmitera i posljedično mijenja funkcioniranje mozga. Teška sideropenija je popraćena sideropeničnom anemijom. Prioritet korištenja željeza od strane hematopoetskog sustava uzrokuje još veći rizik za nastanak poremećaja razvoja i funkcioniranja mozga. Štoviše, izražena sideropenija za vrijeme neonatalnog i dojenačkog razdoblja uzrokuje trajni deficit u kognitivnim, socijalnim dosezima i općem životnom uspjehu, što dovodi do zaključka da postoji kritično razdoblje kad je dostatna prisutnost željeza preduvjet za temeljne procese razvoja mozga. Veliki broj djece sa sideropeničnom anemijom, koja je uzrokovana neishranjenošću i parazitarним bolestima, čini ovaj problem visokoprioritetnom temom i ističe ključnu ulogu primarne i sekundarne prevencije.

Dekriptori: ŽELJEZO; ANEMIJA, NEDOSTATAK ŽELJEZA; DIJETE; SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

UVOD

Tijekom cijelog života mozak je dinamična struktura koja se neprekidno remodelira međudjelovanjem unutarnjih i vanjskih čimbenika. Fetalni mozak doživljava brzi rast tijekom posljednjeg tromjesječja trudnoće i nastavlja se u prvim godinama života. U dojenačkom razdoblju mozak utrostruči svoju masu (sa 350 g na 1000 g) i nastavlja s brzim razvojem tijekom prve 2-3 godine, kada dosegne 80% mase koju će imati u odrasloj dobi. Iako se u prvim godinama stvaraju osnove za razvoj inteligencije, vida i govora, temeljni procesi razvoja počinju od trenutka začeća. U prenatalnom razdoblju počinje neuronalna organizacija i diferencijacija, sinaptogeneza, proliferacija glije, biokemijska diferencijacija neurona, sinteza neuro-transmitera i mijelini-

zacija. Razvoj mozga ima genetski kontroliran hijerarhijski slijed, koji se može poremetiti zbog nepovoljnih epigenetskih utjecaja. Ovisno o tome u kojoj fazi razvoja dođe do štetnog utjecaja događaju se i karakteristične promjene. Ako do nepovoljnog utjecaja dođe za prva tri mjeseca trudnoće, može se javiti anencefalija, meningokela ili drugi poremećaji zatvaranja neuralne cijevi. U slučaju nepovoljnog utjecaja nakon 5 mjeseci trudnoće mogu se javiti mentalna retardacija, autizam i slični poremećaji viših moždanih funkcija.

Plasticitet mozga rane dječje dobi štiti ga od vanjskih utjecaja i dopušta mu da se prilagodi nepovoljnim utjecajima okoline (npr. neishranjenosti). Učinkovitost mogućnosti prilagodbe ipak ovisi o vremenu nastanka, trajanju i težini štetnih čimbenika. Prehrana je svakako jedan od najvažnijih čimbenika rasta i razvoja mozga. Nepovoljni utjecaj neishranjenosti je najizraženiji u vrijeme brzog rasta mozga. To je razdoblje u kojem je mozak iznimno osjetljiv. Štetni čimbenici koji tada djeluju značajno negativno utječu na razvoj mozga i njegovo funkcioniranje. Iako je mozak u fazi brzog razvoja vrlo osjetljiv na nedostatak hranjivih tvari, jednako tako u tom razdoblju pokazuje i najveći stupanj plasticiteta, a time i sposobnosti kompen-

ziranja nastalih strukturnih i funkcijskih oštećenja. Deficit određenih makronutrijenata i mikronutrijenata više utječe na razvoj mozga od drugih. To je u prvom redu nedostatak bjelanjčevina, određenih masti, željeza, cinka, bakra, joda, selen, vitamina A, holina i folata. Utjecaj nedostatka bilo koje hranjive tvari na razvoj mozga određen je djetetovom dobi kad je nedostatak nastao te stupnjem i trajanjem deficita. Specifični učinak nedostatka određene hranjive tvari ovisi o fiziološkim procesima u pojedinim dijelovima mozga u kojima tvar sudjeluje, a očituje se kao neurološki ispad funkcije u tom specifičnom području. Primjerice, nedostatak željeza utječe na mijelinizaciju, monoaminsku sintezu neurotransmitera i metabolizam hipokampusuunovorođenačkom razdoblju. Dokaz tih utjecaja je smanjenje brzine provođenja (mijelinizacija), promjene u motorici, afektu (monoamini) i pamćenju (hipokampus) (1, 2). Nažalost, u svijetu je vrlo rasprostranjena opća neishranjenost koja je istodobno povezana s nedostatkom većeg broja makronutrijenata i mikronutrijenata.

