

LACTOFER IRON FORMULA

ΦΟΡΜΟΥΛΑ
ενκαψυλιωμένου σιδήρου



Συμπλήρωμα Διατροφής

30 κάψουλες



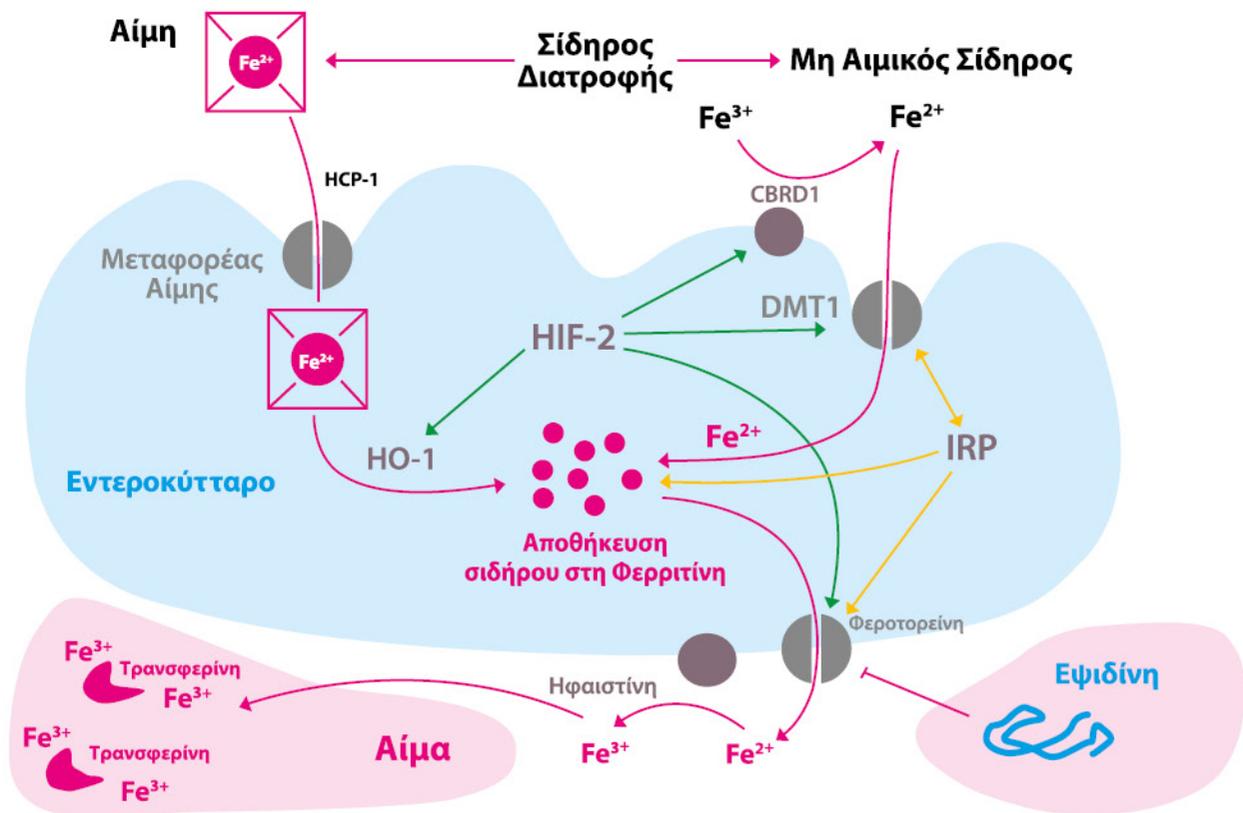
Ο σίδηρος είναι ένας βασικός συμπαράγοντας για μια ευρεία ποικιλία σημαντικών κυτταρικών διεργασιών, όπως η μεταφορά του οξυγόνου, η κυτταρική αναπνοή, ο κύκλος του **Krebs**, ο μεταβολισμός των λιπιδίων, η ρύθμιση γονιδίων και η σύνθεση του DNA. Για να μπορούν να πραγματοποιηθούν αυτές οι πολλαπλές λειτουργίες, ο σίδηρος ενσωματώνεται στην ομάδα της αίμης, της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης και των κυτοχρωμάτων ή συνδέεται με δομές, μη αιμικές (όπως για παράδειγμα η αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων) ή δεσμούς θείου – σιδήρου, που είναι λειτουργικά ευπροσάρμοστες προσθετικές ομάδες, που σχετίζονται με πρωτεΐνες και υποστηρίζουν θεμελιώδεις διαδικασίες της ζωής. Ως εκ τούτου, ο σίδηρος μπορεί να θεωρηθεί ένα απαραίτητο θρεπτικό στοιχείο για σχεδόν όλους τους οργανισμούς.

Επειδή λοιπόν υπάρχει η αναγκαιότητα της παρουσίας του για τις διάφορες και διαφορετικές κυτταρικές λειτουργίες, πρέπει να διατηρείται η ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης του σιδήρου, της μεταφοράς του, της αποθήκευσης και

της χρήσης του, για τη διατήρηση της ομοιόστασης του. Ο σίδηρος είναι τοξικός σε υψηλές συγκεντρώσεις (όπως για παράδειγμα, παρατηρείται στις αιμολυτικές κρίσεις των ασθενών με μεσογειακή αναιμία). Ως εκ τούτου, οι οργανισμοί έχουν αναπτύξει έναν στενό ρυθμιστικό έλεγχο για την ομοιόσταση του σιδήρου.

Σε αντίθεση με πολλά άλλα θρεπτικά στοιχεία, ο οργανισμός δεν διαθέτει καθορισμένο μηχανισμό για την ενεργό απέκκριση του, επομένως τα επίπεδα του στο σώμα πρέπει να ρυθμίζονται στο σημείο απορρόφησης, που είναι το λεπτό έντερο.

Η απορρόφηση του σιδήρου λαμβάνει χώρα κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στην αρχή της νήστιδας, αν και μπορούν να απορροφηθούν και μικρές ποσότητες από το στομάχι, τον ειλέο και το παχύ έντερο. Ο σίδηρος παρέχεται στο σώμα σε διάφορες μορφές μέσω της διατροφής, αλλά απορροφάται κυρίως σαν ανόργανος σίδηρος ή ως σίδηρος της αίμης.



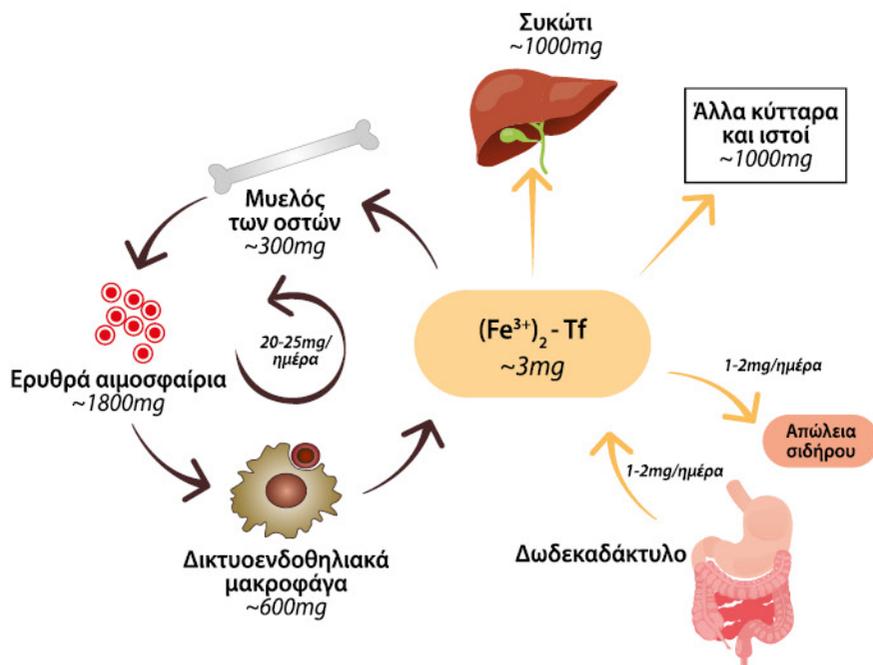
Η απορρόφηση του ανόργανου σιδήρου στον εντερικό σωλήνα γίνεται κυρίως στην αναχθείσα μορφή του, την δισθενή (ferrous iron, Fe^{2+}) στο δωδεκαδάκτυλο. Στις τροφές όμως, ο σίδηρος βρίσκεται στην οξειδωμένη του μορφή, την τρισθενή (ferric iron, Fe^{3+}). Το πρώτο βήμα λοιπόν στην απορρόφηση του σιδήρου συνίσταται στην αναγωγή του, πριν την είσοδό του στο εντερικό κύτταρο.

Το πρώτο στάδιο ονομάζεται πρόσληψη βλενογόνου. Σε αυτό το στάδιο, ο διατροφικός τρισθενής σίδηρος, (ferric iron Fe^{3+}), ανάγεται στη δισθενή μορφή του, (ferrous iron Fe^{2+}), πιθανότατα από το δωδεκαδακτυλικό κυτόχρωμα β της αναγωγάσης του σιδήρου (DCYTB), καθιστώντας τον διαθέσιμο για μεταφορά. Στο κύτταρο του δωδεκαδακτύλου, η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται από τη μεμβράνη των εντερικών λαχνών που έχουν ψηκτροειδή δομή (σαν "βούρτσα" -brush-border membrane). Εκεί ο αναχθείς σίδηρος μεταφέρεται, διασχίζοντας τη μεμβράνη, χάρη στην ύπαρξη μιας πρωτεΐνης γνωστής ως δισθενής μεταφορέας μεταλλικών ιόντων 1 (DMT1).

Μέσα στο εντεροκύτταρο, ο σίδηρος μπορεί να αποθηκευτεί σαν φερριτίνη ή να εξαχθεί στην κυκλοφορία του αίματος από την φερροπορτίνη. Η έκφραση της ελέγχεται από

την επιδίνη. Η ηφαιστίνη, ένα πολυπεπτίδιο της οξειδάσης, συμμετέχει για να ενσωματώσει δύο άτομα τρισθενούς σιδήρου (ferric iron, Fe^{3+}) σε ένα μόριο τρανσφερίνης. Ο επαγωγίσιμος από την υποξία παράγοντας 2 (HIF-2) ελέγχει την έκφραση του mRNA του CYBRD1, του δισθενούς μεταφορέα μεταλλικών ιόντων 1 (DMT1), της FPN και της HO-1 και ακόμη ελέγχει μετα-μεταγραφικά την έκφραση των ρυθμιστικών πρωτεϊνών του σιδήρου (IRPs), του DMT1, της φερριτίνης και της FPN (φερροπορτίνης).

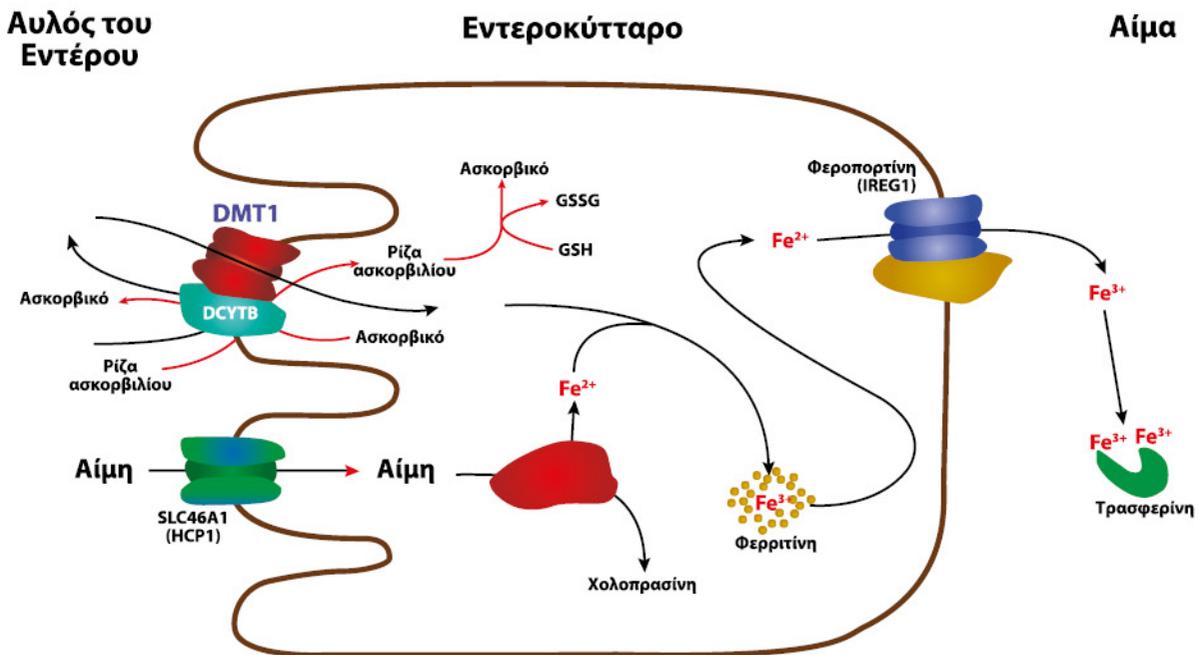
Ο HIF-2, διεγείρει τη σύνθεση της νεφρικής και της ηπατικής ερυθροποιητίνης, η οποία αυξάνει τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης στον ορό, διεγείροντας την ερυθροποίηση στον μυελό των οστών. Στο δωδεκαδάκτυλο, το δωδεκαδακτυλικό κυτόχρωμα β (DCYTB) ανάγει τον τρισθενή σίδηρο (ferric iron, Fe^{3+}) στην δισθενή μορφή του (ferrous iron, Fe^{2+}) που στη συνέχεια εισέρχεται στα εντεροκύτταρα μέσω του μεταφορέα δισθενών μεταλλικών ιόντων 1 (DMT1). Τόσο το δωδεκαδακτυλικό κυτόχρωμα β (DCYTB) όσο και ο δισθενής μεταφορέας μεταλλικών ιόντων 1 (DMT1) ρυθμίζονται από τον HIF-2. Στη συνέχεια, ο σίδηρος απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μέσω της φερροπορτίνης (FPN), που είναι επίσης επαγωγίσιμη από τον HIF-2.



Ένας υγιής ενήλικας έχει περίπου 3-5 gr σιδήρου, που αντιστοιχεί σε περίπου 45-60 mg / kg σωματικού βάρους. Τα δύο τρίτα της συνολικής περιεκτικότητας σε σίδηρο του σώματος, συνδέονται με την αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων. Καθημερινά 20 mg σιδήρου απαιτούνται για τη de novo σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, η οποία παρέχεται κυρίως μέσω της ανακύκλωσης του σιδήρου από τη γήρανση των ερυθροκυττάρων. Άλλα 5 mg σιδήρου ανταλλάσ-

σονται καθημερινά μέσω του σιδήρου που περιέχεται σε ένζυμα και στις αποθήκες του σιδήρου. Επειδή δεν υπάρχει ρυθμιζόμενο μονοπάτι για την απέκκριση του σιδήρου, μόνο μια μικρή ποσότητα σιδήρου (1-2 mg) που χάθηκε λόγω αιμορραγίας, εφίδρωσης, απολέπισης του δέρματος ή μέσω της απέκκρισης των ούρων αντισταθμίζεται από το σίδηρο που απορροφάται από τη διατροφή. Οι αυξημένες απαιτήσεις σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά από κάποια αιμορραγία αλλά και στην τρίτη ηλικία, διατηρούνται με την αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου.

Ο σίδηρος στον ανθρώπινο οργανισμό προέρχεται από την απορρόφηση του από τις τροφές μέσω των εντερικών κυττάρων και από την απελευθέρωση του χρησιμοποιημένου σιδήρου από τα μακροφάγα, όπου εναποτίθεται μετά την αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων που πεθαίνουν. Ο σίδηρος μεταφέρεται στο πλάσμα πάντα συνδεδεμένος με την τρανσφερίνη, είτε προς τον μυελό είτε προς τις θέσεις αποθήκευσής του. Η έξοδος του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα ή από τα μακροφάγα γίνεται μέσω της φερροπορτίνης, με τη βοήθεια της ηφαιστίνης που μετατρέπει τον δισθενή σίδηρο (ferrous iron, Fe^{2+}) σε τρισθενή (ferric iron, Fe^{3+}), που είναι μία προϋπόθεση απαραίτητη για τη δέσμευση του σιδήρου από την τρανσφερίνη. Η φερροπορτίνη είναι ο μόνος γνωστός κυτταρικός εξαγωγέας σιδήρου. Εκφράζεται σε πολύ μικρό βαθμό στη μεμβράνη των περισσότερων κυττάρων, αλλά βρίσκεται σε αφθονία στα μακροφάγα και στα εντεροκύτταρα.



Η φερροπορτίνη αποτελεί το κύριο σημείο ελέγχου και ρύθμισης των επιπέδων του σιδήρου στον οργανισμό, όταν υπάρχει ανάγκη για σίδηρο. Ο σίδηρος που μεταφέρεται από τη φερροπορτίνη είναι στην ανηγμένη του μορφή στην δισθενή (ferrous iron, Fe^{2+}) και πρέπει, στη συνέχεια, να οξειδωθεί στην τρισθενή μορφή (ferric iron, Fe^{3+}) για να συνδεθεί στην τρανσφερίνη. Αυτό καταλύεται είτε από την πρωτεΐνη ηφαιστίνη, η οποία βρίσκεται δίπλα στη φερροπορτίνη, είτε στο αίμα από τη σερουλοπλασμίνη. Επειδή δεν υπάρχει φυσιολογικός μηχανισμός απομάκρυνσης του σιδήρου από τον οργανισμό, οποιαδήποτε ανωμαλία παρουσιαστεί στον μηχανισμό μεταφοράς του, έχει σοβαρές επιπτώσεις στη γενικότερη ομοιόστασή του, με αποτέλεσμα την εμφάνιση είτε ανεπάρκειας είτε υπερφόρτωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

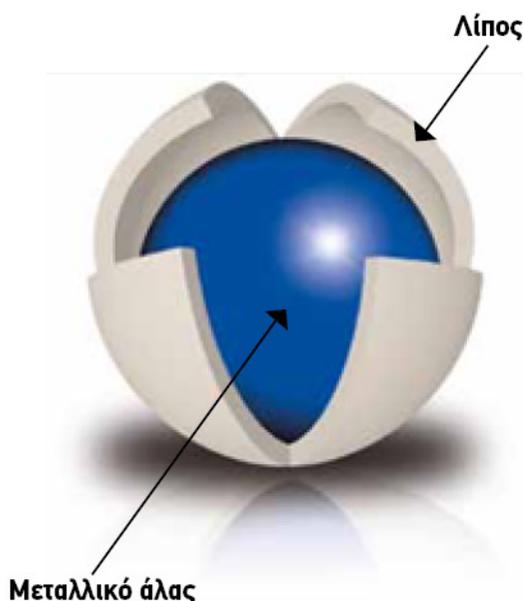
Η συνεχής ανακύκλωση του σιδήρου στον οργανισμό προκαλεί ταυτόχρονα και τη συνεχή ανακατανομή του μεταξύ των διαφόρων ιστών, αλλά και μεταξύ των διαφορετικών κυττάρων. Η ιδιότητα του να μεταβάλλεται από την δισθενή στην τρισθενή μορφή του και αντίστροφα, διευκολύνει πολλές βιοχημικές αντιδράσεις και βιολογικές λειτουργίες. Αυτό συνεπάγεται τη δημιουργία λεπτών ισορροπιών που καθορίζονται αφενός από τη διαθεσιμότητά του και αφετέρου από την ταχύτητα χρησιμοποίησής του στις αντίστοιχες βιοσυνθετικές διαδικασίες. Κάθε αλλαγή που μπορεί να επηρεάσει ή να αναστείλει τη μεταφορά του ή την ενσωμάτωσή του στις αντίστοιχες πρωτεΐνες, προκαλεί διαταραχή στην επιμέρους ισορροπία του, η οποία ενδέχεται στο τέλος να επηρεάσει και την ομοιόστασή του σε επίπεδο οργανισμού και να προκα-

λέσει την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων. Ο σίδηρος έχει την ικανότητα να αλλάζει την οξειδωτική του κατάσταση, αποδίδοντας ή προσλαμβάνοντας με ευκολία ηλεκτρόνια. Πράγμα που τον καθιστά και απαραίτητο αλλά και την κύρια εστία παραγωγής δραστικών ελευθέρων ριζών στον οργανισμό. Βεβαίως, όταν τα ιόντα σιδήρου αποτελούν προσθετικές ομάδες πρωτεϊνών, η δραστηριότητά τους ελέγχεται από την πρωτεΐνη, όταν όμως είναι ελεύθερα ή συνδέονται χαλαρά σε θέσεις χαμηλής συγγένειας είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλαβερές συνέπειες.

Η τοξικότητα αυτή των ιόντων σιδήρου οφείλεται στην ικανότητά τους να συμμετέχουν σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις με κύριο εκπρόσωπο την αντίδραση τύπου Fenton, που λαμβάνει χώρα και με άλλα μεταπτωσηικά μέταλλα. Ωστόσο στα ενεργά κέντρα των σιδηροενζύμων, η ενεργοποίηση του οξυγόνου, είναι απαραίτητο βήμα για την ορθή λειτουργικότητα των εν λόγω ενζύμων που δεν πρέπει να υπερδιεγείρονται. Συνεπώς η δέσμευση των ελευθέρων ιόντων σιδήρου είναι αποφασιστικής σημασίας για την προστασία των κυτταρικών συστατικών από ανεξέλεγκτες οξειδώσεις. Υπάρχουν πολύπλοκοι μηχανισμοί, ούτως ώστε να διασφαλίζεται ο διερκής έλεγχος των επιπέδων τους.

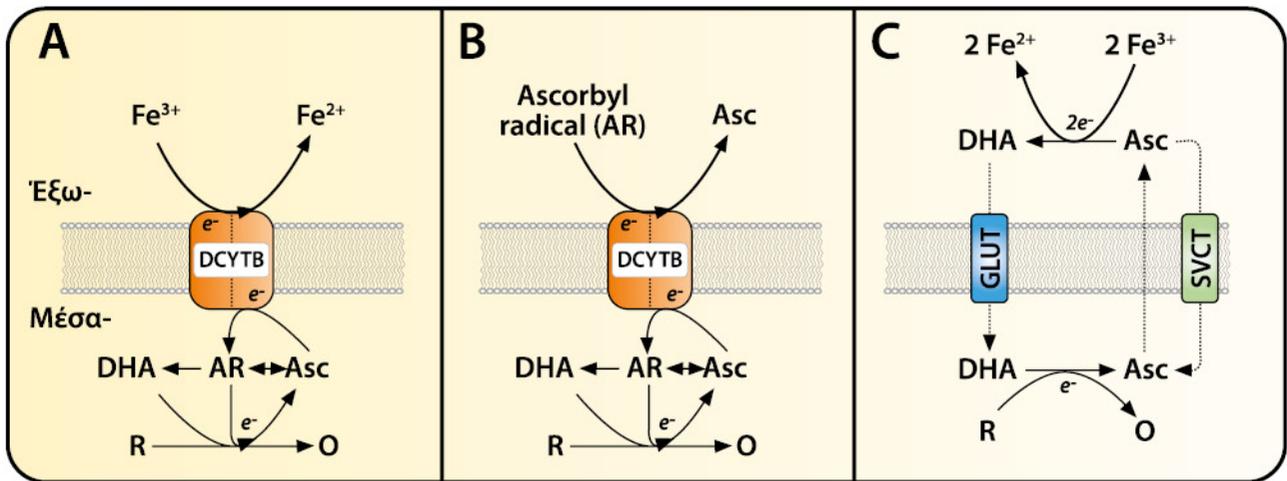
Η **LACTOFER Iron Formula** είναι ένα συμπλήρωμα διατροφής που περιέχει σίδηρο, λακτοφερίνη, χαλκό και βιταμίνες C, B9 (φυλικό οξύ) και B12. Συμβάλλει στο φυσιολογικό σχηματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης και στη φυσιολογική αιμοποίηση. Συμβάλλει στη φυσιολογική μεταφορά του σιδήρου μέσα στον οργανισμό καθώς και στη μεταφορά του οξυγόνου και στη μείωση της κόπωσης. Η απορρόφηση του σιδήρου διευκολύνεται από την παρουσία της λακτοφερίνης και η βιταμίνη C αυξάνει την απορρόφηση του σιδήρου.

Ο σίδηρος που υπάρχει στην **LACTOFER Iron Formula**, χάρη στην τεχνολογία micro2 (microencapsulated & micronized mineral salts), του Dr. Paul Lohmann®, εξασφαλίζει μικρότερο μέγεθος σωματιδίων (d90: περίπου 300 μM), βελτιωμένη λειτουργικότητα και βιοδιαθεσιμότητα. Μέσω μιας μοναδικά αναπτυγμένης διαδικασίας επίστρωσης, τα μεταλλικά άλατα καλύπτονται με ένα στρώμα φυτικού λίπους. Χάρη σε αυτή την τεχνολογία ενσωμάτωσης, τα μεταλλικά άλατα διατηρούν τα φυσικά τους χαρακτηριστικά, και προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα και καθιστούν βιοδιαθέσιμο τον θειικό σίδηρο που είναι πολύ δραστικός. Έτσι εξαλείφονται οι δυσάρεστες ενοχλήσεις του σιδήρου, όπως για παράδειγμα η ισχυρή μεταλλική γεύση, ενώ υπάρχει βελτιωμένη ροή και έλεγχος της δοσολογίας και ανοχή στο στομάχι λόγω της ελεγχόμενης απελευθέρωσης του μετάλλου εντός του πεπτικού συστήματος.



Η παρουσία του ασκορβικού οξέος στη φόρμουλα, είναι απαραίτητη για ν' απορροφηθεί ο τρισθενής σίδηρος των τροφών (ferric iron, Fe^{3+}), γιατί είναι απαραίτητη η παρουσία αναγωγικών ουσιών, ώστε ν' αναχθεί στη δισθενή του μορφή (ferrous iron, Fe^{2+}). Υπάρχουν ενδογενείς αναγωγικές ουσίες, όπως το υδροχλωρικό οξύ, για παράδειγμα και εξωγενείς όπως η βιταμίνη C.

Το πρώτο βήμα στην απορρόφηση του σιδήρου, συνίσταται στην αναγωγή του, πριν την είσοδό του στο εντερικό κύτταρο. Πιστεύεται ότι αυτό γίνεται, χωρίς και να εξαρτάται απολύτως, από την αναγωγή του σιδήρου που ευρίσκεται στις εντερικές λάχνες του δωδεκαδακτύλου, γνωστή με το όνομα DCYTB –δωδεκαδακτυλικό κυτόχρωμα b. Η αναγωγή αυτή γίνεται με τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου προερχόμενου από το ενδοκυτταρικό ασκορβικό οξύ και αυτός ίσως να είναι και ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο η βιταμίνη C προάγει την απορρόφηση του σιδήρου. Η βιταμίνη C εμπλέκεται στην παροχή ηλεκτρονίων στην οικογένεια των διαμεμβρανικών οξειδοαναγωγικών ενζύμων, του κυτοχρώματος b. Αυτές οι αιμοπρωτεΐνες οξειδώνουν μια δεξαμενή ασκορβικού οξέος στη μία πλευρά της μεμβράνης προκειμένου να αναχθεί ένας δέκτης ηλεκτρονίων (π.χ. μη-αιμικός σίδηρος) στην αντίθετη πλευρά της μεμβράνης. Ένα μέλος αυτής της οικογένειας, το δωδεκαδακτυλικό κυτόχρωμα b (DCYTB), μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εξαρτώμενη από το ασκορβικό οξύ αναγωγή του μη αιμικού σιδήρου στο έντερο πριν την πρόσληψη από τους μεταφορείς του δισθενούς σιδήρου (ferrous iron, Fe^{2+}).



Το ασκορβικό ρυθμίζει το μεταβολισμό του σιδήρου, αυξάνοντας την εξαρτώμενη από την τρανσφερρίνη (Tf) πρόσληψη του σιδήρου, πιθανώς μέσω ενός ενδοσωμικού αναγωγικού μηχανισμού και αυξάνει την πρόσληψη σιδήρου που δεν συνδέεται με την τρανσφερρίνη. Αυτό το τελευταίο συμβαίνει μέσω της trans-πλάσματικής μεμβράνης του κύκλου ασκορβικού / διυδροασκορβικού. Ακόμη αυξάνει ή και διατηρείται επίπεδα της σιδηρο-ρυθμιστικής πρωτεΐνης IRP1 (Iron regulatory protein 1) στη μορφή της κυτοσολικής ακονιτάσης που δεν ανταποκρίνεται στα σιδηρο-αποκριτικά στοιχεία IRE (Iron responsive elements) και οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης φερριτίνης. Και τέλος με αναστολή της αποικοδόμησης της λυσοσωμικής φερριτίνης μέσω αυτοφαγίας.

Μετά τη αναγωγή είτε μέσω του DCYTB είτε μέσω άλλων αναγωγικών παραγόντων, ο προκύψας δισθενής σίδηρος (ferrous iron Fe²⁺) γίνεται υπόστρωμα για τον μεταφορέα δισθενών μεταλλικών ιόντων, (DMT1). Η ομοιόσταση του σιδήρου ρυθμίζεται από τον μεταφορέα δισθενών μεταλλικών ιόντων 1(DMT1)στο λεπτό έντερο. Μετά τη μεταφορά στο εντεροκύτταρο, ο δισθενής σίδηρος (Fe²⁺ ferrous iron) μπορεί να αποθηκευθεί, να χρησιμοποιηθεί για κυτταρικές διεργασίες ή να βγει από το κύτταρο μέσω της φερροπορτίνης (FPN1) που είναι μεταφορέας με βάση την κυτταρική μεμβράνη. Στα υγιή άτομα, σχεδόν όλος ο σίδηρος που απελευθερώνεται στο πλάσμα συνδέεται με την τρανσφερρίνη, περιορίζοντας την παραγωγή καταλύομένων από τον σίδηρο ελεύθερων ριζών και διευκολύνοντας τη μεταφορά στα κύτταρα-στόχους. Ο σίδηρος μπορεί να αποθηκευθεί ενδοκυτταρικά ως φερριτίνη, ένα σφαιρικό ετεροπολυμερές ικανό να αποθηκεύσει περισσότερα από 4.000 άτομα σιδήρου. Όμως, ο ρόλος του σιδήρου είναι διπτός, αφενός μας διατηρεί στη ζωή και αφετέρου μπορεί να προκαλέσει βλαβερές επιπτώσεις. Για το λόγο αυτό οι οργανισμοί έχουν

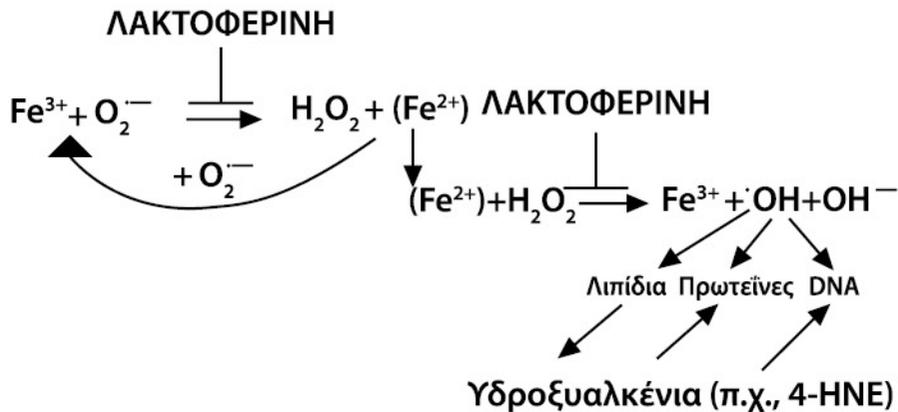
αναπτύξει πολύπλοκους μηχανισμούς, ούτως ώστε να διασφαλίζεται ο διαρκής έλεγχος των επιπέδων του. Η δέσμευση των ελεύθερων ιόντων σιδήρου είναι αποφασιστικής σημασίας για την προστασία των κυτταρικών συστατικών από ανεξέλεγκτες οξειδώσεις. Υπάρχουν αρκετές ουσίες που ασκούν αυτό το ρόλο. Μια άλλη πρωτεΐνη παρόμοια με την τρανσφερρίνη είναι η λακτοφερίνη, η οποία υπάρχει στην **LACTOFER Iron Formula**, και απαντάται στο γάλα και σε ορισμένα άλλα φυσιολογικά υγρά.

Εκλύεται, επίσης, από τα φαγοκύτταρα μετά τη διέγερσή τους, πιθανόν για να εξουδετερώσει τη διάχυση της βλαβερής επίδρασης των δραστικών μορφών οξυγόνου σε κοντινά υγιή τμήματα ιστών. Όπως και η τρανσφερρίνη, έχει την ικανότητα να δεσμεύει δύο άτομα Fe³⁺ ανά μόριο πρωτεΐνης. Η λακτοφερίνη διαδραματίζει βασικό ρόλο σε έναν αριθμό μηχανισμών άμυνας πρώτης γραμμής και συμβάλλει σε μια ποικιλία φυσιολογικών αποκρίσεων τόσο στο επίπεδο των κυττάρων όσο και στο επίπεδο των οργάνων. Η λακτοφερίνη παίζει βασικό ρόλο στην ανοσολογική ομοιόσταση και λειτουργεί για τη μείωση του οξειδωτικού στρες σε μοριακό επίπεδο, ελέγχοντας έτσι τις υπερβολικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις.

Τα μέταλλα μετάπτωσης μπορούν να είναι μεσολαβητές στην κυτταρική απόκριση στο οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα, ο σίδηρος μπορεί να έχει επιζήμιες επιπτώσεις στη ρύθμιση της οξειδωτικής βλάβης. Ρυθμίζει αποφασιστικά την παραγωγή ROS καταλύοντας μία διαδικασία δύο σταδίων, γνωστή ως αντίδραση Haber-Weiss. Υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες, η παραγωγή και η εξουδετέρωση του ROS εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αποτελεσματικότητα πολλών βασικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένης της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Η αναποτελεσματικότητα

τα αυτών των ενζύμων οδηγεί σε υπερπαραγωγή ριζών υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$) μέσω της εξαρτώμενης από το σίδηρο αντίδρασης Haber-Weiss, με επακόλουθη την αύξηση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων. Η λακτοφερίνη μπορεί να προστατεύσει από την υπεροξειδωση των λιπιδίων μέσω της δέσμευσης του σιδήρου.

Αυτό μπορεί να έχει σημαντικές συστημικές επιπτώσεις, καθώς τα προϊόντα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, δηλαδή τα υδροξυαλκένια, μπορούν να αδρανοποιήσουν τυχαία ή να τροποποιήσουν τις λειτουργικές πρωτεΐνες, επηρεάζοντας έτσι τις ζωτικές μεταβολικές οδούς.



Στην **LACTOFER Iron Formula** υπάρχει ακόμη η παρουσία του χαλκού, που είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο, και παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του σιδήρου. Ο χαλκός αλληλεπιδρά με το σίδηρο σε τέσσερα σημεία. Αρχικά κατά τη διάρκεια της απορρόφησης του από το έντερο, στην συνέχεια στην απορρόφηση από τα κύτταρα, εν συνεχεία στην χρησιμοποίηση του για την σύνθεση της αίμης και τέλος στην επαναχρησιμοποίηση από τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα. Ακόμη ο χαλκός αποτελεί συστατικό της σερουλοπλασμίνης, που είναι απαραίτητη και για τη δημιουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων αλλά και για την μετατροπή του δισθενούς σιδήρου σε τρισθενή.



Αυτή η συγκεκριμένη δράση της σερουλοπλασμίνης έχει προστατευτικό χαρακτήρα, διότι τα ιόντα του δισθενούς σιδήρου (ferrous iron Fe^{2+}) έχουν την τάση να οξειδώνονται και να σχηματίζουν δραστικές μορφές οξυγόνου.

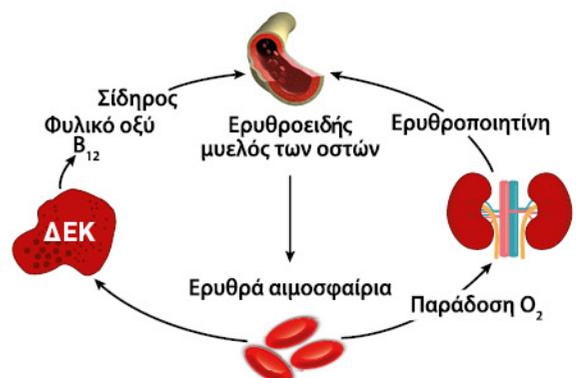
Ακόμη η **LACTOFER Iron Formula** περιέχει το φυλλικό οξύ και την B12, δύο απαραίτητους συμπαράγοντες για την ερυθροποίηση. Η ερυθροποίηση είναι η διαδικασία στην οποία παράγονται νέα ερυθροκύτταρα. Αυτά τα νέα ερυθροκύτταρα αντικαθιστούν τα παλαιότερα ερυθροκύτταρα που φαγοκυττάρωνται και καταστρέφονται κάθε μέρα (συνήθως, περίπου 1% του συνολικού αριθμού τους αντικαθίστανται καθημερινά με ίσο αριθμό νεοσχηματισμένων ερυθροκυττάρων).

Το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη B12 και ο σίδηρος έχουν καθοριστικούς ρόλους στην ερυθροποίηση. Οι ερυθροβλάστες χρει-

άζονται το φυλλικό οξύ και την βιταμίνη B12 για τον πολλαπλασιασμό κατά τη διαφοροποίησή τους.

Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος ή της βιταμίνης B12 αναστέλλει τη σύνθεση των πουρινών και του θυμιδυλικού, παρεμποδίζοντας τη σύνθεση του DNA και προκαλώντας την απόπτωση των ερυθροβλαστών, με αποτέλεσμα την αναιμία από την αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Οι ερυθροβλάστες απαιτούν μεγάλες ποσότητες σιδήρου για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Οι μεγάλες ποσότητες σιδήρου ανακυκλώνονται καθημερινά, με την αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης από τα κατεστραμμένα παλιά ερυθροκύτταρα. Πολλές, πρόσφατα αναγνωρισμένες πρωτεΐνες εμπλέκονται στην απορρόφηση, την αποθήκευση και την κυτταρική εξαγωγή του μη αιμικού σιδήρου και στην πρόσληψη και αξιοποίηση του σιδήρου από τους ερυθροβλάστες.

Φυσιολογική Ερυθροποίηση



ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	ανά ημ. δόση (1 κάψουλα)	% ΣΗΔ
Σίδηρος (ως θειικός σίδηρος, μικροενκαψυλωμένος 125 mg) Ασβέστιο (από ασκορβικό ασβέστιο)	20mg	143%
Λακτοφερίνη	50mg	
Βιταμίνη C (ως ασκορβικό ασβέστιο 115 mg)	100mg	125%
Φολικό οξύ	200mcg	100%
Βιταμίνη B12 (ως μεθυλοκοβαλαμίνη)	1mcg	40%
Χαλκός (ως πενταϋδρικός θειικός χαλκός 1,9 mg)	0,5mg	50%

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: Λαμβάνετε μία κάψουλα μία φορά την ημέρα.

Βιβλιογραφία: • Reilly C. Nutritional Trace Metals. Hoboken, NJ, USA: Wiley & Wiley; 2004. • Frieden E. The chemical elements of life. Sci Am 1972;227:52-60. • Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. Free Radic Biol Med 1995;18:321-36. • Wada O. What are trace elements? Their deficiency and excess states. J Japan Med Assoc 2004;47:351-8. • Nielsen FH. New essential trace elements for the life sciences. Biol Trace Elem Res 1990;26:27599-611. • Bowen HJ. Trace Elements in Biochemistry, 2nd ed. London: Academic Press; 1966. p.55-7. • Hentze MW, Muckenthaler MJ, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell. 2004 Apr 30;117(3):285-97. • Frieden E. New perspectives on the essential trace elements. J Chem Educ 1985;62:917-23. • Frieden E. • The evolution of metals as essential elements (with special reference to iron and copper). Adv Exp Med Biol 1974;48:1-29. • Schroeder HA. The Trace Metals and Nutrition. London: Faber & Faber; 1973. • S Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update. Ann N Y Acad Sci 2004; 1012 : 1-13. • Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. Nat Chem Biol 2006; 2: 406-14. • Crichton RR, Wilmet S, Legssyer R, Ward RJ. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cell. J Inorg Biochem 2002; 9 : 9-18. • Andrews NC. The iron transporter DMT1. Int J Biochem Cell Biol 1999; 31 : 991-4. • Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. J Am Diet Assoc 1988; 88: 786-90. • Andrews NC, Schmidt PJ. Iron homeostasis. Annu Rev Physiol 2007; 69 : 69-85. • Darshan D, Anderson GJ. Liver-gut axis in the regulation of iron homeostasis. World J Gastroenterol 2007; 13: 4737-4745. • Hallberg L, Björn-Rasmussen E, Howard L, Rossander L. Dietary heme iron absorption. A discussion of possible mechanisms for the absorption-promoting effect of meat and for the regulation of iron absorption. Scand J Gastroenterol 1979; 14: 769-779. • Abboud S, Halle DJ. 2000. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. J. Biol. Chem. 275:19906-12. • Haber, F., Weiss, J., 1934. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. Proc. R. Soc. London, Ser. A. 147: 332-351. • Liochev, S.I., 1999. The mechanism of 'Fenton-like' reactions and their importance for biological systems. A biologist's view. Metal Ions Biol. Syst. 36: 1-39. • Ganz T, and Nemeth E, 2006. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 290(2):G199-203. • Josephs, H.W. 1958. A biosorption of iron as a problem in human physiology: a critical review. Blood 13(1): 1-54. • Sheftel, A.D., Mason, A.B. and Ponka, P. 2012. The long history of iron in the Universe and in health and disease. Biochim Biophys Acta 1820(3): 161-187. • Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004;306:2090-2093. • Peyssonnaud C, Zinkmaga A, Schuëp-bach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, Nizet V, Johnson RS. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). J Clin Invest 2007; 117:1926-1932. • Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. Haematologica 2006;91:727-732. • Galy B, Ferring-Appel D, Kaden S, Grone HJ, Hentze MW. Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. Cell Metab. 2008;7:79-85. • Johnson DM, Yamaji S, Tennant J, Srisk, Sharp PA. Regulation of divalent metal transporter expression in human intestinal epithelial cells following exposure to non-haem iron. FEBS Lett 2005; 579: 1923-1929. • Oates PS, Trinder D, Morgan EH. • Gastrointestinal function, divalent metal transporter-1 expression and intestinal iron absorption. Pflügers Arch 2000; 440: 496-502. • Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Murphy TL, Vulpe CD, McKie AT, Anderson GJ. A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not ferritin or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption. Gut 2003; 52: 340-346. • Anderson G.J., Darshan D., Wilkins S.J., Frazier D.M. (2007) Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. Biometals 2007; 20: 665-674. • Chung B., Rapisarda C., Pourvali K., Sharp P. (2009) Direct effects of erythropoietin on iron absorption by human intestinal epithelial cells. Newcastle Univ. Proc. Physiol. Soc. 16: C12. • Muckenthaler, M.U., Galy, B., Hentze, M.W. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. Annu. Rev. Nutr. 2008, 28: 197-213. • Haase, V.H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood Rev. 2013, 27: 41-53. • Domke, A., Großklaus, R., Niemann, B., Przyrembel, H., Richter, K., Schmidt, E., Weißenborn, A., Wörner, B., Ziegenhagen, R. Utilization of Minerals in Nutrients—Toxicologic and Nutritional-Physiological Aspects. Wissenschaft, B., Ed.; BFR: Halem, Germany, 2004; p. 323. • Andrews, N.C. The iron transporter DMT1. Int. J. Biochem. Cell Biol. 1999, 31, 991-994. • McKie, A.T., Barrow, D., Latunde-Dada, G.O., Rofis, A., Sager, G., Mudaly, E., Mudaly, M., Richardson, C., Barlow, D., Bomford, A., et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. Science 2001, 291, 1755-1759. • Donovan, A., Lima, C.A., Pinkus, J.L., Pinkus, G.S., Zou, L.L., Robine, S., Andrews, N.C. The iron exporter ferroportin/Slc40A1 is essential for iron homeostasis. Cell Metab. 2005, 1, 191-200. • Knutson, M., Wessling-Peacock, N. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2003, 38, 81-88. • Zoller H, Koch RO, Theurl I, Obrist P, Pietrangeli A, Montosi G, et al. Expression of duodenal iron transporters divalent-metal ion transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. Gastroenterology 2001; 120: 1412-19. • Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem 2001; 276: 7806-10. • Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2006; 5(07): 29-35. • Ganz T. Hepcidin—a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Practice & Research. Clinical Haematology 2005; 18: 171-82. • Anderson G.J., Frazer, D.M., McKie, A.T., and Vulpe, C.D. (2002). The ceruloplasmin homolog hephaestin and the control of intestinal iron absorption. Blood Cells Mol. Dis. 29: 367-375. doi: 10.1006/bcmd.2002.0576. • Andrews, N. C. (1999). Disorders of iron metabolism. N. Engl. J. Med. 341, 1986-1995. doi: 10.1056/NEJM199912233412607. • Andriopoulos, B., Corradini, E., Xia, Y., Faasse, S. A., Chen, S., Grjurevic, I., et al. (2009). BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. Nat. Genet. 41, 482-487. doi: 10.1038/ng.335. • Balesaria, S., Ramesh, B., McArdle, H., Bayle, H. K., and Sri, S. K. (2010). Divalent metal-dependent regulation of hepcidin expression by MTF-1. FEBS Lett. 584, 719-725. doi: 10.1016/j.febslet.2009.12.023. • Li H, Ginzburg VZ. (2010) Crosstalk between iron metabolism and erythropoiesis. Adv. Hematol. doi: 10.1155/2010/405435. • Nemeth E, Tuttle M.S., Tuttle M.S., et al. (2009) Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 306: 2090-2093. • Nemeth E. (2008) Iron regulation and erythropoiesis. Curr. Opin. Hematol. 15: 169-175. • Nemeth E, Ganz T. (2009) The role of hepcidin in iron metabolism. Acta Haematol. 122: 78-86. • Singh B., Arora S., Agrawal P., Gupta S.K. (2011) Hepcidin: A novel peptide hormone regulating iron metabolism. Clin. Chim. Acta 412: 823-830. • Wang J., Pantopoulos K. (2011) Regulation of cellular iron metabolism. Biochem. J. 434: 365-381. • Johnson, D. C., Dean, D. R., Smith, A. D., and Johnson, M. K. (2005) Structure, function, and formation of biological iron-sulfur clusters. Annu. Rev. Biochem. 74, 247-281. • Lill, R. (2009) Function and biogenesis of iron-sulfur proteins. Nature 460, 831-838. • Ye, H. and Rouault, T. A. (2010) Human iron-sulfur cluster assembly, cellular iron homeostasis, and disease. Biochemistry 49, 4945-4956. • Hentze, M.W.; Muckenthaler, M.U.; Galy, B.; Camaschella, C. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. Cell 2010, 142, 24-38. • Lane, D.J.R.; Lawen, A. A. Ascorbate and plasma membrane electron transport—Enzymes vs. efflux. Free Radic. Biol. Med. 2009, 47, 485-495. • Linster, C.L.; van Schaftingen, E. Vitamin C, biosynthesis, recycling and degradation in mammals. FEBS J. 2007, 274, 1-22. • Atanassova, B.D.; Tzatchek, K.N. Ascorbic acid—important for iron metabolism. Folia Med. (Plovdiv) 2008, 50, 11-16. • Bridges, K.R. Ascorbic acid inhibits lysosomal autophagy of ferritin. J. Biol. Chem. 1997, 262, 14773-14778. • Hoffman, K.E.; Yanelli, K.; Bridges, K.R. Ascorbic acid and iron metabolism: Alterations in lysosomal function. Am. J. Clin. Nutr. 1991, 54, 1188S-1192S. • Richardson, D.R. Role of ceruloplasmin and ascorbate in cellular iron release. J. Lab. Clin. Med. 1999, 134, 454-465. • Gulec, S.; Anderson, G.J.; Collins, J.F. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2004, 287, G397-G409. • Anderson, G.J.; Darshan, D.; Wilkins, S.J.; Frazier, D.M. Regulation of systemic iron homeostasis: How the body responds to changes in iron demand. Biometals 2007, 20, 665-674. • Sharp, P.A. Intestinal iron absorption: Regulation by dietary & systemic factors. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2010, 80, 231-242. • Pollack, S.; Kaufman, R.; Crosby, W.H.; Butkiewicz, J.E. Reducing agents and absorption of iron. Nature 1964, 199, 384. • Asard, H.; Barbaro, R.; Trost, P.; Berzli, A. Cytochromes b561: Ascorbate-mediated trans-membrane electron transport. Antioxid. Redox Signal. 2013, 19, 1026-1035. • McKie, A.T. The role of Dcytb in iron metabolism: An update. Biochem. Soc. Trans. 2008, 36, 1239-1241. • May, J.M.; Qu, Z.-C.; Mendiratta, S. Role of ascorbic acid in transferrin-independent reduction and uptake of iron by U-937 cells. Biochem. Pharmacol. 1999, 57, 1275-1282. • Lane, D.J.; Richardson, D.R. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! Free Radic. Biol. Med. 2014, 75C, 69-83. • Lane, D.J.R.; Chikhandi, S.; Richardson, D.R. Transferrin iron uptake is stimulated by ascorbate via an intracellular reductive mechanism. Biochim. Biophys. Acta 2013, 1833, 1527-1541. • Toth, I.; Bridges, K.R. Ascorbic acid enhances ferritin mRNA translation by an IRP/aconitase switch. J. Biol. Chem. 1995, 270, 19540-19544. • Scheers, N.; Sandberg, A. S. Iron transport through ferroportin is induced by intracellular ascorbate and involves IRP2 and HIF2α. Nutrients 2014, 6, 249-260. • Lönnedal B, Iyer S. Lactoferrin: molecular structure and biological function. Annu Rev Nutr 1995; 15: 93-110. • Kawakami H, Lönnedal B. Isolation and function of a receptor for human lactoferrin in human fetal intestinal brush-border membranes. Am J Physiol 1991;261: G841-G844. • Baker, E. N., & Baker, H. M. (2005). Lactoferrin molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. Cell Molecular and Life Science, 62, 2531-2539. • Brock, J. H. (2002). The physiology of lactoferrin. Biochemistry and Cell Biology, 80, 1-6. • Bennett, R.M.; Kokocinski T. Lactoferrin content of peripheral blood cells. Br. J. Haematol. 1978, 39, 509-521. • Bayeye, S.; Elaiss, E.; Mazurier, J.; Spik, G.; Legendre, D. Lactoferrin: A multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. Clin. Lab. Med. 1999, 27, 281-286. • Bennett, R.M.; Davis, J. Lactoferrin interacts with deoxyribonucleic acid. A preferential recognition site with double-stranded DNA and dissociation of DNA-anti-DNA complexes. J. Lab. Clin. Med. 1982, 99, 127-138. • Suzuki YA, Shin K, Lönnedal B. Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. Biochemistry 2001; 40: 1571-1577. • Lopez V, Suzuki YA, Lönnedal B. Ontogenic changes in lactoferrin receptor and DMT1 in mouse small intestine: implications for iron absorption during early life. Biochem Cell Biol 2006; 84: 237-344. • Lönnedal B, Bryant A. Absorption of iron from recombinant human lactoferrin in young US women. Am J Clin Nutr 2006; 83: 305-309. • R. Passano, F. Torcia, F. Berluti, E. Pacifici, V. Ebano, M. Moscarini, P. Valenti. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. Biochem. Cell Biol. 84 (2006) 373e380. • E.N. Baker, H.M. Baker. Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. Cell. Mol. Life Sci. 62 (2005) 2513-2539. • Caccavo, D.; Pellegrino, N.M.; Altamura, M.; Rigon, A.; Amati, L.; Amoroso, A.; Jirillo, E. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application. J. Endotoxin Res. 2002, 8, 403-417. • Connelly, O.M. Antiinflammatory activities of lactoferrin. J. Am. Coll. Nutr. 2001, 20, 389S-395S. • Anderson G, Frazier DM, McKie AT, Vulpe CD. 2002. The ceruloplasmin-homolog hephaestin and the control of intestinal iron absorption. Blood Cells Mol. Dis. 29:367-75. • Ahtony AC. 2000. Megaloblastic anemias. In Hematology, Basic Principles and Practice, ed. R Hoffman, EJ Benz, SJ Shattil, B Furie, HJ Cohen, LE Silber-stein, P McGlave, pp. 446-85. New York: Churchill Livingstone. • Baik HW, Russell RM. 1999. Vitamin B12 deficiency in the elderly. Ann. Rev. Nutr. 19:257-77. • Blount BC, Ames BN. 1995. DNA damage in folate deficiency. Biochem. Cell Biol. 84:661-78. • Halsted CH. 1989. The intestinal absorption of dietary folates in health and disease. J. Am. Coll. Nutr. 8:450-58. • Hallman NE, Gitlin JD. 2002. Ceruloplasmin metabolism and function. Annu. Rev. Nutr. 22:439-56. • Ingram CF, Davidoff AN, Marais E, Sherman GG, Mendelov BV. 1997. Evaluation of DNA analysis for evidence of apoptosis in megaloblastic anemia. Br. J. Haematol. 96:576-83. • Koury MJ, Horne DW. 1994. Apoptosis mediates and thymidine prevents erythroid blast destruction in folate deficiency anemia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:4067-71. • Koury MJ, Horne DW, Brown ZA, Pieten-poll J, Blount BC, et al. 1997. Apoptosis of late stage erythroid blasts in megaloblastic anemia: association with DNA damage and macrocyte production. Blood 89: 4417-23. • Koury MJ, Sawyer ST, Brandt SJ. 2002. New insights into erythropoiesis. Curr. Opin. Hematol. 9:93-100. • Miret S, Simpson JR, McKie AT. 2002. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. Annu. Rev. Nutr. 22:283-301. • Ponka P, Lok CN. 1999. The transferrin receptor: role in health and disease. Int. J. Biochem. Cell Biol. 31:1111-27. • Scott JM. 1999. Folate and vitamin B12. Proc. Nutr. Soc. 58:441-48. • Seetharam B, Bose S, Li N. 1999. Cellular import of cobalamin (vitamin B-12). J. Nutr. 129:1761-64. • Shane B, Stokstad ELR. 1985. Vitamin B12-folate interrelationships. Annu. Rev. Nutr. 5:115-41. • Spivak JL. 2002. Iron and the anemia of chronic disease. Oncology (Huntingt.) 16(Suppl. 10):25-33.

Προειδοποιήσεις: • Να μη γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης. • Τα Σ/Δ δεν πρέπει να χρησιμοποιούν τη ως υποκατάστατο μιας υποκαταστήσιμης διαίτας, • Να φυλάσσεται μακριά από τα μικρά παιδιά. • Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για την πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινου σώματος. • Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας. • Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 77 93 777.

Αριθμός Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 70451/4-8-2017 / (Ο Αριθμός Γνωστοποίησης στον ΕΟΦ δεν επέχει θέση άδειας κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ)