

Хранително свързани анемии

Д-р Иван Тимев

Клиника по метаболитно-ендокринни заболявания и диететика,
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Резюме

Анемиите, асоциирани с храненето, продължават да бъдат значителен медико-социален проблем. От тях най-голямо значение имат желязодефицитните анемии, чиято честота достига до 33% в световен мащаб. Железният дефицит може да бъде свързан не само с хранителния прием, но и с повишени загуби на желязо вследствие на различни заболявания. Изясняването на етиологията на желязодефицитните анемии често изисква множество лабораторни и инструментални изследвания. Рискови периоди за развитие на железен дефицит са ранната детска възраст, предпубертета и пубертета, бременността и фертилната възраст у жените. Извън тези състояния железен дефицит, свързан с понижен хранителен внос, се среща рядко в днешно време в развитите страни. В икономически слабо развитите страни обаче честотата му е значителна, често свързана с белтъчно-енергийна малнутриция и нисък прием на други есенциални нутриенти (вит С, вит А и др.). От съществено значение са познаването на физиологичните норми за ежедневен прием на желязо, както и съдържанието му в хранителните продукти.

Ключови думи: желязодефицитни анемии, железен дефицит.

Nutritional anemias

Dr Ivan Timev

Clinic of metabolic diseases and dietetics, University Hospital Queen Giovanna-ISUL, Sofia

Abstract

Anemias associated with nutrition continue to be a significant medico-social problem. The most important form them is the iron deficiency anemia, with a frequency up to 33% worldwide. The iron deficiency is associated not only with dietary intake, but also with increased loss of iron due to various diseases. Clarifying the etiology of iron deficiency anemia often requires multiple laboratory and instrumental studies. Risk periods for the development of iron deficiency are infancy,

puberty, pregnancy and women in fertile age. Beyond these conditions, iron deficiency associated with reduced food imports in developed countries is rare nowadays. However in economically developing countries its incidence is significant and is often associated with protein-energy malnutrition and low intake of other essential nutrients (vitamin C, vitamin A, etc.). It is very important to know the physiological standards for daily intake of iron and its content in food.

Key words: iron deficiency anemia, iron deficiency.

Анемията се дефинира като нарушена кислородо-транспортна функция на кръвта вследствие качествени и количествени дефицити в циркулиращите еритроцити. Анемия е налице при хемоглобин под 120 mg/L за жени и под 130 mg/L за мъже (табл. 1).

| Възраст | Хемоглобин, g/L |
|---------------------|-----------------|
| 6 месеца – 4 години | <108 |
| 5–9 години | <115 |
| 10–14 години | <125 |
| Жени | <120 |
| Бременни | <100 |
| Мъже | <130 |

Табл. 1. Стойности на хемоглобин при анемии по класификация на СЗО¹

Анемиите са широко разпространен здравен проблем, свързан с повишен риск от заболяемост и смъртност, особено при бременни жени и малки деца. От многото нутритивни и ненутритивни фактори за развитие на анемия железният дефицит и маларията играят най-

| | Общо при анемии | Бета-таласемия | Желязодефицитна анемия | Сърповидноклетъчна анемия | Сигеробластна анемия | Мегалобластни анемии |
|----------------------|-----------------|----------------|------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| Мег | + | | | + | + | |
| Фолиева киселина | + | | | | + | + |
| Желязо | + | | + | + | + | |
| Магнезий | + | + | | | + | |
| Пантотенова киселина | + | | | | | |
| Рибофлавин | + | | | | + | |
| Тиамин | + | | | | | |
| Витамин А | + | | | | + | |
| Витамин В 6 | + | | | | + | |
| Витамин В 12 | + | | | | + | + |
| Витамин С | + | + | | + | | |
| Витамин Е | + | + | | | + | |
| Цинк | | + | | | + | |

Табл. 2. Дефицит на нутриенти при анемии по К. Краетер, М. Zimmermann⁸

важна роля в световен мащаб. Дори в развитите страни анемиите, причинени от желязен дефицит, са едни от най-честите причини за посещения в медицинските кабинети. Честотата им в световен мащаб е около 33%, 10–15% в Европа, 18–20% в България.^{4,7} Хранителни анемии в тесен смисъл са тези, при които вносът на един или няколко есенциални нутриенти е недостатъчен и това може да се свърже с анемията (табл. 2).

При всички видове анемии е необходим повишен белтъчен внос. Може да съществува и т. нар. релативен хранителен дефицит на някои нутриенти, ако метаболитните нужди при някои физиологични състояния и физически натоварвания са големи (напр. фолиев дефицит при бременни). Може да са налице големи загуби на есенциални нутриенти (хронични кръвозагуби). Понякога има въздействие на антивитаминови – напр. метотрексат е антивитамин на фолиевата киселина, а изониазид – на витамин В₆. Различните типове анемии според обема на средния еритроцит (MCV) са свързани с различни дефицити на есенциални нутриенти (табл. 3).⁷

Най-често се среща микроцитната желязодефицитна анемия с хипохромия (нормохромия при лек дефицит), анизопойкилоцитоза, анулоцитоза и таргетни форми в периферната натривка.

Обмяна на желязото

От 10 до 15% от приеманото с храната желязо е свързано с хем и се съдържа в месото и месните продукти, морските продукти – риба и „морски дарове“. Около 85–90% от приеманото желязо не е свързано с хема – в бобови храни, ядки, зеленчуци, зърнени храни, сушени плодове, черен шоколад. В много страни се предлагат и обогатени на желязо храни – хляб, зърнени храни и др. Резорбцията на нехемовото желязо е 10%, а на свързаното с хема – 20%. И двата вида желязо в храните са свързани като тривалентно желязо (Fe³⁺) в органични протеинови комплекси.

Представено във всички клетки, желязото участва в много ключови биохимични реакции. Най-важна е функцията му в кислородния транспорт, свързана с хемоглобина и миоглобина.

Съществена е ролята му в ензимите за електронен транспорт (цитохромоксидази, пероксидази, каталази – т. нар. хемини). 70-килограмов мъж има 2500 mg желязо в циркулиращата кръв, свързано с хемоглобина, и 500 до 1000 mg, складирано като феритин и хемосидерин в черния дроб, далака и костния мозък. У жените има 1500 mg желязо в кръвта и около 500 mg резервно. Приблизително 1 µg феритин на литър серум е еквивалентен на 8 mg складирано желязо. Така индиректно могат да се изчислят желязните запаси.^{3,4,7,10}

Солната киселина в стомаха йонизира Fe³⁺ в Fe²⁺ и така го предпазва от преципитация и образуване на металопротеиди от фитати, фосфати и оксалати в храната. Пепсинът разгражда белтъчния носител на желязото и го освобождава. В дуоденума и йеюна желязото се резорбира като двувалентно в 97% и като тривалентно в 3%. 80% от резорбцията е активна, а 20% е с пасивна дифузия, особено при голям внос с храна и с лекарства. Хем-свързаното желязо е с двойно по-висока резорбция от несвързаното с хема. Здрави лица абсорбират 10% от хранителното желязо, болни с желязен дефицит са с увеличена абсорбция – до 20%.

Аскорбиновата киселина и богатата на белтъчини храна, особено на месо, могат да увеличат абсорбцията на несвързаното с хем желязо. Нормалната абсорбция е 1 mg дневно за мъже и по-висока, до 1.5 mg дневно за жени във фертилна възраст. Съдържащите се в растителните храни оксалати, фитати (зърнени храни), фибри и танин могат да редуцират

| | | |
|------------|------------|---|
| Микроцитни | MCV < 80 | Дефицит на желязо Дефицит на вит. В ₆ |
| Нормоцитни | MCV 80–100 | Дефицит на мег Белтъчно енергийна малнутриция Лек желязен дефицит |
| Макроцитни | MCV > 100 | Дефицит на вит. В ₁₂ Фолиев дефицит |

Табл. 3. Нутриентни дефицити при различните типове анемии според MCV (fl)

абсорбцията главно на несвързаното с хем желязо. Лица с ахлорхидрия и глютенна ентеропатия имат много ниска резорбция. Антиацидните препарати също значително понижават резорбцията.

В ентероцитите Fe²⁺ се редуцира и преминава в кръвта пак като Fe³⁺. Излишното желязо се отделя чрез излющване на ентероцитите – важен механизъм за предпазване от претоварване. В ентероцита се синтезира апоферитин, който свързва Fe³⁺ в комплекс, наречен феритин. Това зависи от количеството желязо в депата – при изчерпани депа серумният феритин е нисък. Това е ранен белег за желязен дефицит.

При повишен внос на желязо се образува голямо количество феритин, който се натрупва в ентероцита и блокира резорбцията („мукозен блок“).^{4,7,8,9} Чрез активен ензимен процес феритинът се секретира в кръвообращението. Транспортът на Fe³⁺ в кръвта се поема от трансферина (бета₂-глобулин), който нормално се насища с желязо само в 30%. Желязните депа в организма са черен дроб, слезка, костен мозък, епителии. Най-голямото от тях е черният дроб. Fe³⁺ отново се свързва и се отлага в депата като феритин и като хемосидерин (феритинови агрегати). Феритинът е лабилен и бързо освобождава желязо. Хемосидеринът е по-стабилен, може да се оцвети и да се види под микроскоп (Берлинско синьо). Най-лабилното депо логично е костният мозък с живот 7–10 дни.

При изчерпване на депата по механизъм на обратната връзка се повишава капацитетът на всички предшествващи звена (но не и на феритина) – резорбция, транспорт, освобождаване от депата и доставка в костния мозък. Еритропоетинът не само стимулира пролиферацията на еритропоезата, но и всички горепосочени звена. Чревната мукоза също локално регулира постъпването на желязо в кръвта чрез гореописания „мукозен блок“ и излющване на ентероцитите.

В еритробластите желязото се свързва отново във феритин и се отлага, а след това се свързва с протопорфирин в хем. В нормобластите хемът се свързва с 4 полипептидни вериги и се образува хемоглобин. Важен е фактът, че докато в

| Показател | Норма | Железен гефицит | Фолиев гефицит | Дефицит на витамин В 12 |
|--|-------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| Морфология на еритроцитите | Нормоцитоза | Микроцитоза Хипохромия | Макроцитоза | Макроцитоза |
| MCV, fl | 80–100 | <80 | >100 | >100 |
| MCHC, % | 30–36 | <32 | >32 | >32 |
| Хиперсегментни неутрофили | липсват | липсват | има | има |
| Костно-мозъчна пункция | нормална | нормобласти | мегалобласти | мегалобласти |
| Желязо в костен мозък | нормално | липсва оцветяване | нормално или високо | нормално или високо |
| Серумно желязо, $\mu\text{mol/L}$ | 11–26.67 | <11 | норма или високо | норма или високо |
| т ЖСК, $\mu\text{mol/L}$ | 38–68 | >68 | норма или висок | норма или висок |
| Феритин, ng/ml | 10–300 | <10 | норма или висок | норма или висок |
| Фолиева киселина в серума, ng/ml | 3–10 | 3–10 | <3 | норма или висока |
| Вит. В 12 в серума, pg/ml | 200–700 | 200–700 | норма или висок | <200 (<150) |
| Серумен хомоцистеин, tkmol/l | 5.4–16.2 | 5.4–16.2 | >16.2 | >16.2 |
| Серумна метил-малонова киселина, ntol/l | 73–271 | нормална | нормална | висока |

Табл. 4. Лабораторни показатели при нутритивни анемии

началните етапи се използва почти цялото количество желязо в еритробластите, то при напускането на зрелите еритроцити от костния мозък само 10% от него остава в хемоглобина. Останалите 90% се освобождават още от протопорфирина и се връщат в костния мозък като „спестени“. На практика цялото количество желязо от разрушените еритроцити се запазва и реутилизира.

Дневните загуби са много малки – 0.5 mg (9–18 μmol), но те са важни за предпазване от претоварване. Желязото се отделя през бъбреците, стомашно-чревния тракт, с олющване на епителии и много малки количества чрез жлъчката, кожата и придатъците. Загубите на желязо нарастват при менструация, бременност и раждане, лактация и големи физически усилия.

Макар и в малки количества, желязото се включва в някои ензими на клетъчното дишане – цитохроми, пероксидази и каталази, т. нар хемини. При ранен железен дефицит се получава т. нар. директна тъканна хипоксия, която се проявява клинично с умора, намалено обезвреждане на водороден пероксид.^{4, 7, 8, 10}

Клинични прояви и диагностика

Клиничната симптоматика е обща с някои нюанси при всички видове анемии. Налице е нисък толеранс към физически усилия, включително и към битова активност (tired housewife disease - болест

на уморената домакиня). Тахикардията е постоянен симптом. Налице е и в покой. Бледостта на кожата и видимите лигавици не кореспондира с тежестта на анемията и може да е незабележима при по-тъмна кожна пигментация. Чести са синкопалните прояви, менструалните смущения и половата слабост, когнитивните смущения при продължително заболяване. При съпътстваща белтъчно-енергийна малнутриция се добавят и други специфични симптоми.

Необходимите лабораторни изследвания при клинична суспекция за хранителна анемия са представени на табл. 4.⁷

Понякога се налага да се направят и допълнителни изследвания – определене на дневен прием на определени нутриенти, кръвна концентрация, метаболити, съдържание в кръвните клетки, отделяне с урината, стернална пункция с изследване на пунктата.

От всички хранително-обусловени анемии с най-голяма честота и социално-медицинско значение са **желязо дефицитните хранителни анемии**. Те са част от голямата група на желязодефицитните анемии. Те включват нутритивни анемии при нисък внос на желязо предимно при деца и стари хора; релативно нутритивни при повишени нужди на новородени, в пубертета, бременност и кърмене; резорбтивни при атрофичен гастрит с ахлорхидрия, стомашни и чревни резекции, шпру, целиакия и ентероколити, чревни паразити (анкилостоми и др.); хронични след-

кръвоизливни анемии при хеморагии от гастроинтестиналния тракт и женските гениталии, продължителна употреба на антикоагуланти с микрохеморагии от стомашно-чревния тракт и микрохематурия, чести вземания на кръв за лабораторни изследвания и кръводарявания (500 ml кръв съдържат 250 mg желязо и са необходими 2 до 4 месеца за възстановяването му). Вторичните желязодефицитни анемии се срещат при остри и хронични инфекции, карциноми (предимно от стомашно-чревния тракт), колагенози и други системни заболявания, професионални заболявания.^{4, 7, 11}

Суспекция за хранителен дефицит на желязо има при ниско серумно желязо и повишен тотален ЖСК. Ниският серумен феритин (под 40 $\mu\text{g/L}$) е ранен показател, но трудно достъпен за изследване. При съпътстващи възпаления и стойности под 80 $\mu\text{g/L}$ са съмнителни за анемия, защото феритинът изпълнява ролята и на острофазов белтък на възпалението. Железният дефицит протича в три степени:

1. Намалено съдържание в костния мозък – ниско съдържание на еритробласти в костно-мозъчен пунктат, намалено оцветяемо желязо (хемосидерин – с берлинско синьо), нисък серумен феритин.

2. Намалено серумно ниво на желязо и повишен тотален ЖСК.

3. Изявена анемия – нисък хемоглобин, нисък хематокрит, клинични признаци.^{4, 7, 8}

На всеки етап е необходимо да се уточнява и доуточнява причината – нисък хранителен внос или повишени загуби с кръвоизливи. Не са редки случаите, когато при нормално хранене и липса на хронично кървене или друго заболяване е налице желязодефицитна анемия, чийто произход трудно може да бъде установен. Тридесетдневно наблюдение с богата на желязо храна и/или орална суплементация с медикаментозно желязо ще изясни дали пациентът отговаря на повишения внос на желязо с подобрение на показателите според S. Morgan, R. Weinsier.⁷ Количествата на менструалните загуби при жените трябва винаги да се уточняват.^{7,8}

Хранителният дефицит, предизвикал анемията, и особено железният дефицит, засяга всички кръвни и епителни клетки (ентероцити, стомашен покривен и жлезист епител, кожата и нейните придатъци) с разпространени тежки последици за организма.

| Групи Възраст (години) Пол | Дневен внос на желязо, mg |
|----------------------------------|---------------------------------|
| 0–6 месеца | 0.27 |
| 0–12 месеца | 11 |
| 1–3 години | 7 |
| 3–7 години | 10 |
| 7–10 години | 10 |
| Мъжки пол | |
| 10–14 години | 11 |
| 14–19 години | 11 |
| 19–30 години | 8 |
| 30–60 години | 8 |
| 60–75 години | 8 |
| >75 години | 8 |
| Женски пол | |
| 10–14 години | 15 |
| 14–19 години | 18 |
| 19–30 години | 18 |
| 30–60 години | 18 |
| 60–75 години | 8 |
| >75 години | 8 |
| Бременност | |
| ≤18 години | 12 |
| ≥19 години | 11 |
| Кърмене | |
| ≤18 години | 10 |
| ≥19 години | 9 |

Табл. 5. Дневни нужди от желязо като профилактика на желязодефицитните анемии съгл. Наредба №23 на МЗ от 19.07.2005 г. за физиологичните норми за хранене на населението

В наши дни тежко изразени хранителни анемии се срещат рядко в развитите страни. Честата в периода между двете световни войни хлоранемия (хлороза) у момичета и млади жени, с бледозеленикав цвят на кожата, извратен вкус (pica chlorotica) и геофагия, днес не се наблюдава.

Железен дефицит може да настъпи, ако вносът на желязо е под 8–10 mg дневно за продължителен период, като хиповитаминозите С, В2, D, ниският внос на мед и бедното на пълноценни белтъци хранене благоприятстват по-ранната му изява. Особено чест е железният дефицит в някои възрастови периоди – деца на възраст от 6 месеца до 4 години, предпубертет и ранен пубертет, репродуктивен период на жената. Той зачестява в напреднала възраст поради влошено хранене и атрофични промени в стомашно-чревния тракт („old widower disease“ – болест на стария вдовец). Отделен проблем представлява бременността. При мъже и постменопаузални жени равновесието в обмяната на желязото е стабилизирано в рамките на приблизително 1 mg дневна резорбция при дневен прием с храната около 10 mg. Това замества малките загуби на желязо от микротравми и излющвания на епителни клетки. Жените губят средно 30 mg желязо дневно по-време на менструалния си цикъл, ако кървенето е около 60 ml дневно. Това нарушава равновесието с 0.5 mg дневно месечно. Ето защо жените се нуждаят от 15 mg дневно железен внос в репродуктивния си период. Дневните нужди от есенциални хранителни вещества като профилактика на хранителните анемии са дадени в табл. 5.⁶

Диетични препоръки за превенция и лечение на желязодефицитни анемии

Хранителните норми за желязото зависят от физиологичните загуби, нуждите на растежа и бременността, възрастта и физическата активност. Мъжете абсорбират средно дневно 1 mg желязо, а жените във фертилна възраст – 1.5 mg. След менопаузата абсорбцията при жените спада до тази на мъжете. Железните нужди са високи в ранна възраст

(6 месеца до 4 години) и в последните 2 триместъра на бременността. В ранна детска възраст често има железен дефицит поради ниско желязно съдържание в млякото и малките резерви на новороденото, получени от майката. До четвъртия месец депата обедняват при интензивния синтез на хемоглобин, миоглобин и ензими. При здрави доносени деца значим дефицит не се развива, ако няма перинатална загуба на кръв от новороденото или недоносеност. Докато детското меню съдържа малко месо, основният източник е нехемовото желязо. Важни за неговата резорбция са витамин С, месото, жълтъкът, рибата и тяхното включване в храненето увеличава резорбцията на нехемовото желязо. От друга страна известните инхибитори на резорбцията – фитати в зърнените храни, фосфати в млякото и жълтъка, оксалати в спанака и други листни зеленчуци, включени в детското хранене, затрудняват баланса. Майчиното мляко съдържа малко количество желязо, но то е с много висока резорбция – 50%, и не бива да се пренебрегва. Желязото от кравето мляко е само с 10% резорбция. Въпреки рядкото развитие на анемия при здрави доносени деца, даването на обогатени с желязо храни е необходимо.^{7,8}

Препоръчва се внос на 6 mg желязо на 1000 kcal или общо около 15–20 (30) mg, като минималният внос за здрави възрастни е 8–10 mg, а при менструиращи жени – 15–18 mg. Много богати на хемово желязо с висока 20–25% резорбция са животинските вътрешности – черен дроб, далак, бъбреци, кървавица, сърца, също месото, рибата и морските дарове. За профилактика на желязодефицитна анемия те са много подходящи, но лечение на вече установена анемия само с тях не може да се провежда. Например 1 табл. малтофер съдържа 100 mg желязо, а за да се внесе това количество със свински черен дроб, трябва да се консумират 500 g дневно. Много пациенти имат диспептични оплаквания при консумация на вътрешности от трудно смилаемата съединителна тъкан в тях. При придружаващи дислипотеинемии и хиперурикемия тяхната консумация е противопоказана. Заешкото месо е най-богато

| Продукт, 100 g | Желязо, mg | Продукт, 100 g | Желязо, mg |
|-------------------|------------|----------------------|------------|
| зелен грах | 1.9 | краве мляко | 0.4 |
| зрял фасул | 8.8 | говеждо месо | 2.6 |
| леща | 6.1 | пилешко месо | 0.7 |
| соя | 8.6 | заешко месо | 3.3 |
| спанак | 2.7 | черен дроб говежди | 7.1 |
| магданоз | 8.9 | черен дроб свински | 22 |
| малини | 1.0 | цяло яйце | 2.1 |
| грозде | 1.3 | яйчен жълтък | 7.2 |
| вишни | 1.4 | скумрия | 1.2 |
| праскови | 1.3 | сардина | 2.5 |
| кайсии | 1.4 | орехи | 3.1 |
| гюли | 1.5 | фъстъци | 2 |
| ябълки | 2.0 | лешници | 3.8 |
| хляб пълнозърнест | 2.4 | бадеми | 4.1 |
| хляб ръжен | 1.4 | житни зърна (булгур) | 2.0 |

Табл. 6. Съдържание на желязо в българските хранителни продукти в mg %⁵

на желязо от видовете меса, но то се консумира сравнително рядко. Богати на нехемово желязо са черният шоколад, листните зелени зеленчуци (спанак), зелен фасул, бобови храни, ядки, магданоз, плодове (табл. 6). Цитрусите са богати на витамин С, улесняващ резорбцията. Бедни на желязо са незелените зеленчуци, някои от плодовете, млякото. Богатите на витамини В2 и D храни също подпомагат резорбцията на желязото. Основен източник, както в развитите, така и в слабо развитите страни, е нехемовото желязо, което осигурява 85–90% от неговия внос. Комбинирани хранителни добавки за рационално и профилак-

тично хранене би трябвало да съдържат минимум 10 mg дневен внос на желязо, за да сме сигурни, че минималните нужди са задоволени.^{2, 3, 7, 8}

При пациенти на парентерално хранене също са необходими добавки от желязо, обикновено 1–2 mg дневно желязен декстран в смесите за венозно приложение. Продължителното му венозно приложение дори и в тези количества крие риск от хемосидероза и е необходим чест контрол на серумното желязо и феритина.

Анемията при пациенти с ХБН е с комплексна генеза и само при установен желязен дефицит се предприема суб-

ституция, най-често с медикаментозно желязо. Тук често се наблюдават дефицити на витамини В12, В6 и фолиева киселина, изискващи заместване. Болните със СПИН често имат тежък желязен дефицит, което допълнително уврежда клетъчния имунитет и се нуждаят от лечение, включително и диетични препоръки.^{7, 8, 9}

Въпреки подобреното хранене през последните десетилетия, желязодефицитните анемии продължават да бъдат световен проблем. Те се срещат не само в слабо развитите, но и във високо икономически развитите страни, главно в някои рисковни периоди от живота на човека. Етиологичните фактори на желязодефицитните анемии често се съчетават. Диагностиката и лечението им изискват колаборацията на общопрактикуващ лекар, нутриционист и хематолог.

Книгопис

1. Апостолов П. Заболявания на червените кръвни клетки. В кн. Вътрешна медицина. Под ред. З. Кръстев, София, 2004 г.
2. Балабански Л. Хранене и диететика, София, Мед. и физк., 1988 г.
3. Попов Б., М. Николова. Хранителни анемии. В: Хигиена, хранене и професионални болести. Под ред. Б. Попов, София, 2009 г.
4. Добрева А., Е. Йорганова. Клинична хематология. София, Мед. и физк., София, 1994 г.
5. Ташев Т., Г. Шишков. Таблици за състава на българските хранителни продукти. София, Мед. и физк., 1975 г.
6. Наредба № 23 на МЗ от 19.07.2005 г. за физиологичните норми за хранене на населението. ДВ, бр. 63 от 02.08.2005 г.
7. Morgan S., R. Weinsier. Fundamentals of clinical nutrition. Mosby-Year Book Inc, 1998.
8. Kraemer K., M. Zimmermann. Nutritional anemia. SIGHT AND LIFE, Zurich, Switzerland, 2007.
9. McClellan et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 3:1928–1936.
10. Beutler E., MA Lichtman, BS Coller. Williams Hematology. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2000.
11. Woodman R., L.Ferrucci, J.Guralnik. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol* 2005; 12:123–128.