Nedostatak željeza

Nedostatak željeza (sideropenija) često je prisutna u trudnica i dojenčadi. Postoji

¹ Pedijatrijska ordinacija Dr. Giovana Armano, Matmatne Ghandija 5, 10000 Zagreb

² Pedijatrijska ordinacija Dr. Denis Mladinić Vulić, Doverska 2a, 21000 Split

³ Pedijatrijska ordinacija Dr. Milivoj Jovančević, Zvonigradska bb, 10000 Zagreb

⁴ Pedijatrijska ordinacija Dr. Zdenka Konjarik, Ljudevita Gaja 2, 31400 Đakovo

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Milivoj Jovančević, Zvonigradska bb, 10000 Zagreb, e-mail: milivoj@vip.hr

nekoliko stadija nedostatka željeza. Prvi stadij je smanjenje pohrane željeza zbog nedostatne dobave. Drugi je stadij nedostatak željeza (bez anemije) s ispražnjenjem spremišta, koje se još nije odrazilo na sintezu hemoglobina. Treći je stadij anemija zbog nedostatka željeza. Anemija zbog nedostatka željeza (sideropenična anemija) prisutna je u 1-2 milijarde ljudi u svijetu (3). U SAD-u nedostatak željeza ima 9% djece u dobi od 1-2 godine, 3% djece u dobi od 3-5 godina, 2% djece od 6-11 godina te 9-11% adolescentica i žena generativne dobi (4). Mnoge su studije pokazale da je sideropenična anemija u trudnoći, posebno ona teška, značajam rizik za sniženje fetalne zalihe željeza (5). Sadržaj željeza u majčinom mlijeku nije dostatan da zadovolji zalihe tijekom prve godine života, a nadoknada željeza dojljama nije pokazala zadovoljavajući učinak. Opći zaključak je da se željezo daje svoj dojenčadi nakon 6 mjeseci, a od 2. mjeseca svoj nedonešenoj dojenčadi i nedostaščadi (6, 7). Česti poremećaji u trudnoći, kao što su smanjeni intrauterini rast i gestacijski dijabetes melitus, povećavaju rizik od sideropenije u kasnom fetalnom i neonatalnom razdoblju.

Najpouzdaniji biokemijski pokazatelj prve faze nedostatka željeza je serumski feritin. U drugoj fazi, uz snižene razine feritina, javlja se smanjenje serumskog željeza i povećanje ukupnog kapaciteta vezivanja željeza (TIBC). U trećoj fazi nedostatka željeza prisutni su hematološki pokazatelji anemije: smanjeni hemoglobin, prosječni volumen eritrocita (MCV), broj retikulocita i povišen koeficijent varijabilnosti volumena eritrocita (red cell distribution width – RDW) (8). Novorođenčad rođena od majki sa sideropeničnom anemijom imaju niže vrijednosti feritina i u njih se češće nalazi anemija (5). U trudnica s preanemijom niska koncentracija feritina korelira s nižom koncentracijom feritina u novorođenčadi (9). Novorođenče rođeno s niskom koncentracijom feritina ima smanjene fetalne zalihe željeza, što može dovesti do rizika za nastanak postnatalne sideropenije i oštećenja razvoja mozga. Najčešći uzrok nedostatka željeza u fetusu je nedostatak željeza u majke. Kao što je prije spomenuto, anemija majki komplicira 30-50% trudnoća u zemljama u razvoju. Za razliku od toga, u razvijenim zemljama, gdje se nadoknada željeza rutinski sprovodi, učestalost komplikacija iznosi manje od 1%.

Osnovno obilježje iskorištavanja željeza u fetalnom i neonatalnom razdoblju

jest da se ono primarno ugrađuje u eritrocite i tek onda u ostala tkiva a tako i mozak. Znači, ako su zalihe željeza nedostatne za potrebe svih organskih sustava, moguć je rizik za oštećenje mozga, iako dojenče nije anemično (ako postoji sideropenija bez sideropenične anemije) (10).

Dojenčad sa sideropeničnom anemijom pokazuje slabije rezultate u testovima spoznajnog, motoričkog, socio-emocionalnog i neurofiziološkog razvoja u usporedbi s kontrolnom skupinom. Terapija željezom ne dovodi uvijek do zadovoljavajućih dugoročnih rezultata. Novija randomizirana istraživanja pokazuju važnost što ranije nadoknade željezom, prije nego oštećenja postanu teška i kronična. Na taj će se način prevenirati i reparirati mnogi poremećaji (11). S obzirom na veliku učestalost sideropenije, potencijalna oštećenja razvoja mozga dojenčadi zbog ranog nedostatka željeza i niži dosezi u spoznajnom razvoju zabrinjavajuća su pojava, ne samo na individualnoj nego i na društvenoj razini.

Uloga željeza u mozgu: istraživanja na životinjama i ljudima

U mozgu postoji sustav za ugradnju željeza iz plazme (transferinski receptor), mehanizam za prijenos željeza (transferin - Tf) (12), mehanizam za nakupljanje željeza u stanicama (H i L izoforme feritina) i funkcionalna pričuva željeza u svakoj stanici (13, 14, 15).

Krvno-moždana barijera omogućava učinkovitu regulaciju prijenosa željeza iz plazme u cerebro-spinalni likvor, gdje je koroidni pleksus također regulator transporta željeza u mozak i izvan njega. Tijekom sazrijevanja mozga mijenja se i sazrijeva funkcija krvno – moždane barijere. Svi dijelovi mozga ne sadrže istu količinu željeza. Bazalni gangliji, substantia nigra i duboke cerebelarne jezgre su najbogatiji željezom. Magnetskom rezonancijom se može odrediti distribucija željeza u mozgu djeteta i adolescenta (16, 17). Najveće koncentracije željeza nalaze se u globus pallidusu, nucleusu caudatusu, putamenu i substantii nigri (18). Zanimljivo je da substantia nigra nije bogata željezom sve do dobi od 12 do 15 godina (17). Koncentracija željeza u mozgu najveća je nakon i porođaja, potom opada tijekom prve godine, sve do ponovnog porasta koji se poklapa s dobi kad započinje mijelinizacija i kad se nalazi pojačana ekspresija Tf mRNA (18, 19, 20). Navedena dinamika potvrđuje koliko

je važan trenutak u kojem je nastupio nedostatak željeza. Ova biološka mjerenja su prvi pokazatelji koji izravno objašnjavaju zapažanje da dojenčad sa sideropeničnom anemijom zaostaju u razvoju zbog biološkog poremećaja. Kako gotovo sva dosadašnja istraživanja, temeljena na kliničkim opažanjima provedenim nakon nadoknade željeza, pokazuju odsutnost potpunog oporavka funkcija unatoč naknadne uspostave urednih koncentracija željeza, može se zaključiti da postoje kritična razdoblja razvoja mozga kad je za normalni rast i razvoj potrebna prisutnost dostatnih količina željeza. U pravilu, riječ je o kratkim vremenskim razdobljima, nakon kojih korigiranje specifičnih deficita (u ovom kontekstu – željeza) ne dovodi do uspostave normalnog tijeka razvoja. Za razliku od kritičnog razdoblja u najmlađoj dobi, nadoknada željeza odraslih i adolescenata sa sideropeničnom anemijom dovodi do potpune normalizacije u ponašanju i spoznajnim sposobnostima (21).

Dopaminergijski sustav se razvija naglo kroz rani postnatalni život i obilježava ga brzi porast broja dopaminskih transportera i receptora koji traje sve do ranog puberteta. Drugi monoaminski transporteri i receptori također postaju aktivni za vrijeme razvoja neuronske mreže s porastom njihova broja do puberteta i odrasle dobi. Ovakva monoaminska dinamika ima važnu ulogu u organizaciji rasta aksona i oblikovanju sinapsi za vrijeme ranog razdoblja rasta mozga, dok kasnije (starenjem) prelazi u svoju tradicionalnu ulogu neurotransmisije. Uloga željeza i drugih mikronutrijenata u uklanjanju viška neuronskih spojeva još nije sasvim razjašnjena, kao ni utjecaj željeza u biologiji mozga na pojedine razvojne funkcije.

Mnoga istraživanja su se u posljednja četiri desetljeća bavila ulogom željeza u metabolizmu neurotransmitera. Ona sva upućuju na to da je željezo neizostavna komponenta mnogih enzima koji sudjeluju u sintezi neurotransmitera (22, 23), kao što su triptofan hidroksilaza (sinteza serotonina) i serotonin hidroksilaza (sinteza norepinefrina i dopamina). Osim toga, željezo je kofaktor u ribonukleotid reduktazi i temelj za funkcioniranje mnogih reakcija elektronskog transfera u metabolizmu lipida i energetskeg metabolizma mozga. Važan je i u aktivnosti monoamin oksidaze, enzimu zaduženom za pravilnu razgradnju tih neurotransmitera (23). Neposredni mehanizam utjecaja staničnog željeza na metabolizam monoamina tek treba istražiti, iako novija istra-

živanja na kulturi stanica govore u prilog teoriji da je riječ o iznimno važnim procesima koji su nužni za normalan razvoj mozga i njegovo funkcioniranje (24). Eksperimenti na stanicama feokromocitoma (PC12 stanična kultura) i neuroblastoma pokazali su povezanost između koncentracije željeza i ekspresije dopaminskog i norepinefrinskog transportera. Ova istraživanja su prvi put dokazala povezanost staničnog željeza s metabolizmom monoamina (25).

Uloga željeza u mijelinizaciji na mozak glodavaca poznata je već nekoliko desetljeća (26-34). Novija istraživanja su pokazala neke od mogućih mehanizama utjecaja nedostatka željeza, pokazujući promjene u sintezi mijelinskih lipida i fosfolipida (s učinkom na strukturu mijelina) u cijelom mozgu (35), kao i u njegovim specifičnim regijama (29-31). U cijelom mozgu, kao i u mijelinskim frakcijama, sastav lipida ostaje promijenjen i u odrasloj dobi, bez obzira na dostignutu normalnu koncentraciju željeza (35, 36). Prisutne su i promjene (m)RNA zadužene za transkripciju osnovnog mijelinskog proteina (BMP -basic myelin protein) (37). Ako se dogodila promjena sastava osnovnog mijelinskog proteina, promijenjena glasnica (m)RNA prisutna je i do 6 mjeseci nakon terapije željezom (38).

Različiti modeli dijeta s reduciranim unosom željeza primijenjeni su u istraživanjima rane sideropenične anemije i uključivali su praćenje promjena koje prate sideropeničnu anemiju majke, fetusa i mladunčadi glodavaca. Stupanj sideropenije u tim modelima utječe na razvoj mozga, mijenjajući gensku ekspresiju i proteinski profil u cijelom mozgu ili pojedinih njegovim dijelovima. Kao odgovor na sideropeniju, u mozgu mladunčadi porasli su receptori transferina, aktivnost gena za transport dvovalentnog metala kao i proteinska ekspresija proporcionalno stupnju sideropenije (39-41). Istraživanje na mozgu manje skupine mladunčadi štakora koja se ne hrani majčinim mlijekom, a tijekom gestacije i laktacije su imala umjerenu anemiju, pokazalo je značajne promjene na više od 300 transkripta, u smislu njihove pojačane i smanjene regulacije (otprilike u istom omjeru) (37). Veća je važnost da je 5 gena ostalo promijenjeno, u smislu njihove smanjene aktivnosti, i u dobi mladunčadi od 180 dana. Ti su geni odgovorni za postojanost citoskeleta i funkcioniranje sinapsi. Za gen koji regulira sintezu mikro-

tubularnog proteina 2 dokazalo se da ima promijenjenu ekspresiju uz posljedičnu poremećenu distribuciju proteina u hipokampusu odraslog štakora nakon rane sideropenične anemije (32). Ovaj tip strukturne promjene može oštetiti sinapse i uzrokovati dugotrajnu promjenu ponašanja nakon rane sideropenične anemije.

Većina nasumičnih kontroliranih istraživanja rane nadoknade željeza (42-51) pokazala su pozitivni utjecaj željeza. Raspon utjecaja na motoričke funkcije bio je u istraživanjima u razvijenim zemljama od 0,27 do 0,39 s.d., a za socio-emocionalne funkcije od 0,30 do 0,41 s.d. (52).

Positivan utjecaj na spoznajne funkcije praćen je samo kroz jedno istraživanje (44). U njemu su zdrava, terminski rođena djeca podijeljena u dvije skupine. Prva skupina je dobivala nadoknadu željeza (n=1123), dok je druga (n= 534) bila bez nje. U dobi od 12 mjeseci pojavnost sideropenične anemije je bila 3,1%, dok je u drugoj skupini bila 22,6%. Služeći se Faganovim testom dojenačke inteligencije i mjerenja temperamenta te primjenom Bayleyjevog testa dojenačkog mentalnog i psihomotornog razvoja, utvrđene su značajne razlike između navedenih skupina djece. Skupina koja nije dobivala nadoknadu željeza iskazivala je manje pozitivnih emocija, socijalne interakcije ili interakcije s primarnim skrbnikom. U navedenoj skupini je zapažena i veća učestalost otežanog umirivanja djeteta riječima ili igračkama. Ova su djeca općenito u manjoj mjeri pozitivno odgovarala na podražaje iz okoline, pa autori zaključuju da je time smanjena potencijalna korist od pozitivnih vanjskih utjecaja na rani razvoj mozga.

NEUROLOŠKE POSLJEDICE RANE SIDEROPENIJE U DJECE

Poremećaj razvoja

Većina istraživanja o utjecaju sideropenije dojenčadi na razvoj i ponašanje djece provedena su u dobi od 6 do 24 mjeseci kad je učestalost sideropenije najviša. Istraživanja provedena u različitim dijelovima svijeta pokazuju slabije spoznajne, motoričke i/ili socijalno/emocionalne funkcije djece koja su imala sideropeničnu anemiju u dojenačkoj dobi u usporedbi sa zdravom dojenčadi (52-54).

Opsežna istraživanja utjecaja sideropenije na neuromotorni razvoj pratio je Lozoff sa sur. na skupini zdrave, terminski rođene djece u Kostariki (53).

U inicijalnom istraživanju su u skupini od 191-og zdravog djeteta u dobi između 12 i 23 mjeseci određivani hemoglobin i željezo u serumu (55). Bayleyjevim razvojnim skalama praćen je psihomotorički status prije terapije, nakon jednog tjedna i nakon tri mjeseca nakon početka terapije željezom. Prije početka liječenja značajno niže rezultate u mentalnom i motoričkom razvoju postizala su sva djeca s razinama hemoglobina ispod 10 g/L. Nakon tjedan dana terapije nisu zabilježene značajne promjene. Nakon 3 mjeseca terapije u sve djece je korigirana anemija, no u 64% njih je još postojala sideropenija. Rezultati testiranja psihomotoričkih sposobnosti nakon tri mjeseca terapije ostali su značajno slabiji, čak u 36% djece kod koje je korigirana i sideropenija. U nastavku praćenja pokazalo se da ni nakon produljene nadoknade željeza u trajanju od 6 mjeseci ne dolazi do smanjenja spoznajnih deficita. U sljedećoj studiji Lozoff i sur. su pokazali da opisane razlike perzistiraju pri ponavljanoj procjeni u dobi od 5 godina i u dobi između 11 i 14 godina (56). Pokazalo se da i u adolescenciji postoji razlika u motorici, češće ponavljanje razreda, anksioznost/depresija, socijalni problemi, nedostatak pozornosti i znatno zaostajanje u spoznajnim testovima do 19. godine, unatoč terapiji željezom kojom je korigirana sideropenična anemija u dojenčakoju dobi (57).

Najnovije metaanalize pokazale su dugotrajni utjecaj na kvocijent inteligencije, koji je 1,73 boda niži za svakih 10 g/L nižu vrijednost hemoglobina (58).

Sideropenija bez anemije u dojenačkoj dobi također uzrokuje poremećaje u neuromotornom razvoju, ali nisu zamijećeni poremećaji ponašanja. Poremećaji su u adolescentnoj dobi jedva zamjetni i reverzibilni (59).

Sideropenija u starije djece uzrokuje spoznajne poremećaje. Predškolci s anemijom i bez nje imaju poremećaj pozornosti, koji rezultira poremećajima viših spoznajnih funkcija (60).

Sinkopa

U nedavno objavljenoj retrospektivnoj studiji 106-ero djece u dobi do 19 godina s neurološki posredovanom sinkopom imalo je niže vrijednosti serumskog feritina, saturaciju transferina i razinu hemoglobina u odnosu na one s drugim uzrokom sinkopa. Djeca s neurološki uzrokovanim sinkopom imala su sideropeniju

(15%), anemiju (11%) ili sideropeničnu anemiju (7%). Smanjene zalihe željeza vjerojatno uzrokuju disfunkciju enzima koji su uključeni u sintezu i razgradnju kateholamina. To bi moglo objasniti zašto su sinkope česte u adolescentica (61).

Moždani inzulit u djece

Moždani inzulit u djece se javlja vrlo rijetko. Prema podacima iz literature očekujemo ga u 2-3/100,000 djece na godinu. Uzrok je nepoznat kod 20-36% ishemijskih i 16% hemoragijskih inzulita. Povezanost sideropenije i inzulita navodi se u djece i odraslih. Tri moguća uzroka inzulita su trombocitoza, hiperkoagulabilnost ili hipoksija. Inzulit se klinički najčešće prezentira kao hemiplegija. Bilateralno zahvaćanje se može prezentirati kao poremećaj svijesti. Pacijent može imati poremećaj ponašanja, raspoloženja i pojavu fokalnih i multifokalnih konvulzija.

Maguire i sur. su u retrospektivnoj studiji od 15-ero djece s inzulitom i 143 kontrola pokazali da je sideropenična anemija češća u djece s inzulitom (53% prema 9%) (55, 62).

Afektivne respiratorne krize

Afektivne respiratorne krize se također povezuju sa sideropenijom. Svakako je emocionalna komponenta inicijator slijeda zbivanja koji vode u duboku hipoksiju, gubitak svijesti i katkad konvulzija. Svakako, anemija pridonosi smanjenoj oksigenaciji i lakše započinje kaskada daljnjih procesa. Holowatch je analizirao vrijednosti hemoglobina i usporedio skupinu od 160-ero djece u dobi od 3 mjeseca do 3 godine s afektivnim respiratornim krizama sa skupinom od 192-je djece koje su imale febrilne konvulzije i skupinom od 572-je djece hospitalizirane zbog drugih razloga. Vrijednosti hemoglobina manje od 79 g/L nalazile su se kod 23,5% djece s afektivnim respiratornim krizama, 2,6% djece s febrilnim konvulzijama i kod 6,9% djece hospitalizirane zbog drugih razloga (63).

Boon je analizirao smanjuje li terapija željezom učestalost afektivnih respiratornih kriza. Utvrdio je da je korisna (NNT=2), te da je poboljšanje vjerojatnije kod djece sa sideropeničnom anemijom (64).

Shizofrenija

Skupina istraživača u Državnom njujorškom psihijatrijskom institutu je kroz

22 godine pratila 6872-je djece čijim su majkama temeljem više izmjerenih vrijednosti izračunali prosječnu razinu hemoglobina tijekom trudnoće. Učestalost pojave shizofrenije je iznosila 0,8%. Skupina djece čije su majke imale prosječnu razinu hemoglobina tijekom trudnoće nižu od 10,0 g/L imala su četiri puta veću učestalost obolijevanja u usporedbi s majkama koje su imale prosječnu vrijednost hemoglobina iznad 12,0 g/L. U raspravi o mogućim uzrocima autori ističu sideropeniju kao mogući uzrok navedenog opažanja (65).

ZAKLJUČAK

Željezo je važno za normalan razvoj mozga. Istraživanja na životinjama pokazuju da je željezo važno za normalan razvoj mozga i mijelinizaciju. Nedostatak željeza za vrijeme trudnoće i laktacije uzrokuje poremećaje u razvoju i funkcioniranju mozga, koji su ireverzibilni i mogu se zapaziti slabijim dosezima u kognitivnom i socijalnom razvoju. Ovi podatci upućuju na važnost prevencije nedostatka željeza u žena generativne dobi, tijekom trudnoće, dojenja te u djece - posebno u prve dvije godine života, kao i na nužnost pridržavanja Programa preventivnih mjera iz obveznog zdravstvenog osiguranja, koji predviđa kontrolu hemoglobina iz kapilarne krvi u dobi od 6 i 12 mjeseci te u dobi od 2, 4 i 6 godina (66). U rizičnim situacijama potrebne su kontrole prema indikaciji, u pravilu ranije i češće u usporedbi s općim programom.

LITERATURA

1. Fernstrom JD, Uauy R, Arroyo P. Nutrition and Brain. Basel: Nestec Ltd. and Vevey/S. Karger AG. Nestle Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program 2001;5:41-72.
2. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. Am J Clin Nutr 2007; 85(suppl):614-20.
3. Stoltzfus RJ. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: A time for reflection. J Nutr 2001;131:565-7.
4. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter MT, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997;277:973-6.
5. Allen LH. Anemia and iron deficiency: Effects on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 2000;71: 1280-4.
6. Bliss RM. Metals essential to the brain's hardwiring. Agricultural Research 2007;55:8.
7. Hornestra G, Uauy R, Yang X. The impact of maternal nutrition on the offspring. Basel, Freiburg, Paris, London, New York, Bangalore, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney. Nestec Ltd. and S. Karger. Nestle Nutrition Workshop Series, Pediatric Program, 2005:55.
8. Lesperance L. Putting a dent in iron deficiency. Contemp Pediatr 2002;19:60-79.

9. Lao TT, Loong EP, Chin RK, Lam CW, Lam YM. Relationship between newborn and maternal iron status and haematological indices. Biol Neonate 1991;60:303-7.
10. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. J Nutr 2003;133:1468S.
11. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. Lancet 1993;341:1-4.
12. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E. Iron deficiency anemia and iron therapy: effects on infant developmental test performance. Pediatrics 1987;79:981-95.
13. Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. Nutr Rev 1988;51:157-70.
14. Epstein R, Connor J R. The role of iron in neurodegenerative disease. U: Bondy SE. Chemicals and Neurodegenerative Disease. Melbourne, Australia: Prominent Press, 1999:28-50.
15. Wigglesworth JM, Baum H. Iron dependent enzymes in the brain. U: Youdim MBH. Brain Iron: Neurochemical and Behavioural Aspects. New York: Taylor and Francis, 1988:25-66.
16. Dwork AJ, Lawler G, Zybert PA, Durkin M, Osman M, Willson N, Barkai AI. An autoradiographic study of the uptake and distribution of iron by the brain of the young rat. Brain Res 1990;518:31-9.
17. Aoki S, Okada Y, Nishimura K, Barkovich AJ, Kjos BO, Brasch RC, Norman D. Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. Radiology 1989;172:381-5.
18. Connor JR, Menzies S. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. Glia 1996;17: 83-96.
19. 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 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. Am J Clin Nutr 1998;68:683-90.
20. Connor JR, Fine RE. Development of transferrin-positive oligodendrocytes in the rat central nervous system. J Neurosci Res 1987;17:51-9.
21. Dobbing J. Undernutrition and the developing brain. The relevance of animal models to the human problem. Bibl Nutr Dieta 1992;17:35-46.
22. Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. Nutr Rev 1993;51:157-70.
23. Yehuda S. Neurochemical basis of behavioral effects of brain iron deficiency in animals. In: Dobbing J. Brain, Behavior and Iron in the Infant Diet. London: Springer-Verlag, 1990:83-106.
24. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. Pharmacol Biochem Behav 2001;69:409-18.
25. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. Iron metabolism and its disorders in neurology. Semin Pediatr Neurol 2006;13: 158-65.
26. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. Ann Rev Nutr 2003;23:41-58.
27. Pinero D, Jones B, Beard JL. Variations in dietary iron alter behavior in developing rats. J Nutr 2001;131:311-8.
28. Tkac I, Rao R, Georgieff MK, Gruetter R. Developmental and regional changes in the neurochemical profile of the rat brain determined by in vivo ¹H NMR spectroscopy. Magn Reson Med 2003; 50:24-32.
29. Ward KL, Tkac I, Jing Y, Felt B, Beard J, Connor J et al. Gestational and lactational iron deficiency alters the developing striatal neurometabolome and behaviors in the young rats. J Nutr 2007; 137:1403-9.
30. Ye Z, Connor JR. Identification of iron responsive genes by screening cDNA libraries from sup-

- pression subtractive hybridization with antisense probes from three iron conditions. *Nucleic Acids Res* 2000;28:1802-7.
31. Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr* 2003;133:3215-21.
 32. Jorgenson LA, Wobken JD, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters apical dendritic growth in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Dev Neurosci* 2003;25:412-20.
 33. McEcheron MD, Cheng AY, Liu H, Connor JR, Gilmartin MR. Perinatal nutritional iron deficiency permanently impairs hippocampus-dependent trace fear conditioning in rats. *Nutr Neurosci*. 2005;8:195-206.
 34. Larkin EC, Rao GA. Importance of fetal and neonatal iron: Adequacy for normal development of central nervous system. U: Dobbing J. *Brain behaviour and iron in the infant diet*. London: Springer-Verlag, 1990;43-62.
 35. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard J et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res* 2004;77:681-9.
 36. Kwik-Urbe CL, Gietzen D, German JB, Golub MS, Keen CL. Chronic marginal iron intakes during early development in mice result in persistent changes in dopamine metabolism and myelin composition. *J Nutr* 2000;130:2821-30.
 37. Clardy SL, Wang X, Zhao W, Liu W, Chase GA, Beard JL et al. Acute and chronic effects of developmental iron deficiency on mRNA expression patterns in the brain. *J Neural Trans* 2005;71 (Suppl):1-18.
 38. Beard JL, Erikson K, Jones BC. Neurobehavioral analysis of developmental iron deficiency in rats. *Behav Brain Res* 2002;134:517-24.
 39. Clardy SL, Wang X, Zhao W, Liu W, Chase GA, Beard JL et al. Acute and chronic effects of developmental iron deficiency on mRNA expression patterns in the brain. *J Neural Trans* 2006;71:173-96.
 40. Han J, Day JR, Connor JR, Beard JL. Gene expression of transferrin and transferrin receptor in brains of control vs. iron-deficient rats. *Nutr Neurosci* 2003;6:1-10.
 41. Siddappa AJ, Rao R, Wobken JD, Casperson K, Leibold EA, Connor JR et al. Iron deficiency alters iron regulatory protein and iron transport protein expression in the perinatal rat brain. *Pediatr Res* 2003;53:800-80.
 42. Heywood A, Oppenheimer S, Heywood P, Jolley D. Behavioral effects of iron supplementation in infants in Madang, Papua New Guinea. *Am J Clin Nutr* 1989;50:630-64.
 43. Moffatt MEK, Longstaffe S, Besant J, Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high risk infants through iron fortified infant formula: A randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994;125:527-53.
 44. 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;112:846-54.
 45. 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;143:582-6.
 46. Stoltzfus RJ, Kvalsvig JD, Chwaya HM, Montresor A, Albonico M, Tielsch JM et al. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: Double blind, placebo controlled study. *BMJ* 2001;323:1389-93.
 47. Black MM, Baqui AH, Zaman K, Ake Persson L, El Arifeen S, Le K et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr* 2004;80:903-10.
 48. Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, Gamayanti IL, Ismail D, Seswandhana R et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: Effects on growth and development. *Am J Clin Nutr* 2004;80:729-36.
 49. Black MM, Sazawal S, Black RE, Khosla S, Kumar J, Menon V. Micronutrient supplementation leads to improved development and behavior among infants born small-for-gestational age. *Pediatr Res* 2002;51:2565.
 50. Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth IW. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants for inner city areas: Randomised study. *BMJ* 1999;318:693-8.
 51. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, MacFadyen U, Stephenson T, Lucas A. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: A randomised trial. *Arch Dis Child* 1999;81:247-52.
 52. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E et al. Child development: Risk factors for adverse outcomes in developing countries. Part of a 3 part series on child development. *Lancet* 2007;369:145-57.
 53. 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;64:34-43.
 54. McGregor G, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649-68.
 55. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987;79:981-95.
 56. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:E51.
 57. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency and low socio-economic status: A longitudinal analysis of cognitive test scores to 19 years. *Arch Pediatr Adol Med* 2006;160:1108-13.
 58. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. U: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A et al. *Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. World Health Organization. Geneva. 2004;163-209.
 59. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991;325:687-94.
 60. Pollitt E, Saco-Pollitt C, Leibel RL, Viteri FE. Iron deficiency and behavioral development in infants and preschool children. *Am J Clin Nutr* 1986;43:555-65.
 61. Jarjour IT, Jarjour LK. Low iron storage in children and adolescents with neurally mediated syncope. *J Pediatr* 2008;153:40-1.
 62. Maguire JL, de Veber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics* 2007;120:1053-7.
 63. Holowach J, Thurston DL. Breath-holding spells and anemia. *N Engl J Med* 1963;268:21-3.
 64. Boon R. Does iron have a place in the management of breath holding spells? *Arch Dis Child* 2002;86:77-81.
 65. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1136-44.
 66. Program mjera zdravstvene zaštite iz osnovnog zdravstvenog osiguranja. *Narodne novine* 2002;30:647.

S u m m a r y

INFLUENCE OF IRON DEFICIENCY ON EARLY BRAIN DEVELOPMENT

G. Armano, D. Mladinić Vulić, M. Jovančević, Z. Konjarik

Iron is important micro-nutrient involved in the complex processes of brain formation, maturation and functioning. During early brain development, iron deficiency disturbs myelination, neurotransmitter metabolism and consequently alters brain functioning. Severe iron deficiency is accompanied by sideropenic anemia. Prioritizing of haematopoietic utilization of iron leads to even greater risk of normal brain development and functioning. Moreover, severe iron depletion during the neonatal period and infancy, causes a permanent deficit in cognitive, social and general life achievements which leads to the conclusion that there is a critical period when a sufficient amount of iron is a prerequisite for basic brain developmental processes. The large number of infants with sideropenic anemia caused by malnourishment and parasitic diseases make this problem a high priority public health issue and accentuate primary and secondary prevention as crucial interventions.

Descriptors: IRON; ANEMIA, IRON DEFICIENCY; CHILD; CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Primljeno/Received: 6. 7. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 7. 1. 2010.