

# Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας

**Labile Plasma Iron (LPI)**

**Non Transferrin Bound Iron (NTBI)**

**Μεταβολικές Μελέτες**

**Καράγιωργα - Λαγανά Μαρκησία**

**Διευθύντρια Μονάδος Μεσογειακής Αναιμίας**

**Π.Γ.Ν.Π. «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»**



# Σίδηρος Οργανισμού

Πολύτιμος αλλά και επικίνδυνος για το κύτταρο

Ο Fe μεταπίπτει εύκολα από την αναχθείσα ( $Fe^{++}$ ) στην οξειδωμένη μορφή ( $Fe^{+++}$ )

Πάντοτε συνδεδεμένος με μία πρωτεΐνη σε φυσιολογικά άτομα

Fe

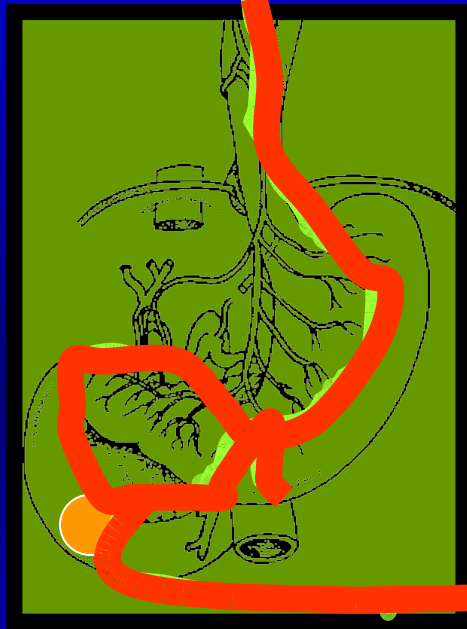
Fe πλάσματος: Τρανσφερίνη

Fe αποθηκών : Φερριτίνη + Αιμοσιδηρίνη



# Σε καταστάσεις αιμοσιδήρωσης η δεσμευτική ικανότητα της Tf υπερβαίνει

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ, όλος ο σίδηρος δεσμεύεται στην Tf είτε απορροφάται στο έντερο είτε ανακυκλώνεται από το ΔΕΣ από κατεστραμμένα ερυθρά



ελεύθερος σίδηρος πλάσματος

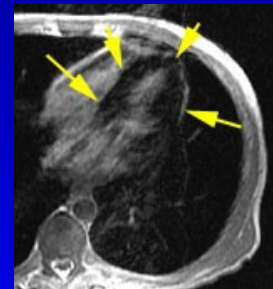
Δ Ε Σ

Ερυθρό

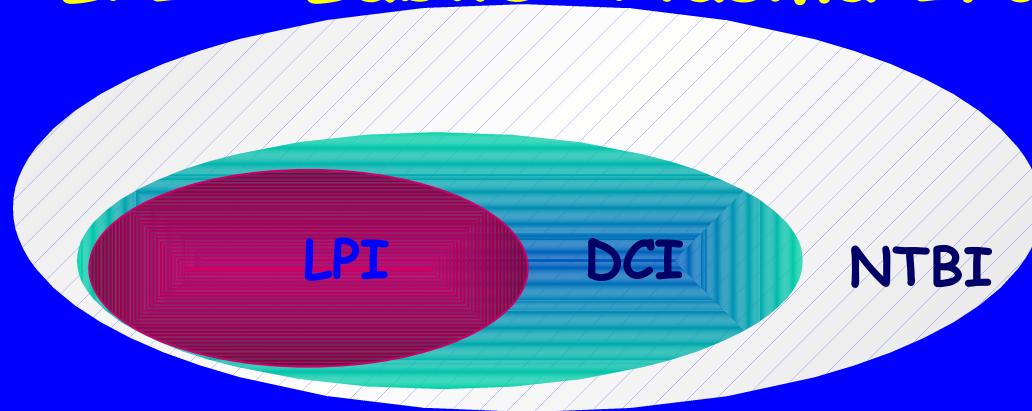


Τρανσφερρίνη

αιμοσιδήρωση στους ιστούς



# LPI : Labile Plasma Iron



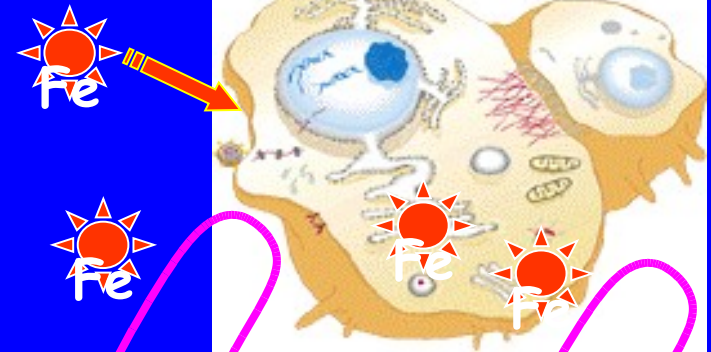
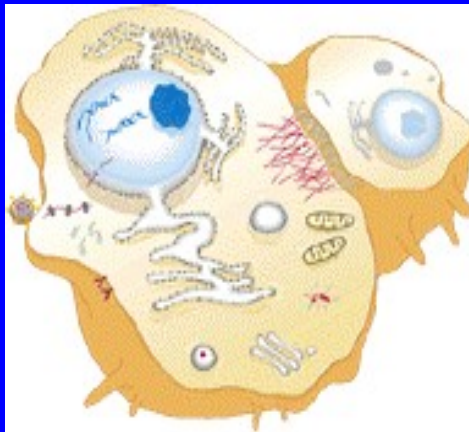
- Το κλάσμα του NTBI που είναι διαθέσιμο για εισαγωγή σε οξειδο - αναγωγικό κύκλο - και είναι διαθέσιμο για σύνδεση με χηλικούς παράγοντες
- Η δραστηρότητά του αναστέλλεται παρουσία χηλικών παραγόντων από τους οποίους και δεσμεύεται
- Εμφανίζεται όταν ο κορεσμός της Τρανσφερρίνης είναι  $>100\%$  ή  $\approx 100\%$

# Το Labile Plasma Iron (LPI) αποτελεί την πηγή του ελεύθερου κυτταρικού σιδήρου (Labile Cell Iron -LCI)

Το LPI αποτελείται από μορφές σιδήρου που μεταφέρονται στα κύτταρα

Τα κύτταρα προσλαμβάνουν labile Iron μέσω τύπου-L διαύλων Ca ή μέσω ενδοκύττωσης

Η υπερβολική πρόσληψη LPI από το κύτταρο, αυξάνει το (LCI) με μορφές σιδήρου που καταλύουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη.



Οι χηλικοί παράγοντες είναι σχεδιασμένοι να απομακρύνουν το LPI στο πλάσμα και το LCI από τα κύτταρα

## Επισήμανση

- Η πρόσληψη του LPI από τα κύτταρα διαφέρει από την πρόσληψη του Fe της Τρανσφερρίνης:
- Τα κύτταρα προσλαμβάνουν με πολύ μεγαλύτερη ευκολία το LPI
- Ο Fe που διακινείται μεταξύ Τρανσφερρίνης - Φερριτίνης θεωρείται ότι είναι σε χαλαρή μικρομοριακή ένωση που προσφέρεται για χηλική ένωση

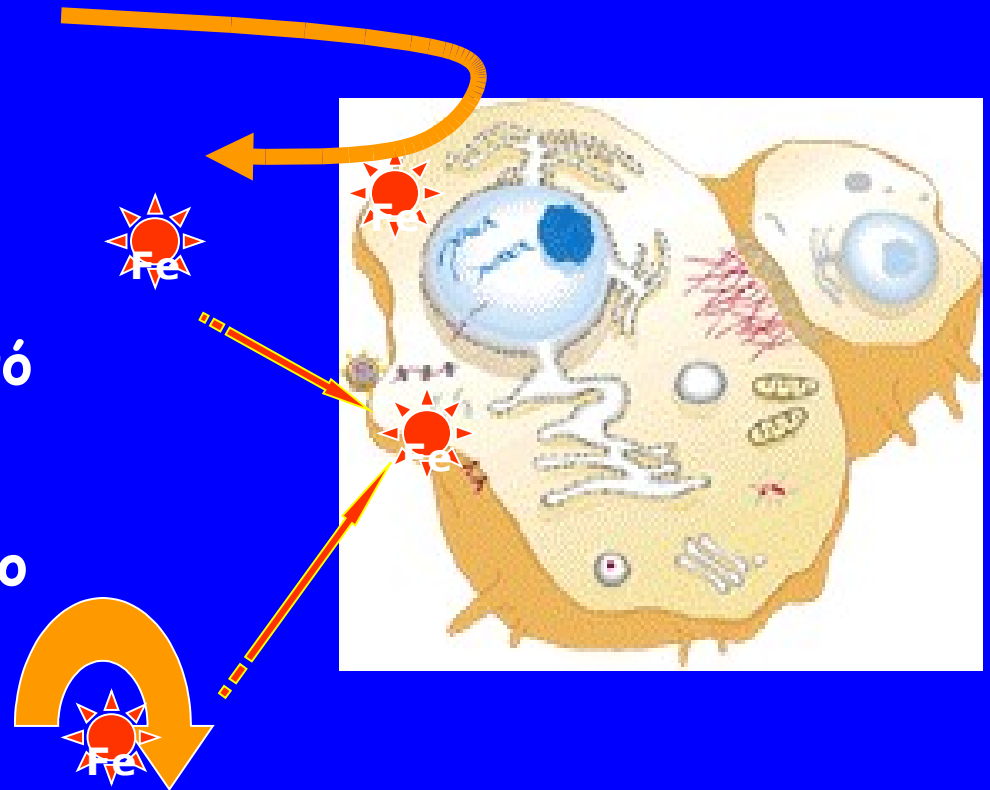
Το LCI προκαλεί :

- Οξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης
- Βλάβη της μεμβράνης των λυσοσωμάτων, διάσπαση και έξοδο υδρολυτικών ενζύμων στο κυτταρόπλασμα
- Βλάβη της μεμβράνης του σαρκολήματος, (απώλεια της δραστηριότητας της 5' Νουκλεοτιδάσης και της δράσης της Na, K ΑΤΡασης
- Βλάβη των μιτοχονδρίων

# Απαιτούμενα Χαρακτηριστικά Χηλικών Παραγόντων

να έχουν πρόσβαση στις δεξαμενές **Labile Cell Iron (LCI)** να συνδέονται με ασφάλεια και να απομακρύνουν τον σίδηρο από τα κύτταρα / οργανισμό

να προλαμβάνουν την είσοδο του **Labile Plasma Iron (LPI)** σε ευαίσθητα κύτταρα όπως του μυοκαρδίου



**ΜΠΟΡΕΙ ΚΑΝΕΙΣ ΝΑ ΔΕΙΞΕΙ ΧΗΛΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ  
ΝΑ ΔΡΟΥΝ ΣΤΟ Labile Cell Iron ;**

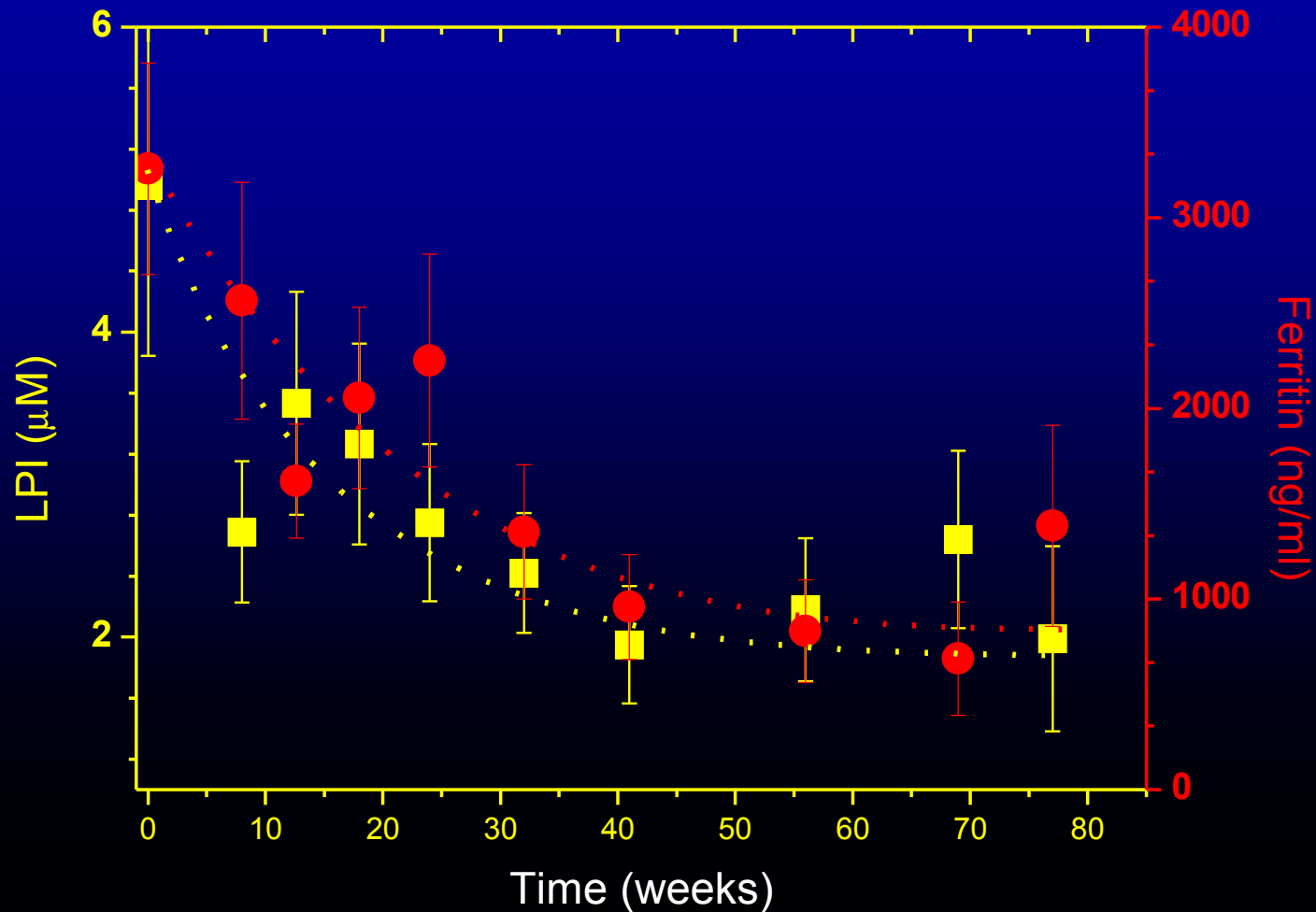
## Γιατί και Πόσο Χρήσιμη είναι η ανίχνευση του NTBI / LPI

- Είναι καταλυτική και δεδομένη η τοξική δράση του **NTBI / LPI** στα κύτταρα / όργανα : καρδιά, ενδοκρινείς αδένες, ήπαρ.

### Χρησιμότητα στην κλινική πράξη

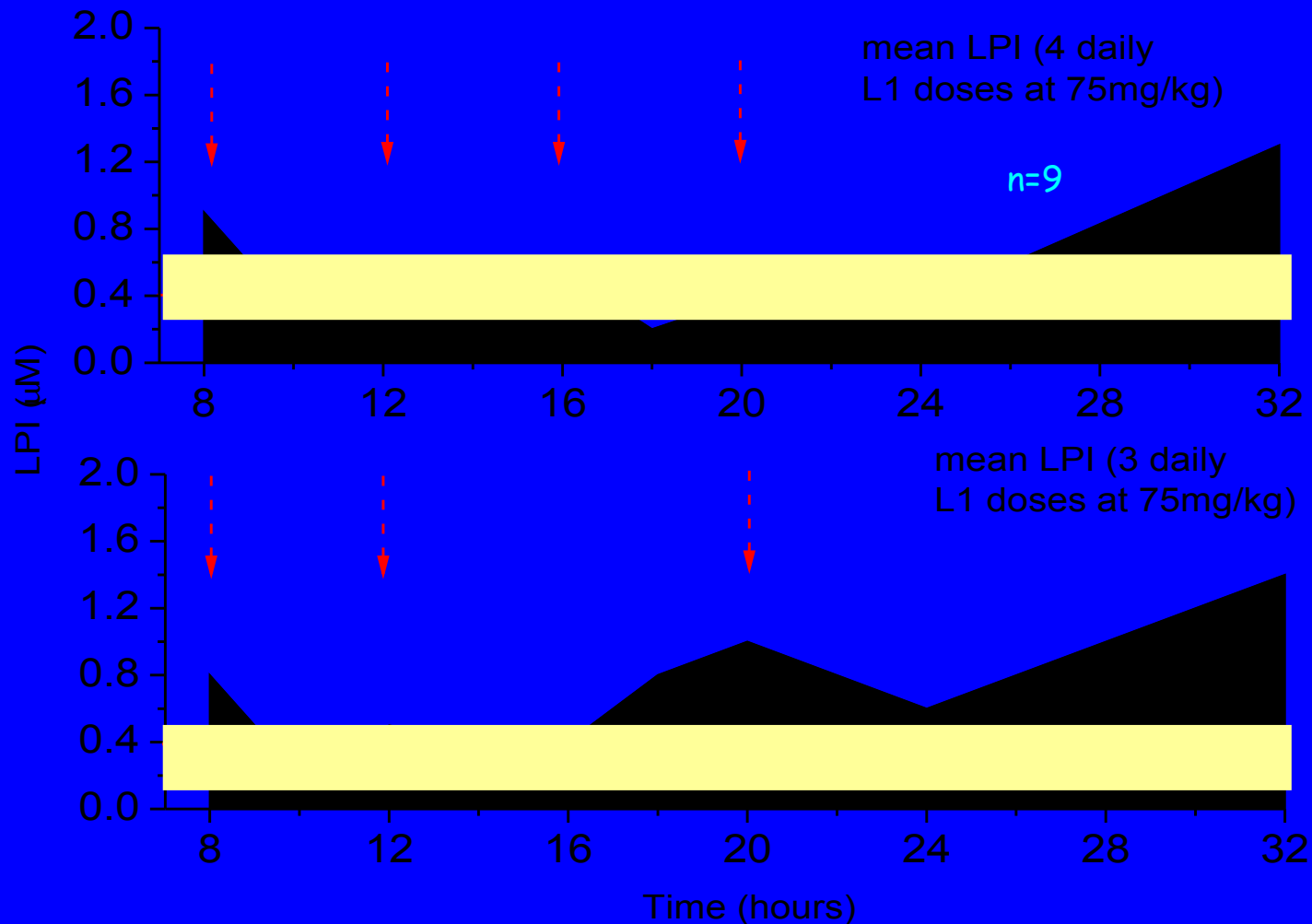
- Πρώϊμοι δείκτες αξιολόγησης του βαθμού αιμοσιδήρωσης.
- Είναι δείκτες εκτίμησης της επάρκειας και της αποτελεσματικότητας της αποσιδήρωσης.
- Είναι δείκτες επιλογής του κατάλληλου σχήματος αποσιδήρωσης και προσαρμογής του στον κάθε ασθενή.

# Η μακροχρόνια θεραπεία με δεφεριπρόνη μειώνει τα επίπεδα LPI

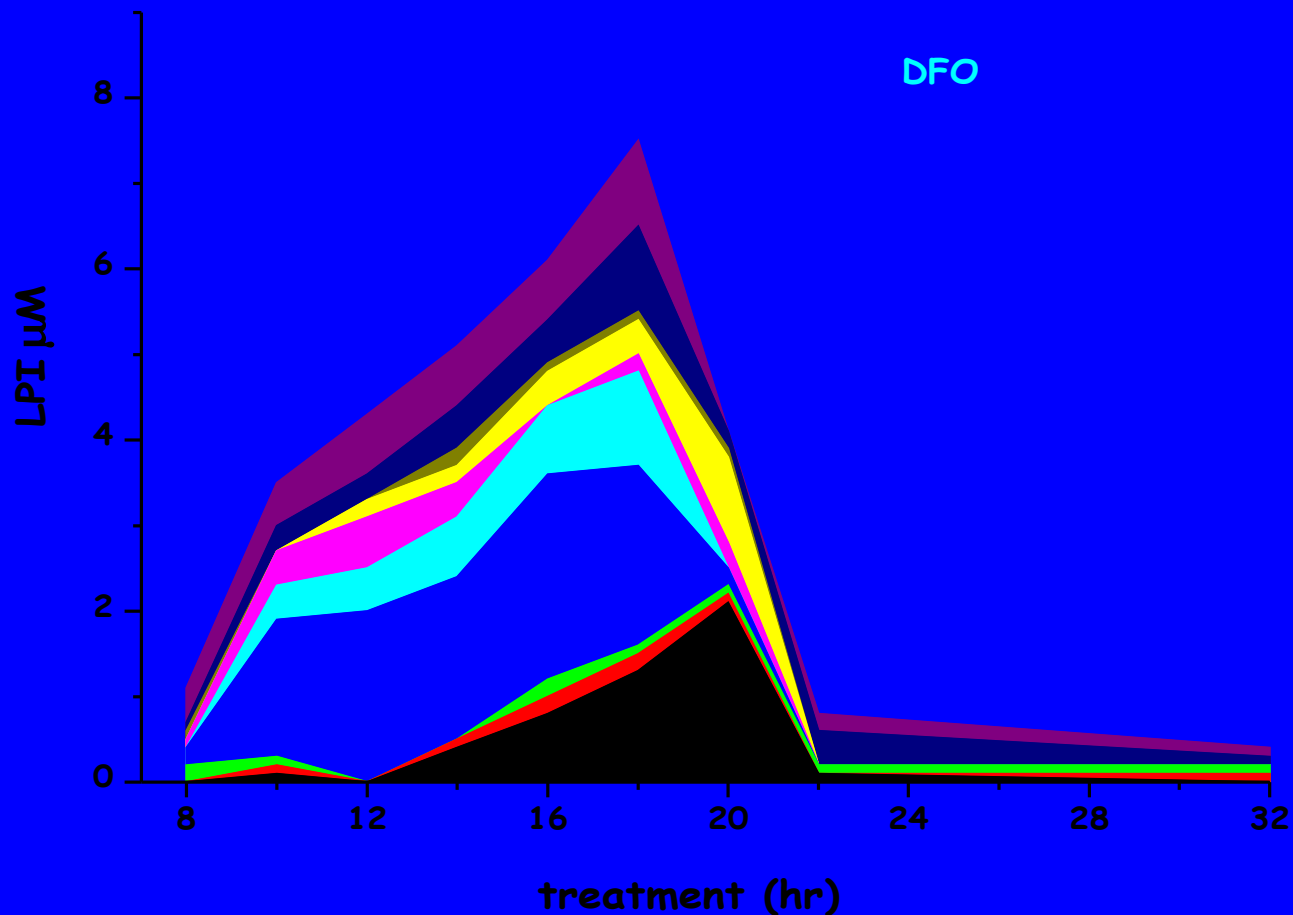


Τα επίπεδα LPI (feROS) σχετίζονται με τις τιμές φερριτίνης ορού σε πάσχοντες Μεσογειακής Αναιμίας (n=17) που έλαβαν δεφεριπρόνη (50 mg/kg daily) για μια περίοδο 80 εβδομάδων. (Pootrakul)

Τα επίπεδα LPI διατηρούνται όλη την ημέρα κάτω από 0.4  $\mu\text{M}$  (φυσιολογικό επίπεδο) όταν η θεραπεία με δεφεριπρόνη δίνεται 75 mg/kg/d 4 ημερησίως σε 4 δόσεις.



Τα επίπεδα LPI διατηρούνται κάτω από 0.4 mM (φυσιολογικό επίπεδο) κατά την διάρκεια της νυχτερινής θεραπείας με δεφεροξαμίνη 40 mg/kg.

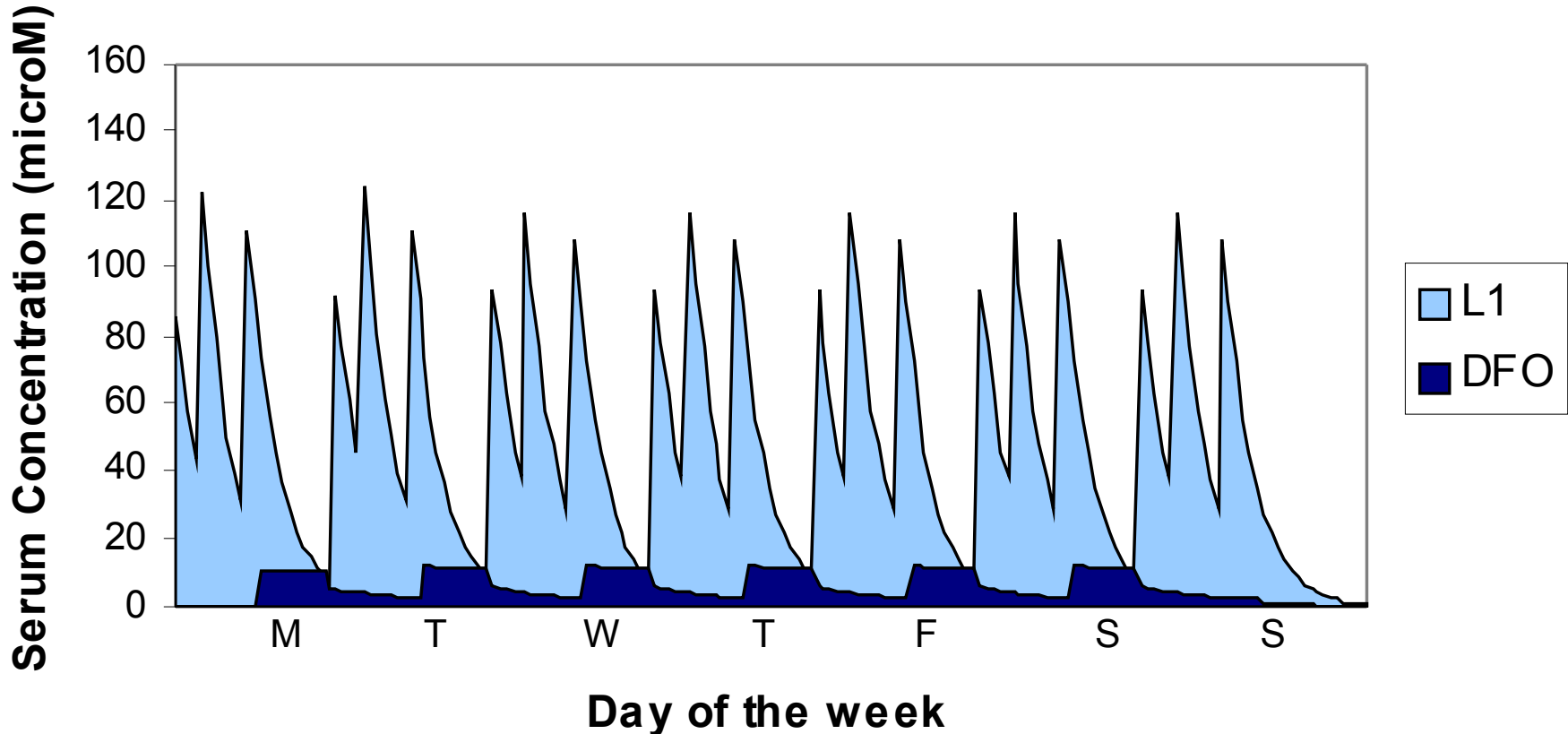


ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ, n=10

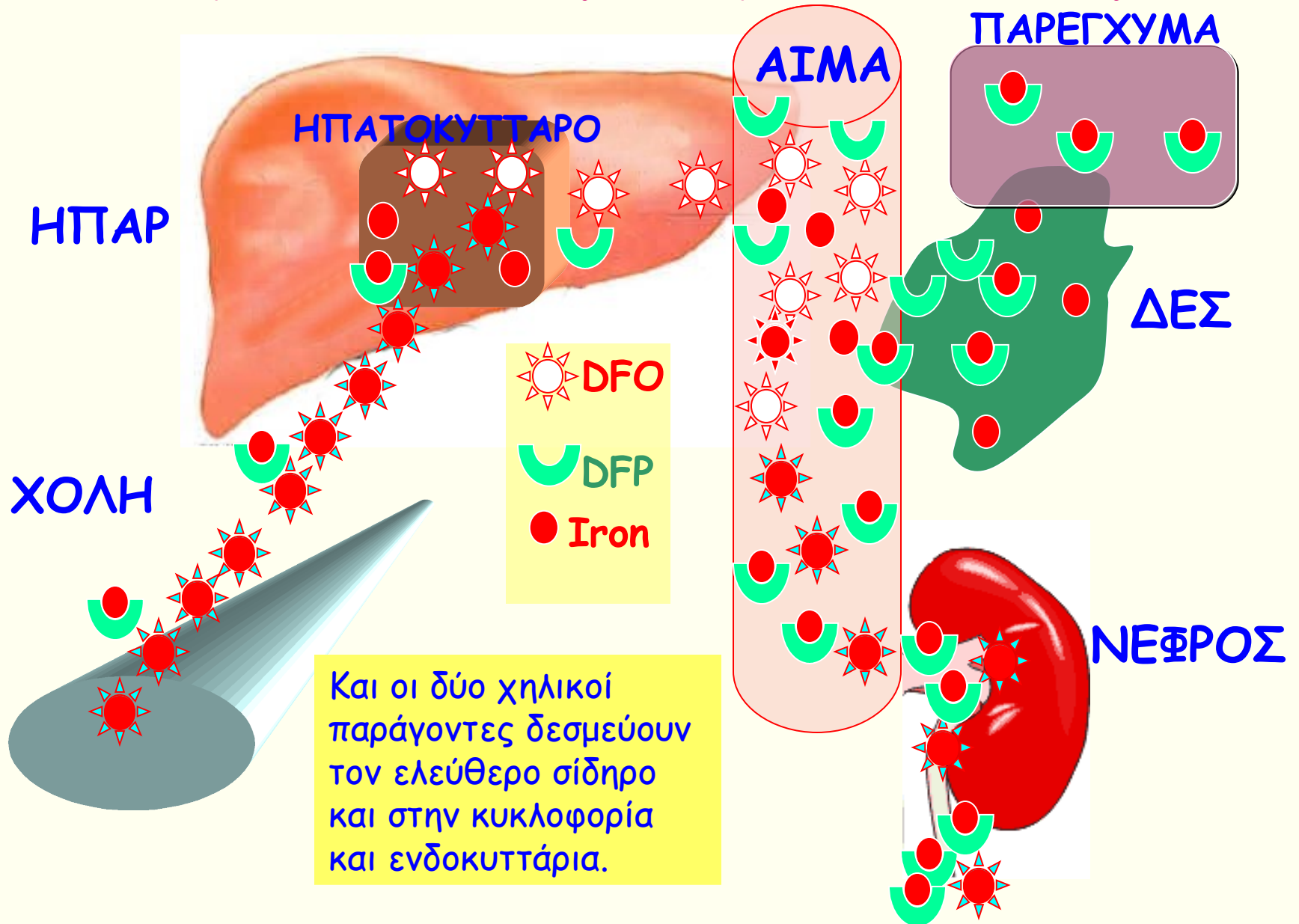
**Estimated serum concentration  
Deferiprone (L1) post 25 mg/kg 3 times/day  
Deferoxamine (DFO) 40 mg/kg sc over 10 hours; 6 days/week**

L1:  $C_{max}$  = 86 microM;  $T_{1/2}$  = 2.5 h (Apotex)

DFO:  $C_{max}$  = 10 microM;  $T_{1/2}$ :  $t_{1/2}$  = 0.6h  $t_{1/2}$  = 10h (Porter, 2001)

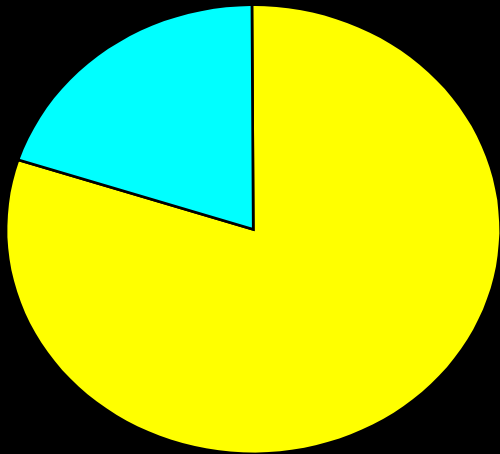


# Η πηγή του σιδήρου για αποσιδήρωση

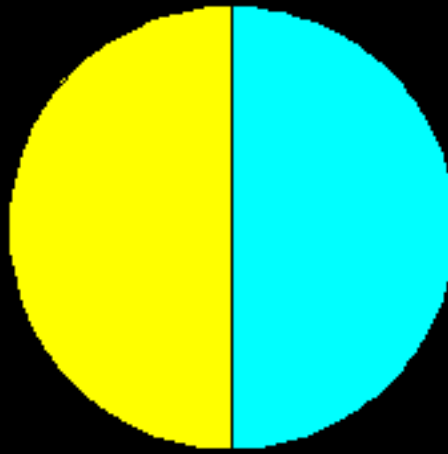


# ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΑ ΟΥΡΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΟΠΡΑΝΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΥΣ ΧΗΛΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

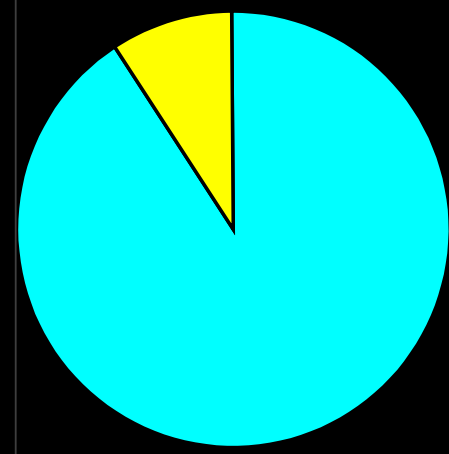
ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗ



ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗ

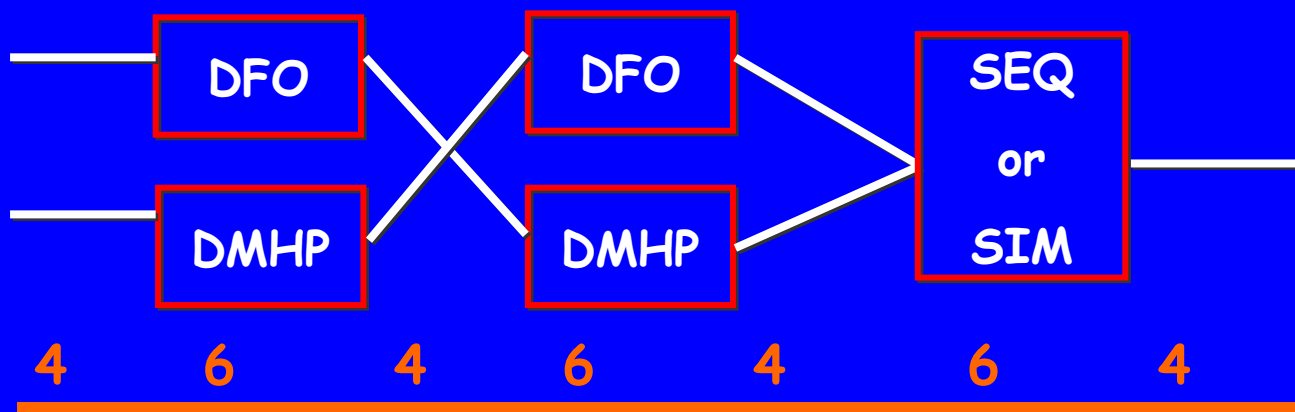


ICL 670A



■ Faecal ■ Urinary

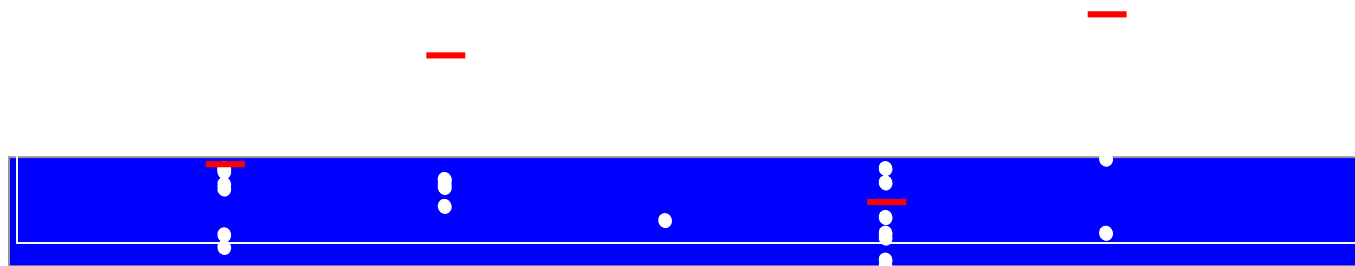
# ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ



- Μελέτη διασταύρωσης αποτελεσμάτων διάρκειας 34 ημερών.
- DFO: υποδόρια έγχυση 8 ωρών κατά τη διάρκεια της νύχτας.
- DMHP: p.o. tid με το πρωινό, το βραδινό και πριν από τον ύπνο.
- SEQ: εναλλακτική συνδυαστική χορήγηση χρησιμοποιώντας το ίδιο δοσολογικό σχήμα.
- SIM: χορήγηση δεφεριπρόνης σε  $t = 0, 4$  και 8 ώρες κατά την έγχυση DFO.
- Διατροφή χαμηλή σε σίδηρο (3 - 4 εξατομικευμένα γεύματα).
- 24ωρη συλλογή ούρων και περιττωμάτων.
- Μεταγίσεις στις ημέρες 1, 11 και 21.

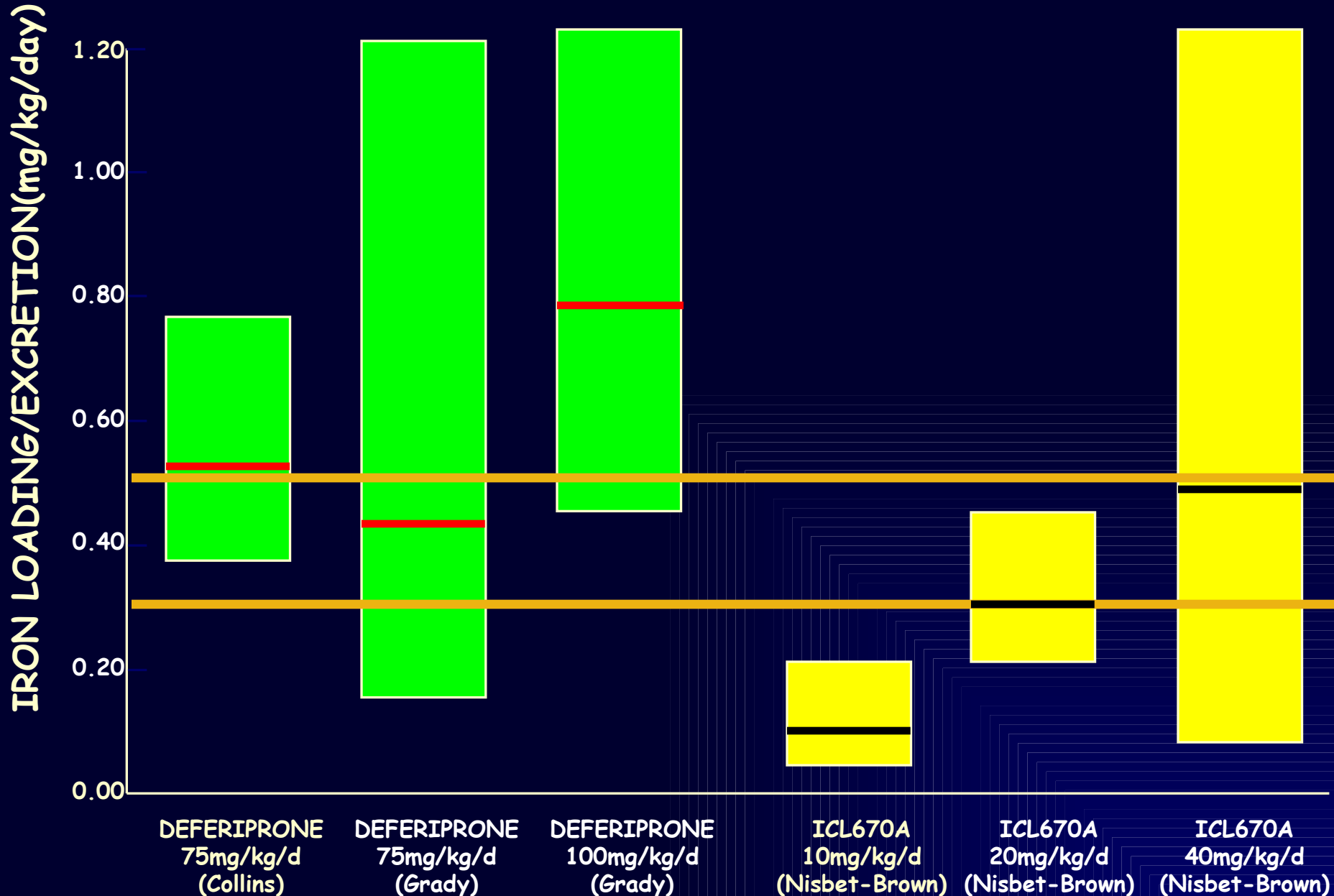
*Grady et al.*

# ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΕΦΕΡΟΞΑΜΙΝΗΣ & ΔΕΦΕΡΙΠΡΟΝΗΣ



<b>DFO</b> 40 mg/kg	<b>DFO</b> 60 mg/kg	<b>L1</b> 50 mg/kg	<b>L1</b> 75 mg/kg	<b>L1</b> 100 mg/kg
------------------------	------------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------

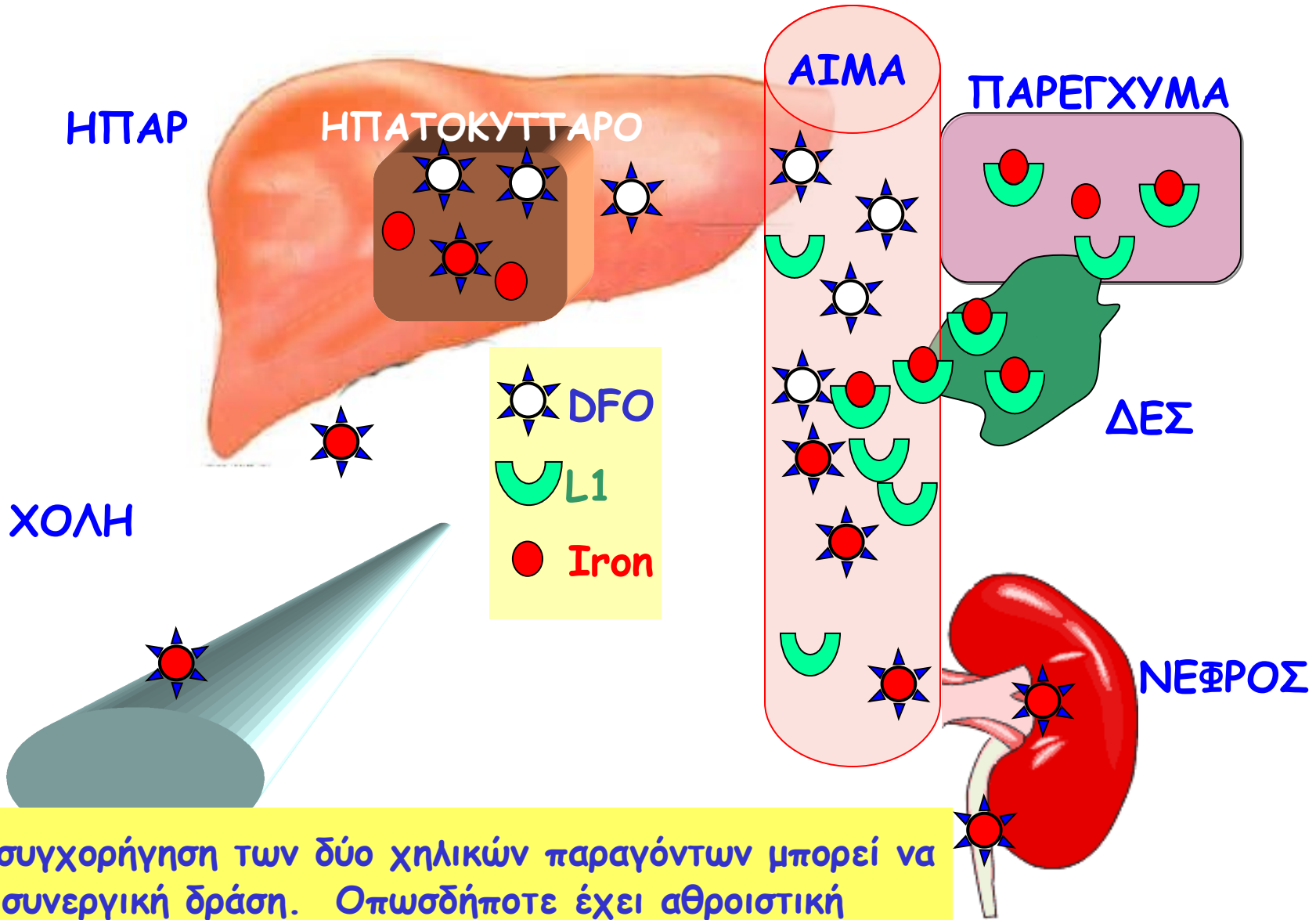
# ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΧΗΛΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



Μελέτες για Αξιολόγηση του Ισοζυγίου Σιδήρου σε Ατομα με Μεσογειακή  
 Αναιμία με διάφορους Χηλικούς Παράγοντες.  
*Grady et al. 12th ICOC, Santorini, 2002*

Σχήμα	Αρ	Ποσοστό Ασθενών με αρνητικό Ισοζύγιο Σιδήρου		
		Μέρες Χρήσης ανά Εβδομάδα		
		3	5	7
<i>DFO 40 mg/kg</i>	11	0%	45%	64%
<i>DFO 60 mg/kg</i>	29	52%	76%	100%
<i>L1 50 mg/kg</i>	7	14%	29%	57%
<i>L1 75 mg/kg</i>	21	10%	43%	52%
<i>L1 100 mg/kg</i>	8	38%	63%	75%
<i>L1 75/DFO 40</i>	13	100%	100%	100%

# ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ "SHUTTLE EFFECT" ΜΕ ΤΗ ΔΕΦΕΡΙΠΤΡΟΝΗ



\*Η συγχορήγηση των δύο χηλικών παραγόντων μπορεί να έχει συνεργική δράση. Οποσδήποτε έχει αθροιστική δράση (διαφορετικές πηγές αποσιδήρωσης)

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα Labile Plasma Iron (LPI) και Directly Chelatable Iron (DCI) χρησιμεύουν σαν πρώιμοι δείκτες των αλλαγών της κατάστασης σιδήρου στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποσιδήρωσης.
- Η δεφεριπρόνη φαίνεται ότι μπορεί να μειώνει μακροχρόνια το κλάσμα σιδήρου (LPI) καλύτερα από τη δεφεροξαμίνη.
- Η δεφεροξαμίνη σε συνεχή έγχυση μειώνει σταθερά το LPI.
- Μείωση των DCI και LPI σταθερά σε χαμηλά επίπεδα και μπορεί να εξασφαλίζει προστατευτική δράση στην καρδιά, το ήπαρ και άλλα όργανα.

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η αποτελεσματικότητα της δεφεροξαμίνης σχετίζεται με την εφαρμογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος (δόση και συχνότητα) και την **συμμόρφωση**.
- Η μονοθεραπεία με δεφεριπρόνη επιτυγχάνει παρόμοια ανταπόκριση με το συνηθισμένο θεραπευτικό σχήμα της δεφεροξαμίνης.
- Όλοι οι ασθενείς σε συνδυαστική (συγχορήγηση) δεφεριπρόνης και δεφεροξαμίνης επιτυγχάνουν αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου.