Metabolizam gvožđa i laboratorijska dijagnostika pokazatelja metabolizma gvožđa

Iron metabolism and laboratory testing for iron status

Vesna Ćorić

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Kontakt: drcoricvesna@gmail.com

Sažetak

Kod zdravih osoba se dnevno apsorbira i izluči oko 1-2 mg gvožđa. Gvožđe se apsorbira u duodenumu, vezano za hem ili kao nehem gvožđe (Fe^{+2}). Zbog učesća u redoks-reakcijama, gvožđe predstavlja veoma toksičan oligoelement. Iz tog razloga se u organizmu vezuje za proteine, pa se u cirkulaciji transportuje u sastavu transferina, a u ćelijama se skladišti u kompleksu sa feritinom. S obzirom na to da ne postoji fiziološki put ekskrecije gvožđa iz organizma, apsorpcija gvožđa mora da odgovara njegovim gubicima deskvamacijom crevnog i kožnog epitela, znojenjem i menstrualnim krvarenjem. Oslobođanje uskladištenog gvožđa iz ćelija reguliše hepcidin, razgradnjom ferroportina 1, koji transportuje gvožđe iz ćelije.

Ključne reči: gvožđe, metabolizam, transferin, feritin, ferroportin, laboratorijski pokazatelji

Spisak najvažnijih skraćenica: DMT1 - transporter dvovalentnih metala 1; Fe^{+2} – ferojon; Fe^{+3} – ferijon; FT - feritin; FPN1 - ferroportin 1; TF - transferin; TFR1 - transferinski receptor 1

Uvod

Gvožđe predstavlja važan oligoelement za ljudski organizam. Ono ima ključnu ulogu u ljudskom organizmu kao kofaktor mnogih proteina u čiji sastav ulazi. U isto vreme, gvožđe predstavlja veoma toksičan metal. Njegova toksičnost se ispoljava kroz redoks-reakcije u kojima učestvuje, kako u ćelijskoj, tako i u vanćelijskoj sredini bogatoj kiseonikom (1). Gvožđe se u organizmu može naći kao fero- (Fe^{+2}) ili ferijon (Fe^{+3}). Razmenom elektrona gvožđe može da učestvuje u proizvodnji veoma reaktivnih kiseoničnih vrsta (engl. *reactive oxygen species*, ROS), poput hidroksil-radikala ($\text{OH}\cdot$), odgovornih za oksidativno oštećenje važnih bioloških makromolekula (2). Ova toksičnost gvožđa se prevazilazi njegovim vezivanjem za proteine, te se gvožđe transportuje kroz ćeliju i kroz cirkulaciju i skladišti u kompleksu sa proteinima. Zbog toga se svega 0,1% gvožđa nalazi slobodno u cirkulaciji (2).

Abstract

Under normal circumstances, 1–2 mg of iron enters and leaves the body each day. Iron is absorbed in the duodenum, as heme and non-heme iron (Fe^{+2}). Due to its ability to participate in redox-reactions, iron possesses toxic properties.

Therefore, iron is usually found coupled with proteins: with transferrin in the circulation, and ferritin within the cells. Due to the lack of physiological pathway for iron excretion, iron absorption matches iron losses through bleeding, sweat and sloughing of epithelial cells. Extracellular export of stored iron is regulated by hepcidin that reduces the levels of ferroportin 1, an iron transporter from the cell

Key words: iron, metabolism, transferrin, ferritin, ferroportin, laboratory testing

Pored proteina koji učestvuju u metabolizmu gvožđa, svi ostali proteini koji sadrže gvožđe mogu se podeliti na: (i) gvožđe-sumpor (Fe-S) proteine, (ii) proteine koji sadrže hem i (iii) enzime koji sadrže gvožđe (3). Oko 80% gvožđa prisutnog u ljudskom organizmu koristi se u eritroblastima za sintezu hemoglobina. Preostalih 15-20% gvožđa se nalazi u okviru mišićnih vlakana (mioglobina), kao i u drugim tkivima organizma, u sastavu pomenutih proteina (4) (**slika 1**).

U ljudskom organizmu se uravnoteženom ishranom dnevno apsorbira oko 1-2 mg gvožđa (10-15% od ukupno unetog gvožđa) i isto toliko izgubi deskvamacijom epitela sluzokože digestivnog trakta i epiderma kože. Kod žena se gvožđe dodatno gubi tokom menstrualnog ciklusa. Ono što je krajnje neobično jeste da tokom milion godina evolucije priroda nije razvila fiziološki put ekskrecije gvožđa iz organizma, tako da apsorpcija gvožđa mora da bude izbalansirana da bi odgovarala njegovim dnevnim gubicima.

Slika 1. Distribucija gvožđa u ljudskom organizmu

Slika 2. Apsorpcija gvožđa: DMT1 - transporter dvovalentnih metala 1; Fe^{2+} - feriojon; Fe^{3+} - ferijon; DCBR - duodenalna citohromna b-reduktaza; HCP1 - engl. Heme-carrier protein 1; PCFT - engl. Proton coupled folate transporter;

Apsorpcija gvožđa

Apsorpcija gvožđa se odvija prevashodno na nivou duodenuma i proksimalnog jejunuma. Gvožđe uneto hranom može se apsorbovati na dva glavna načina: (i) kao gvožđe vezano za hem i (ii) kao nehem gvožđe (**slika 2**).

Gvožđe vezano za hem nalazi se u mesu kao sastavni deo hemoproteina: hemoglobina i mioglobina. U toku želudačne faze varenja hrane, niska vrednost pH prisutna u želucu, zajedno sa proteolitičkim enzimima varenja, odgovorna je za izdvajanje hema iz hemoproteina. Hem se apsorbuje kroz luminalnu membranu enterocita endocitozom posredovanom receptorom, najverovatnije uz pomoć dva proteina: *HCP1* (engl. *Heme-carrier protein 1*) i *PCFT* (engl. *Proton coupled folate transporter*) (5,6). Feritin prisutan u hrani apsorbuje se preko *AP2* (engl. *Adaptor-related 2*) proteinskog kompleksa (7). Gvožđe se u enterocitima iz apsorbovanog hema dejstvom hemoksigeneze (3) oslobađa kao Fe^{+2} .

Ne-hem gvožđe je prisutno u hrani kao Fe^{+3} . Da bi se apsorbovalo, nehem gvožđe se redukuje u Fe^{+2} na dva načina: (i) neenzimski, pod dejstvom želudačne kiseline i redukujućih supstanci prisutnih u hrani, poput askorbinske kiseline (8) ili (ii) enzimski, dejstvom duodenalne citohrom b-reduktaze (DCBR) (9), kao i transmembranskog proteinskog kompleksa *STEAP2* (engl. *Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 2*) (9,10). Redukovani Fe^{+2} je bolje rastvorljiv i pogodan za apsorpciju preko transportera dvovalentnih metala 1 (engl. *Divalent metal transporter 1*, *DMT1*) koji je, pored gvožđa, odgovoran i za apsorpciju drugih dvovalentnih metala poput kobalta, cinka i kadmijuma. Koristeći gradijent protona, koji postoji na nivou membrane enterocita, *DMT1* omogućava apsorpciju gvožđa po principu simporta sa H^+ (11).

Sudbina Fe^{+2} nakon apsorpcije je dvojaka. Vezivanjem gvožđa za apoferitin u enterocitima nastaje feritin, oblik u kome se gvožđe skladišti. U uslovima normalnih potreba za gvožđem i adekvatnog unosa hranom, samo mali deo apsorbovanog gvožđa će se transportovati kroz bazolateralnu membranu enterocita. Oslobađanje gvožđa iz feritina u enterocitima i njegov transport u cirkulaciju omogućen je zahvaljujući feroportinu 1 (*FPN1*), nakon čega transportovano gvožđe oksiduje u Fe^{+3} dejstvom dve feroooksidaze: (i) ceruloplazmina (*Cp*), proteina koji takođe vezuje bakar, i (ii) hephestina (engl. *Hephaestin*) (12). Pored oksidacije, hephestin doprinosi i samom transportu gvožđa na bazolateralnoj membrani (13, 14).

Transport gvožđa

U cirkulaciji, gvožđe je prisutno u dve forme: (i) slobodno gvožđe i (ii) gvožđe u sastavu transferina (**slika 1**).

Slobodno gvožđe se u cirkulaciji najčešće nalazi kao gvožđe-citrat ili gvožđe-acetat u vrlo niskim koncentracijama (15). Mehanizmi ćelijskog preuzimanja slobodnog gvožđa i dalje nisu do kraja razjašnjeni, iako se smatra da najveći afinitet prema ovoj formi gvožđa imaju hepatociti, usled prisustva transportera označenog kao „*Zrt-Irt-like protein 14*“ (16).

Transferin (TF) je β 1-globulin koji transportuje gvožđe od mesta apsorpcije do ciljnih ćelija na kojima se nalazi transferinski receptor (**slika 1**). U cirkulaciji se može naći u tri forme, kao: (i) apotransferin, bez vezanog gvožđa, (ii) monoferritransferin, koji vezuje jedan atom Fe^{+3} i (iii) diferritransferin ili holotransferin, koji vezuje dva atoma Fe^{+3} i jedan karbonatni anjon (17). Postojanje ove tri forme transferina sprečava moguće toksične efekte gvožđa u slučaju povećane apsorpcije. S druge strane, stabilnost gvožđa vezanog za TF zavisi od nekoliko faktora, poput oksidacionog stanja gvožđa, proteinske konformacije transferina i pH sredine (3).

Gvožđe se u sastavu TF prenosi do ciljnih tkiva koja moraju da poseduju specifičan receptor na površini svojih ćelija, transferinski receptor 1 (*TFR1*). U uslovima niske koncentracije serumskog gvožđa povećava se nivo ekspresije transferinskog receptora na membranama ćelija ciljnih tkiva i obrnuto, čime je *TFR1* odgovoran za homeostazu gvožđa na nivou ćelije (18). Vezivanje TF za *TFR1* dovodi do stvaranja TF-*TFR1* kompleksa koji ćelija preuzima procesom endocitoze zavisne od klatrina. U novonastalom endozomu, koji u sebi sadrži TF-*TFR1* kompleks, dolazi do pada pH uslakom H^+ preko adenozin-trifosfatne (ATP) zavisne protonske pumpe, što za posledicu ima konformacionu promenu TF i *TFR1* i posledično otpuštnje gvožđa (2, 3). Oslobođeno gvožđe se prevodi iz Fe^{+3} u Fe^{+2} oblik aktivnošću metaloreduktaze *STAEP3* (engl. *Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3*), prisutne u endozomu (10) i transportuje u citoplazmu preko *DMT1* transportera (11). Preostali apotransferin ostaje u kompleksu sa *TFR1* i usmerava se prema ćelijskoj membrani, gde se izdvaja iz kompleksa i oslobađa nazad u cirkulaciju (3).

Novija istraživanja su pokazala da pored TF postoje i drugi transporteri gvožđa, poput H-proteina i njegovog receptora (19), kalcijumovih kanala na kardiomiocitima (20) i izoferitina (21). Ćelije su u mogućnosti da preuzmu i gvožđe prisutno u cirkulišućem hemoglobinu, čiji inače niski nivoi mogu da porastu usled intravaskularne hemolize. Naime, kako bi se izbegao gubitak gvožđa filtracijom na ovaj način oslobođenog hemoglobina kroz glomerulsku membranu bubrega, protein haptoglobin vezuje cirkulišući hemoglobin i transportuje ga do monocita i makrofaga retikuloendotelnog sistema slezine, jetre i koštane srži (22). Pored toga, u ovim istim ćelijama se odvija i razgradnja eritrocita, nakon koje se oslobođeno gvožđe koristi za ponovnu sintezu hemoglobina.

Skladištenje i korišćenje gvožđa u ćelijama

Hepatociti i ćelije retikuloendotelnog sistema, poput makrofaga i monocita, predstavljaju glavne ćelije za skladištenje gvožđa u ljudskom organizmu. Gvožđe, oslobođeno iz endozoma, u ćeliji ima trojaku sudbinu: (i) može da bude uskladišteno u sastavu proteina feritina; (ii) može da bude iskorišćeno u metaboličkim putevima (poput sinteze hema u mitohondrijama) ili (iii) može da bude transportovano iz ćelije preko transportera feroportina 1.

Feritin (FT) je glavni protein odgovoran za skladištenje gvožđa, pre svega u tkivima i organima koji vrše sintezu hemoglobina i drugih hemoproteina. Nastaje vezivanjem gvožđa za protein apoferitin. Apoferitin se sastoji od 12 teških i 12 lakih polipeptidnih lanaca, koji su u mogućnosti da vežu do 4500 atoma gvožđa u samom jezgri proteina (23). Atomi Fe^{+2} , oslobođeni iz endozoma, predaju se apoferitinu posredstvom heterogene nuklearne familije ribonukleoproteina označenih kao *PCBP 1-4* (engl. *Poly rC binding protein 1-4*) (24). Nakon toga dolazi do oksidacije gvožđa u Fe^{+3} pod dejstvom teških polipeptidnih lanaca feritina, dok laki lanci omogućavaju skladištenje gvožđa u jezgri feritina (25). Pored citosola, FT može da se nađe i u nukleusu i u mitohondrijama. Izvesna količina FT može se naći i u cirkulaciji i kao takva služi kao dobar pokazatelj stanja depoa gvožđa u organizmu. Pod normalnim okolnostima, 95% uskladištenog gvožđa se nalazi vezano sa FT, dok se preostalih 5% nalazi u obliku hemosiderina (2). Hemosiderin je drugi oblik uskladištenog gvožđa, koji nastaje kada se prevaziđe kapacitet feritina za vezivanje i skladištenje gvožđa. Hemosiderin je delimično deproteinisan feritin u obliku agregata i, za razliku od feritina, nerastvorljiv je u vodi. Gvožđe se sporo oslobađa iz hemosiderina (26).

Oko 80% gvožđa prisutnog u ljudskom organizmu koristi se u eritroblastima za sintezu hemoglobina (4). Mitohondrije su odgovorne za homeostazu gvožđa na nivou ćelije. Upravo u ovim organelama vrši se sinteza hema, kao i većine Fe-S proteina koji učestvuju u prenosu elektrona na respiratornom lancu mitohondrija (27). Nakon izlaska iz endozoma, gvožđe se transportuje u mitohondrije na nekoliko načina: (i) indirektno, posredstvom ćelijskog šaperona za gvožđe, proteina *PCBP1* (25) ili direktno, (ii) vođeno mitohondrijalnim membranskim potencijalom (1) i (iii) mehanizmom pod nazivom „*kiss-and-run*“ (28). Ovaj mehanizam je pre svega zastupljen u ćelijama tokom eritropoeze i zasniva se na direktnom kontaktu membrane endozoma sa spoljašnjom membranom mitohondrija. S druge strane, kroz relativno nepropusnu unutašnju membranu mitohondrija gvožđe se transportuje preko proteina mitoferina 1 i 2 (29). Gvo-

žđe se u mitohondrijama koristi za već pomenutu sintezu hema i Fe-S proteina. Preostalo gvožđe u mitohondrijama skladišti se u formi mitohondrijalnog feritina (30).

Oslobađanje gvožđa iz FT je strogo kontrolisan proces, koji se pre svega odvija ciljanom autolizozomalnom proteolizom posredstvom receptora *NCOA4* (engl. *Nuclear receptor coactivator 4*) (19) i proteazomalnom razgradnjom pod posebnim uslovima (31). S obzirom na to da autofagocitovani makromolekuli i organele, poput feritina i mitohondrija, sadrže relativno visoke nivoe gvožđa, lizozomi su takođe bogati ovim oligoelementom (19). Skorašnja istraživanja ipak sugerišu da postoji mogućnost da i sami lizozomi mogu da učestvuju u skladištenju gvožđa zbog ekspresije membranskih transportera metala na svojoj membrani (32).

Transport gvožđa iz ćelije

Transport gvožđa u vanćelijski prostor je veoma značajan za homeostazu gvožđa i posredovan je feroportinom 1, transporterom specifičnim za gvožđe (**slika 1**). Ferroportin 1 se nalazi na bazolateralnoj membrani duodenalnih enterocita, plazmatskoj membrani makrofaga i nekih drugih ćelija (33). Regulacija nivoa ferroportina 1 od strane malog peptidnog hormona hepcidina bila je predmet istraživanja velikog broja najnovijih studija o metabolizmu gvožđa i smatra se vrlo važnom u njegovoj regulaciji.

Regulacija metabolizma gvožđa

Ljudski organizam poseduje nekoliko mehanizama odgovornih za regulaciju metabolizma gvožđa. Važan deo tih mehanizama obuhvata kontrola pre svega apsorpcije, a zatim i skladištenja i reciklaže gvožđa. Kao što je već pomenuto, ne postoji fiziološki put ekskrecije gvožđa iz organizma. Apsorpcija gvožđa samim tim mora da bude tako regulisana da odgovara dnevnim gubicima gvožđa kroz deskvamaciju crevnog i kožnog epitela, znojenje i menstrualno krvarenje. U slučaju nedostatka gvožđa u organizmu gotovo sva količina apsorbovanog gvožđa predaje se apotransferinu u cirkulaciji, a uskladišteno gvožđe se oslobađa iz svojih depoa. S druge strane, u uslovima viška gvožđa dolazi do intenzivnijeg skladištenja gvožđa usled povećane sinteze feritina, kako na nivou enterocita, tako i u drugim ćelijama, dok se veoma male količine gvožđa predaju skoro potpuno zasićenom transferinu. Višak gvožđa koje se nalazi u sastavu feritina enterocita gubi se njihovom deskvamacijom. Svi ovi mehanizmi su veoma strogo regulisani, kako na sistemskom, tako i na ćelijskom nivou.

Sistemska regulacija metabolizma gvožđa

Jedan od glavnih regulatora metabolizma gvožđa je hepcidin, peptidni hormon sastavljen od 25 amino-kiselina koji se uglavnom sintetise u jetri ekspresijom *HAMP* gena (34). Hepcidin reguliše nivo transportera FPN1, zaduženog za izlazak gvožđa iz enterocita, makrofaga i drugih ćelija u vanćelijski prostor (35). Smatra se, naime, da hepcidin uzrokuje degradaciju FPN1 tako što indukuje njegovu brzu ubikvitinaciju (36), što za posledicu ima smanjeno preuzimanje gvožđa apsorbovanog u enterocitima ili uskladištenog u drugim ćelijama (**slika 1**). Nekoliko studija je pokazalo da povećan sadržaj gvožđa u organizmu, infekcija i zapaljenjski proces povećavaju ekspresiju *HAMP* gena za sintezu hepcidina (37, 38), dok nedostatak gvožđa, hipoksija, anemija i eritropoeza smanjuju njegovu ekspresiju (39, 40). Osim toga, identifikovano je nekoliko proteina na površini hepatocita koji se, pored TFR1, smatraju „senzorima za gvožđe“ (hemojuvelin, engl. *human hemochromatosis protein - HFE* protein, TFR2). Najveću pažnju istraživača privukao je hemojuvelin, koji se smatra i glavnim regulatorom ekspresije *HAMP* gena (41).

Ćelijska regulacija metabolizma gvožđa

Ćelijska regulacija metabolizma gvožđa podrazumeva nekoliko složenih mehanizama specifično zaduženih za regulaciju gena uključenih u metabolizam gvožđa. Pomenuti mehanizmi obuhvataju regulaciju (i) inicijacije transkripcije i (ii) posttranslacionih modifikacija (poliadenilacija, alternativno isecanje *IRP/IRE* sistem, nekodirajuće mikro-RNK, ograničena proteoliza) koje pre svega utiču na stabilnost iRNK, nastalih transkripcijom ključnih gena uključenih u metabolizam gvožđa. Prisustvo većeg broja mesta za inicijaciju transkripcije, udruženo sa postojanjem različitih promotora, pokazano je za gene poput *DMT1* (za ekspresiju *DMT1* transportera), *SLC40A1* (za ekspresiju FPN1 transportera gvožđa iz ćelije) i TFR2 (za ekspresiju proteinskog „senzora za gvožđe“) (3). S druge strane, od izuzetne važnosti za ćeliju je *IRP/IRE* sistem (engl. *iron response protein/iron response element*) odgovoran za stepen degradacije iRNK neophodne za sintezu proteina koji učestvuju u ćelijskom preuzimanju gvožđa (*DMT1* i TFR1), njegovom skladištenju (FT) i transportu iz ćelije (FPN1) (42).

Poremećaji metabolizma gvožđa

Poremećaji metabolizma gvožđa grubo mogu da se podele na (i) poremećaje nastale usled povećanog sadržaja gvožđa u organizmu i (ii) na poremećaje usled nedostatka gvožđa.

Poremećaji metabolizma gvožđa usled povećanog sadržaja gvožđa u organizmu

Ovaj tip poremećaja metabolizma gvožđa može da se klasifikuje na genetske (hemohromatoza, aceruloplazminemija, atransferinemija i druge) i stečene (primanje brojnih transfuzija krvi, injekcije gvožđa, povećana konzumacija suplemenata koji sadrže gvožđe). Hereditarna hemohromatoza je najčešći tip naslednog poremećaja metabolizma gvožđa usled mutacije gena za proteine koji učestvuju u homeostazi gvožđa (*HFE*, *HAMP*, TFR2, *SLC40A1*) (43), u kome dolazi do formiranja depozita gvožđa u okviru parenhima vitalnih organa, kao i porasta saturacije serumskog transferina. Aceruloplazminemija nastaje usled mutacije na CP genu odgovornom za sintezu ceruloplazmina, usled čega dolazi do nakupljanja gvožđa prevashodno u mozgu, udruženo sa retinalnom degeneracijom, ataksijom i demencijom (44). Usled mutacije na genu za transferin nastaje atransferinemija koju, pored nakupljanja gvožđa i niskog serumskog nivoa transferina, karakteriše i visok nivo serumskog feritina (45).

Poremećaji metabolizma gvožđa usled nedostatka gvožđa

Ovaj tip poremećaja metabolizma gvožđa takođe se može klasifikovati na stečene (anemija usled niskog nivoa serumskog gvožđa - sideropenijska anemija, anemija u hroničnim bolestima) i na genetske (engl. *iron-refractory iron-deficiency anemia, IRIDA*) (46). Sideropenijska anemija se najčešće javlja kod žena u premenopauzi, kod dece, kod stanja sa povećanim gubicima krvi, kao i kod nedovoljnog unosa gvožđa ishranom (47). Anemija u hroničnim bolestima nastaje kod dugotrajnih zapaljenjskih procesa, kada se proizvode visoki nivoi interleukina 6 (IL-6), što dovodi do povećane sinteze hepcidina i posledično do smanjene apsorpcije i smanjenog otpuštanja uskladištenog gvožđa (37). *IRIDA* je genetski poremećaj koji se karakteriše kongenitalnom i hipohromnom anemijom, niskim procentom saturacije transferina, slabim odgovorom na oralnu upotrebu gvožđa i abnormalnim iskorišćavanjem gvožđa nakon parenteralne upotrebe (46, 48).

Laboratorijski pokazatelji metabolizma gvožđa

U cilju laboratorijske dijagnostike poremećaja u metabolizmu gvožđa mogu se koristiti različiti pokazatelji, kao što su koncentracija gvožđa u serumu, ukupni kapacitet vezivanja gvožđa (engl. *total iron binding capacity, TIBC*), procenat saturacije transferina, slobodni kapacitet vezivanja gvožđa (engl. *unsaturated iron binding capacity, UIBC*), koncentracija transferina, nivoi transferinskog receptora, feritin i drugi (**tabela 1**).

Laboratorijski parametri kao pokazatelji metabolizma gvožđa u različitim oboljenjima prikazani su u **tabeli 2**. Na nivoe navedenih laboratorijskih parametara za procenu metabolizma gvožđa mogu da utiču mnoga fiziološka i patofiziološka stanja koja su udružena sa pore-

mećajem metabolizma gvožđa, poput: menstrualnog ciklusa, trudnoće, oralnih suplementata koji sadrže gvožđe, injekcija gvožđa, nekih oralnih kontraceptiva, hepatitisa, akutnih i hroničnih inflamatornih stanja i dr.

Tabela 1. Laboratorijski pokazatelji metabolizma gvožđa

Laboratorijski pokazatelj metabolizma gvožđa	Značaj testa za procenu metabolizma gvožđa
Kompletna krvna slika Koncentracija hemoglobina	-
Koncentracija serumskog gvožđa	Veoma slab pokazatelj sadržaja gvožđa u organizmu
<i>TIBC</i> Procenat saturacije transferina	Mera kapaciteta vezivanja gvožđa za transferin
<i>UIBC</i>	Mera ukupnog transferina koji nije zasićen gvožđem
Koncentracija transferina	Diferencijalna dijagnoza anemija
Transferinski receptor	Pokazatelj potrebe za gvožđem (npr. povišen kod sideropenijske anemije)
Feritin	Mera depoa unutarćelijskog gvožđa i najbolji pojedinačni pokazatelj sadržaja gvožđa
Ostalo Periferni razmaz krvi, broj retikulocita prisustvo hemosiderinurije, prisustvo hemoglobinurije, elektroforeza hemoglobina, merenje nivoa α_2 i fetalnog hemoglobina, merenje sadržaja retikulocitnog hemoglobina, analiza stolice, aspiracija kostne srži	U cilju postavljanja dijagnoze specifičnih oboljenja udruženih sa poremećajem metabolizma gvožđa

TIBC - engl. *Total iron binding capacity*; Procenat saturacije transferina (%) se izračunava po sledećoj formuli: $(100 \times \text{sadržaj gvožđa u uzorku}) / TIBC$; *UIBC* - engl. *unsaturated iron binding capacity*;

Tabela 2. Laboratorijski pokazatelji u stanjima poremećaja metabolizma gvožđa

Oboljenje/Pokazatelj	Koncentracija serumskog gvožđa	<i>TIBC</i>	<i>UIBC</i>	% saturacije transferina	Feritin
Hemohromatoza	Visoka	Nizak	Nizak	Visoka	Visoka
Trovanje gvožđem	Visoka	Normalan	Nizak	Visoka	Normalan
Anemija usled niskog nivoa serumskog gvožđa	Niska	Visok	Visok	Niska	Nisko
Anemije u hroničnim bolestima	Niska	Nizak	Nizak/ Normalan	Niska	Normalan/ Visok
Hemolitička anemija	Visoka	Normalan/ Nizak	Nizak/ Normalan	Visoka	Visok
Sideroblastna anemija	Normalna/ Visoka	Normalan/ Nizak	Nizak/ Normalan	Visoka	Visok

TIBC - engl. *Total iron binding capacity*; Procenat saturacije transferina (%) se izračunava po sledećoj formuli: $(100 \times \text{sadržaj gvožđa u uzorku}) / TIBC$; *UIBC* - engl. *unsaturated iron binding capacity*

Literatura

1. Lawen A, Lane DJR. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jun 20;18(18):2473–507.
2. Edison ES, Bajel A, Chandy M. Iron homeostasis: new players, newer insights. *Eur J Haematol*. 2008 Dec;81(6):411–24.
3. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 2015 Jul;1852(7):1347–59.
4. Andrews PA. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 2000 Apr 27;342(17):1293; author reply 1294.
5. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005 Sep 9;122(5):789–801.
6. Laftah AH, Latunde-Dada GO, Fakih S, Hider RC, Simpson RJ, McKie AT. Haem and folate transport by proton-coupled folate transporter/haem carrier protein 1 (SLC46A1). *Br J Nutr*. 2009 Apr;101(8):1150–6.
7. San Martin CD, Garri C, Pizarro F, Walter T, Theil EC, Núñez MT. Caco-2 intestinal epithelial cells absorb soybean ferritin by mu2 (AP2)-dependent endocytosis. *J Nutr*. 2008 Apr;138(4):659–66.
8. Sharp PA. Intestinal iron absorption: regulation by dietary & systemic factors. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Für Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 2010 Oct;80(4-5):231–42.
9. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*. 2001 Mar 2;291(5509):1755–9.
10. Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloredutases. *Blood*. 2006 Aug 15;108(4):1388–94.
11. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*. 1997 Jul 31;388(6641):482–8.
12. Yeh K-Y, Yeh M, Mims L, Glass J. Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Jan;296(1):G55–65.
13. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*. 2000 Feb 17;403(6771):776–81.
14. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*. 2000 Jun 30;275(26):19906–12.
15. Grootveld M, Bell JD, Halliwell B, Aruoma OI, Bomford A, Sadler PJ. Non-transferrin-bound iron in plasma or serum from patients with idiopathic hemochromatosis. Characterization by high performance liquid chromatography and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Biol Chem*. 1989 Mar 15;264(8):4417–22.
16. Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H, Knutson MD, Cousins RJ. Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 12;103(37):13612–7.
17. Young S, Bomford A. Transferrin and cellular iron exchange. *Clin Sci Lond Engl*. 1979. 1984 Sep;67(3):273–8.
18. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001 Oct;33(10):940–59.
19. Mancias JD, Wang X, Gygi SP, Harper JW, Kimmelman AC. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature*. 2014 May 1;509(7498):105–9.
20. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackersley C, et al. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med*. 2003 Sep;9(9):1187–94.
21. Meyron-Holtz EG, Fibach E, Gelvan D, Konijn AM. Binding and uptake of exogenous isoferritins by cultured human erythroid precursor cells. *Br J Haematol*. 1994 Mar;86(3):635–41.
22. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001 Jan 11;409(6817):198–201.
23. Liu X, Theil EC. Ferritin as an iron concentrator and chelator target. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:136–40.
24. Yanatori I, Yasui Y, Tabuchi M, Kishi F. Chaperone protein involved in transmembrane transport of iron. *Biochem J*. 2014 Aug 15;462(1):25–37.
25. Shi H, Bencze KZ, Stemmler TL, Philpott CC. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin. *Science*. 2008 May 30;320(5880):1207–10.
26. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Tietz NW, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics: with 12 color plates*. 4. ed. St. Louis, Mo: Elsevier, Saunders; 2006. 2412 p.
27. Lill R, Hoffmann B, Molik S, Pierik AJ, Rietzschel N, Stehling O, et al. The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis and iron metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1823(9):1491–508.
28. Sheftel AD, Zhang A-S, Brown C, Shirihi OS, Ponka P. Direct interorganellar transfer of iron from endosome to mitochondrion. *Blood*. 2007 Jul 1;110(1):125–32.
29. Shaw GC, Cope JJ, Li L, Corson K, Hersey C, Ackermann GE, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature*. 2006 Mar 2;440(7080):96–100.
30. Bou-Abdallah F, Santambrogio P, Levi S, Arosio P, Chasteen ND. Unique iron binding and oxidation properties of human mitochondrial ferritin: a comparative analysis with Human H-chain ferritin. *J Mol Biol*. 2005 Apr 1;347(3):543–54.
31. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):783–92.
32. Blaby-Haas CE, Merchant SS. Lysosome-related organelles as mediators of metal homeostasis. *J Biol Chem*. 2014 Oct 10;289(41):28129–36.

33. Yun S, Vincelette ND. Update on iron metabolism and molecular perspective of common genetic and acquired disorder, hemochromatosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Jul;95(1):12–25.
34. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002 Oct 4;277(40):37597–603.
35. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004 Dec 17;306(5704):2090–3.
36. Qiao B, Sugianto P, Fung E, Del-Castillo-Rueda A, Moran-Jimenez M-J, Ganz T, et al. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination. *Cell Metab*. 2012 Jun 6;15(6):918–24.
37. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004 May;113(9):1271–6.
38. Schmidt PJ, Toran PT, Giannetti AM, Bjorkman PJ, Andrews NC. The transferrin receptor modulates Hfe-dependent regulation of hepcidin expression. *Cell Metab*. 2008 Mar;7(3):205–14.
39. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(7):1037–44.
40. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov*. 2006;55(6):667–74.
41. Xia Y, Babitt JL, Sidis Y, Chung RT, Lin HY. Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin. *Blood*. 2008 May 15;111(10):5195–204.
42. Anderson CP, Shen M, Eisenstein RS, Leibold EA. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1823(9):1468–83.
43. Sham RL, Phatak PD, West C, Lee P, Andrews C, Beutler E. Autosomal dominant hereditary hemochromatosis associated with a novel ferroportin mutation and unique clinical features. *Blood Cells Mol Dis*. 2005 Apr;34(2):157–61.
44. Kono S. Aceruloplasminemia: an update. *Int Rev Neurobiol*. 2013;110:125–51.
45. Aslan D, Crain K, Beutler E. A new case of human atransferrinemia with a previously undescribed mutation in the transferrin gene. *Acta Haematol*. 2007;118(4):244–7.
46. Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2008 May;23(2):128–41.
47. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:3S – 10S.
48. Hartman KR, Barker JA. Microcytic anemia with iron malabsorption: an inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol*. 1996 Apr;51(4):269–75.